

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

Разработчики:

Российское научное медицинское общество терапевтов
 Национальное научное общество инфекционистов
 Союз реабилитологов России

Главный редактор:

Мартынов А.И., академик РАН, профессор, Президент РНМОТ

Заместители главного редактора:

Горелов А.В., член-корреспондент РАН, профессор, Президент ННОИ

Малявин А.Г., профессор, Генеральный секретарь РНМОТ

Члены рабочей группы:

1. **Авдеев С.Н.**, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой пульмонологии Первого ГМУ им. И.М.Сеченова, главный внештатный пульмонолог МЗ РФ (*пульмонология*);
2. **Адашева Т.В.**, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, член Президиума РНМОТ (*введение, кардиология*);
3. **Бабак С.Л.**, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии МГМСУ им.А.И.Евдокимова (*пульмонология, реабилитация*);
4. **Беляева И.Б.** профессор кафедры терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э. Эйхвальда ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ (*ревматология*);
5. **Болиева Л.З.**, профессор, заведующая кафедрой фармакологии с клинической фармакологией ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России, член Президиума РНМОТ (*введение, иммунология, аллергология, клиническая фармакология*);
6. **Губернаторова Е.Е.**, к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И.Евдокимова (*эндокринология*);
7. **Екушева Е.В.**, профессор, заведующая кафедрой нервных болезней и нейрореабилитации Академии постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России (*неврология*);
8. **Зайратьянц О.В.**, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии МГМСУ им. А.И.Евдокимова (*патоморфология*);
9. **Зайцев А.А.**, профессор, главный пульмонолог Министерства обороны РФ (*пульмонология*);
10. **Иванова Г.Е.**, профессор, заведующая кафедрой медицинской реабилитации РНИМУ им. Н.И. Пирогова, председатель «Союза реабилитологов России» (*медицинская реабилитация*);
11. **Костина Н.Э.**, к.м.н., главный внештатный пульмонолог Воронежской области (*алгоритмы принятия решений на разных этапах оказания медицинской помощи и маршрутизация пациентов*);
12. **Котенко О.Н.**, к.м.н., главный внештатный специалист нефролог Департамента здравоохранения города Москвы, руководитель Московского городского научно-практического центра нефрологии и патологии трансплантированной почки ГБУЗ «Городская клиническая больница № 52» (*нефрология*);
13. **Лазебник Л.Б.**, профессор кафедры поликлинической терапии МГМСУ им. А.И.Евдокимова, вице-президент РНМОТ (*гастроэнтерология*);
14. **Лещенко И.В.**, профессор кафедры фтизиатрии и пульмонологии УрМУ, главный внештатный пульмонолог УФО (*пульмонология*);

15. **Мазуров В.И.**, Заслуженный деятель науки РФ, академик РАН, профессор, первый вице-Президент Ассоциации ревматологов России, главный ревматолог Санкт-Петербурга и СЗФО заведующий кафедрой терапии, ревматологии, экспертизы временной нетрудоспособности и качества медицинской помощи им. Э.Э.Эйхвальда, директор НИИ ревматологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова (*ревматология*);
16. **Малыгин В.Л.**, профессор, заведующий кафедрой психологического консультирования, психокоррекции и психотерапии МГМСУ им.А.И.Евдокимова (*психиатрия*);
17. **Малыгин Я.В.**, профессор кафедры психиатрии, наркологии и психотерапии МГМСУ им.А.И.Евдокимова (*психиатрия*);
18. **Овсянников Д.Ю.**, профессор, заведующий кафедрой детских болезней РУДН (*синдром системной воспалительной реакции у детей*);
19. **Пшеничная Н.Ю.**, профессор, заместитель директора по клинико-аналитической работе ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (*инфекционные болезни, эпидемиология*);
20. **Тарасова Л.В.**, профессор, заведующая Республиканским гастроэнтерологическим центром Минздрава Чувашской республики, заведующая кафедрой факультетской и госпитальной терапии ЧГУ им. И.Н.Ульянова, член Президиума РНМОТ (*гастроэнтерология*);
21. **Шилов Е.М.**, профессор, заведующий кафедрой нефрологии и гемодиализа Института профессионального образования, врач-нефролог высшей категории. Главный внештатный специалист нефролог МЗ РФ (*нефрология*);

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ	7
ПЕРСИСТЕНЦИЯ ВИРУСА И СИСТЕМНОЕ ВОСПАЛЕНИЕ КАК ВОЗМОЖНЫЕ МЕХАНИЗМЫ ПАТОГЕНЕЗА LONG-COVID ИНФЕКЦИИ.....	15
ПОРАЖЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ.....	28
ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ.....	40
ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ	64
ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ.....	79
ПОРАЖЕНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ	90
РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ.....	94
НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ	114
ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG- COVID ИНФЕКЦИИ.....	142
ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ,	150
МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ВЗРОСЛЫХ,	165
МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ	169
АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ	200

ВВЕДЕНИЕ

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

В октябре 2020 года была предложена **Классификация Национального Института Здоровья Великобритании** (National Institute for Health and Care Excellence - NICE, в соглашении с Scottish Intercollegiate Guidelines Network и The Royal College of General Practitioners 30 октября 2020) (**COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE guideline [NG188]** *Published date: 18 December 2020*; <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>):

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

Довольно скоро были внесены дополнения в Международный классификатор болезней, травм и причин смерти МКБ-10:

Постковидный синдром — возникает у лиц после 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 (ВОЗ, 06.10.2021 г. https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1).

Термин «долгий ковид» («Long Covid») 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). Некоторые исследователи разделяют постковидный синдром и **лонг-ковид**, считая первый осложнением излеченного COVID-19, а второй – хронической персистенцией вируса в организме.

Предложены новые коды МКБ-10 (не для кодирования причины смерти и в России пока не рекомендованы МЗ РФ для применения)

U08.9 — личный анамнез COVID-19 неуточненный. Этот дополнительный код используется для записи более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который влияет на состояние здоровья человека.

U09.9 — состояние после COVID-19. Постковидный синдром. Этот код позволяет установить связь 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 [1].

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 по понятным причинам еще не проведены полноценные клинические исследования, однозначно свидетельствующие 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.

По инициативе Российского научного медицинского общества терапевтов в содружестве с Национальным научным обществом инфекционистов и Союзом реабилитологов России предпринята попытка обобщить имеющийся материал и представить его в виде методических рекомендаций.

Литература.

1. Зайратьянц О.В., Малявин А.Г., Самсонова М.В. и др. Патоморфологические изменения в легких при COVID-19: клинические и терапевтические параллели//Терапия.-2020.-5.-35-46).

ОСОБЕННОСТИ ИНФЕКЦИОННОГО ПРОЦЕССА ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

Лонг-ковид и постковидный синдром: определения

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

Согласно многим публикациям, под термином «лонг-ковид» принято считать клинические проявления заболевания, длящиеся более 4-х, но менее 12 недель с начала болезни, а хронический ковид или «постковидный синдром» - как период, выходящий за рамки 12 недель с момента развития заболевания (Рис.1) [2-5].

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

Предполагается, что вирус, отвечающий за репликацию, исчезает максимум через месяц после возникновения симптомов, оставляя после себя долговременные последствия [8]. Тем не менее, сейчас многие исследования сосредоточены на поиске резервуаров вируса, в которых предположительно 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].

Тем не менее, в настоящее время использование противовирусных препаратов не рекомендовано для больных с лонг-ковидом и постковидным синдромом. Исключение могут представлять лишь пациенты, у которых на протяжении нескольких месяцев сохраняется положительный результат ПЦР на SARS-CoV2 в назофарингеальных мазках. Как правило, это пациенты с онкологической патологией, заболеваниями системы крови, ВИЧ-инфекцией [10].

У этой группы пациентов может быть эффективным использование иммунотерапии для достижения клиренса вируса [11], а противовирусная терапия не приносит ожидаемого эффекта [12].

Патофизиологические процессы, лежащие в основе лонг-ковида и постковидного синдрома.

Выделяют несколько механизмов, оказывающих влияние на развитие лонг-ковида и пост-ковидного 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.

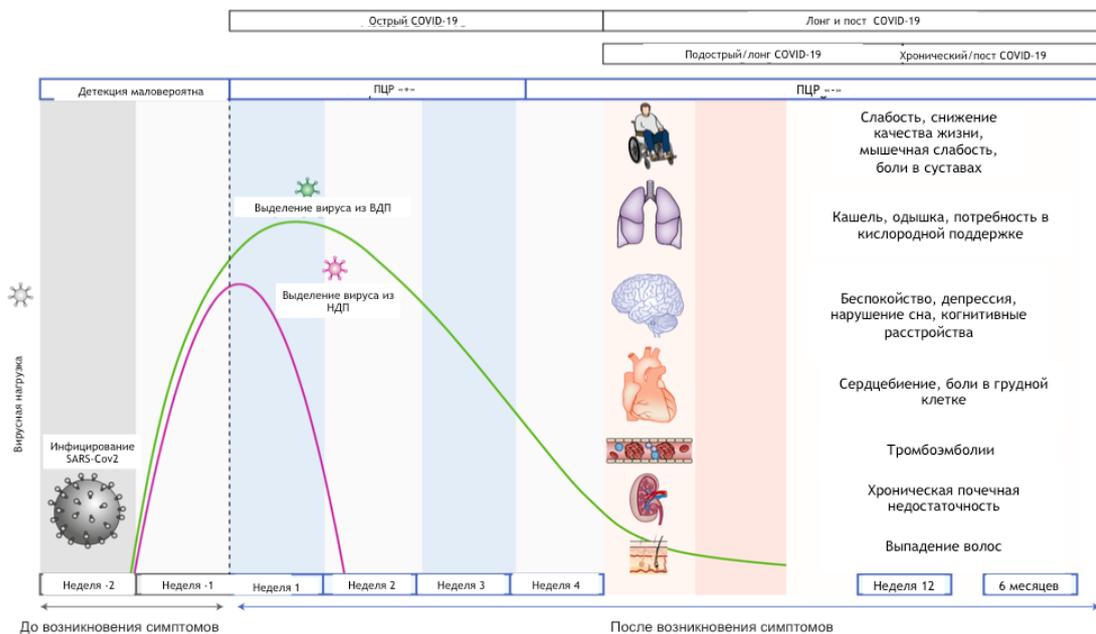


Рис.1. Временная шкала COVID-19, лонг-ковида и постковидного синдрома (Источник: Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, Cook JR, Nordvig AS, Shalev D, Sehrawat TS, Ahluwalia N. Post-acute COVID-19 syndrome. Nature medicine. 2021 Apr;27(4):601-15)

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 богатого 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, гипервоспаления 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 гипервоспалительного 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 фиброножировые 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- α ,

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 сосудами 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 иммуносенсбилизации 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.

Пост-ковидный «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 β -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 β -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, 50].

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 лонг-ковида и постковидного синдрома практически не выражены, у других, даже перенесших инфекцию в легкой форме, отмечаются долговременные последствия, влияющие на трудоспособность и качество жизни. Подход к лечению лонг-ковида и постковидного синдрома должен включать комплексные методы воздействия на организм, ориентированные на снижение выраженности или устранение органной дисфункции и реабилитационные мероприятия, основанные на понимании патофизиологии этих состояний.

Литература

1. Diaz Janet V. and Joan B. Soriano. "A Delphi consensus to advance on a Clinical Case Definition for Post COVID-19 condition: A WHO protocol." (2021) <https://doi.org/10.21203/rs.3.pex-1480/v1>
2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021 Apr;27(4):601-15.
3. Kabi A., Mohanty A., Mohanty A.P. et al. Post COVID-19 Syndrome: A Literature Review. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020 Dec 31:289-95
4. Perrin R., Riste L., Hann M. et al. Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. *Medical hypotheses*. 2020 Nov;144:110055;
5. Post-COVID Conditions. CDC, 2021, Updated July 12, 2021 [<https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects.html#print> accessed 18 July 2021]
6. Mohanty A., Kabi A., Mohanty A.P. et al. Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Issues and Challenges: An Indian Perspective; *Journal of Advances in Medicine and Medical Research*. 2020; 32(14):10-17
7. Mohanty A, Kabi A, Kumar S. et al. Role of rapid antigen test in the diagnosis of COVID-19 in India. *Journal of Advances in Medicine and Medical Research* 2020; 32(18):77-80
8. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature medicine*. 2021 Apr;27(4):601-15
9. Marx V. Scientists set out to connect the dots on long COVID. *Nature Methods*. 2021 May;18(5):449-53
10. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case study: Prolonged infectious SARS-CoV-2 shedding from an asymptomatic immunocompromised cancer patient. *Cell*. 2020, 183(7), pp.1901-1912.
11. Moore J.L., Ganapathiraju P.V., Kurtz C.P. et al. A 63-year-old woman with a history of non-hodgkin lymphoma with persistent SARS-CoV-2 infection who was seronegative and treated with convalescent plasma. *The American journal of case reports*. 2020;21:e927812-1
12. Camprubí D., Gaya A., Marcos M.A. et al. Persistent replication of SARS-CoV-2 in a severely immunocompromised patient treated with several courses of remdesivir. *International Journal of Infectious Diseases*. 2021 Mar 1;104:379-81
13. Inoue S. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med*. 2020; Surg. 6, 233–246.

14. Lescure F.X. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20, 697–706.
15. Huppert L.A., Matthay M.A. & Ware L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40, 31–39.
16. Datta S.D., Talwar A. & Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324, 2251–2252.
17. McElvaney O.J. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020; 202, 812–821.
18. Hendaus M.A. & Jomha F.A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020; Jun 8:1-7.
19. Ramlall V. Immune complement and coagulation dysfunction in adverse outcomes of SARS-CoV-2 infection. *Nat. Med.* 2020; 26, 1609–1615.
20. Skendros P. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis. *J. Clin. Invest.* 2020; 130, 6151–6157.
21. Siripanthong B. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management. *Heart Rhythm.* 2020; 17, 1463–1471.
22. Liu P.P., Blet A., Smyth D. & Li H. The science underlying COVID-19: implications for the cardiovascular system. 2020; *Circulation* 142, 68–78.
23. Lazzerini P.E., Laghi-Pasini F., Boutjdir M. et al. Cardioimmunology of arrhythmias: the role of autoimmune and inflammatory cardiac channelopathies. *Nat. Rev. Immunol.* 2019; 19, 63–64.
24. Agarwal A.K., Garg R., Ritch A. et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome. *Postgrad. Med. J.* 2007; 83, 478–480.
25. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12, 69.
26. Muccioli L. COVID-19-associated encephalopathy and cytokine-mediated neuroinflammation. *Ann. Neurol.* 2020; 88, 860–861.
27. South K. Preceding infection and risk of stroke: an old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int J. Stroke* 2020; 15, 722–732.
28. Romero-Sánchez C.M. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry. *Neurology*, 2020; 95, e1060–e1070.
29. Reichard R.R. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140, 1–6.
30. Bortolato B., Carvalho A.F., Soczynska J.K. et al. The involvement of TNF- α in cognitive dysfunction associated with major depressive disorder: an opportunity for domain specific treatments. *Curr. Neuropharmacol.* 2015; 13, 558–576.
31. Perrin R. Into the looking glass: post-viral syndrome post COVID-19. *Med. Hypotheses.* 2020; 144, 110055
32. Morbini P. Ultrastructural evidence of direct viral damage to the olfactory complex in patients testing positive for SARS-CoV-2. *JAMA Otolaryngol. Head Neck.* 2020; 146(10), 972-973.
33. Ameres M. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J. Neurol.* 2020; 267, 3476–3478.
34. Kanberg N. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology.* 2020; 95(12), e1754-e1759.
35. Kaseda E.T. & Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: a differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. 2020; *Clin. Neuropsychol.* 34, 1498–1514.

36. Novak P. Post COVID-19 syndrome associated with orthostatic cerebral hypoperfusion syndrome, small fiber neuropathy and benefit of immunotherapy: a case report. *eNeurologicalSci.* 2020; 21, 100276.
37. Miglis M.G., Goodman B.P., Chémali K.R. & Stiles L. 'Post-COVID-19 chronic symptoms' by Davido et al. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020; 21, p.100276.
38. Sakusic A. & Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care.* 2018; 24, 410–414.
39. Gentile S., Strollo F., Mambro A. & Ceriello A. COVID-19, ketoacidosis and new-onset diabetes: are there possible cause and effect relationships among them? *Diabetes Obes. Metab.* 2020; 22, 2507–2508.
40. Salvio G. Bone metabolism in SARS-CoV-2 disease: possible osteoimmunology and gender implications. *Clin. Rev. Bone Miner. Metab.* 2020; 2020 Sep 1:1-7.
41. Su H. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. 2020; *Kidney Int.* 98, 219–227.
42. Kudose S. Kidney biopsy findings in patients with COVID-19. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2020;31, 1959–1968.
43. Peleg Y. Acute kidney injury due to collapsing glomerulopathy following COVID-19 Infection. *Kidney Int. Rep.* 2020; 5, 940–945.
44. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020; 370, m3026.
45. Zuo T. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology.* 2020; 159, 944–955.e8.
46. Donati Zeppa S., Agostini D., Piccoli G., Stocchi V. & Sestili P. Gut microbiota status in COVID-19: an unrecognized player? *Front. Cell. Infect. Microbiol.* 2020; 10, 576551.
47. Bradley K.C. Microbiota-driven tonic interferon signals in lung stromal cells protect from influenza virus infection. *Cell Rep.* 2019 ;28, 245–256. e4.
48. Rowley A.H. Understanding SARS-CoV-2-related multisystem inflammatory syndrome in children. *Nat. Rev. Immunol.* 2020; 20, 453–454.
49. Jiang L. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20, e276–e288.
50. Nakra N.A., Blumberg D A., Herrera-Guerra A. et al. Multi-system inflammatory syndrome in children (MIS-C) following SARS-CoV-2 infection: review of clinical presentation, hypothetical pathogenesis, and proposed management. *Children (Basel).* 2020; 7, 69.

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

Длительная персистенция SARS-CoV-2 в организме человека

Длительный период персистенции и выделения описан для целого ряда респираторных вирусов, включая SARS-CoV [1] и MERS-CoV [2]. Для SARS-CoV-2 также с самого начала пандемии описаны случаи персистенции вируса в дыхательных путях, что подтверждалось положительными результатами теста на РНК вируса методом амплификации нуклеиновых кислот [3, 4]. В одном из ранних исследований, проведенных Zhou F. 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 более поздних исследованиях медиана продолжительности выделения вируса составила 31 день от начала заболевания, при минимальной продолжительности 18 дней, максимальной 48 дней [6]. 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 ± 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. У всех пациентов отмечалось клиническое выздоровление, положительная динамика по данным КТ органов грудной клетки, отсутствие необходимости в продолжении терапии. Однако, 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]. Опубликованы результаты исследований, в которых описаны случаи длительного, вплоть до 4 месяцев, обнаружения SARS-CoV-2 в материале из верхних дыхательных путей в количественном ПЦР-тесте [10]. В исследовании Salmon-Ceron D. и соавт. (2020) ПЦР-тест мазков из носоглотки на SARS-CoV-2 RT-PCR через два месяца после начала заболевания был положительным у 11 из 43 пациентов и у трех пациентов оставался положительным через 3 месяца от начала заболевания [11].

Хотя SARS-CoV-2 преимущественно передается воздушно-капельным путем и клинически проявляется поражением органов дыхания, следует

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

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

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

Факторы, способствующие персистенции вируса

Предположительно длительному выделению вируса могут способствовать несколько факторов. Одним из таких факторов ряд авторов считает тяжесть заболевания в остром периоде. Так в одном исследовании показано, что медиана продолжительности обнаружения вируса в образцах из дыхательных путей у больных с тяжелым течением острого периода COVID-19 (21 день, 14–30 дней) была значимо дольше, чем у пациентов с легким течением болезни (14 дней, 10–21 день; $p = 0.04$) [18]. Эти данные коррелируют с данными о более длительном выделении вируса у пациентов, находившихся в ОРИТ, в сравнении с пациентами, госпитализированными в инфекционные отделения [19]. Кроме того, вирусная нагрузка у пациентов с тяжелым течением заболевания была значимо выше (по данным одного из исследований в 60 раз выше), чем у пациентов с легким течением заболевания, что позволяет предположить прямую корреляцию между степенью вирусной нагрузки и тяжестью течения болезни [20].

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

Другие потенциальные факторы риска включают лихорадку ($t > 38.5^{\circ}\text{C}$), применение кортикостероидов и сроки госпитализации. В частности, в одной из работ показано, что тяжелое течение болезни, прогрессирование инфильтративных изменений в легких по данным КТ более чем на 50% в течение 24-28 ч прямо коррелировало с длительным выделением вируса. Однако при проведении многофакторного регрессионного анализа эта зависимость не была столь очевидной [24]. В другом исследовании, включавшем 113 госпитализированных пациентов, медиана выделения РНК SARS-CoV-2 составила 17 дней (от 13 до 22 дней). Длительное выделение (более >15 дней) наблюдалось у 76 пациентов (67.3%), прямая корреляция отмечалась с мужским полом, нахождением на ИВЛ и сроками госпитализации ($p = 0.002$) [25].

Инфекционность персистирующего SARS-CoV-2

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

Становится все более очевидным, что риск для окружающих, связанный с контактами с реконвалесцентами COVID-19, является незначительным. В одном из исследований у медицинских работников, имевших положительный тест в течение периода до 55 дней после появления симптомов, живой вирус в мазках

из носо-и ротоглотки выделен не был [29]. В другом исследовании у 48 пациентов с положительным тестом на РНК SARS-CoV-2 более 14 дней от начала заболевания, также не было выявлено живого вируса [30]. Однако в работе Jeong H.W. и соавт. (2020) показано, что живой вирус может обнаруживаться в период более 15 дней в слюне, моче и кале [31].

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

Персистенция вируса у иммунокомпроментированных пациентов

Анализ данных исходов COVID-19 у пациентов с различными сопутствующими заболеваниями показал, что онкологические заболевания легких и крови, трансплантация органов, первичные иммунодефициты являются факторами риска тяжелого течения COVID-19, внутрибольничных инфекций, летальных исходов, связанных с COVID-19 [32]. В ряде работ сообщается о высокой вероятности персистенции, реактивации или реинфекции SARS-CoV-2 у иммунокомпроментированных пациентов. И хотя длительное выделение вирусной РНК в ПЦР-тесте у симптомных и бессимптомных пациентов описано уже в достаточно большом числе исследований, выделить вирус с подтвержденной инфекционностью у пациентов с сохранной иммунной системой в период более 2 недель после начала заболевания пока не удалось [33]. При этом имеется несколько сообщений о выделении активного вируса иммунокомпроментированными пациентами в течение недель и даже месяцев после начала заболевания. В ряде случаев у этих пациентов отмечался даже рецидив симптомов, проводились повторные курсы лечения ремдесивиром, что, в конечном итоге, приводило к элиминации вируса [34-40]. Самый длительный период выделения жизнеспособного вируса в мазке из носоглотки - ~8 месяцев, зафиксирован у пациента с неходжкинской лимфомой [41]. Объяснением подобных фактов может быть то, что вирусная нагрузка у иммунокомпроментированных пациентов может отличаться от таковой у пациентов с сохранным иммунитетом.

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

Однако, учитывая, что SARS-CoV-2 является пандемической инфекцией, вполне возможно влияние иммунного ответа организма-хозяина на эволюцию

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

Персистенция вируса и возможность рецидива или реинфекции

Имеются сообщения об обнаружении вируса SARS-CoV-2 в респираторных образцах у пациентов, перенесших COVID-19, после получения одного или двух отрицательных результатов ПЦР-теста [43-46]. В этой связи возникают вопросы, связано ли это с погрешностями забора материала, ограниченной чувствительностью теста, персистенцией вируса, рецидивом или реинфекцией. Хотя имеющиеся данные ограничены, имеется ряд исследований, в которых таких пациентов наблюдали в течение определенного времени после выписки из стационара и не выявили заражения членов их семей, что позволило предположить выделение неактивного вируса [46]. Однако имеется несколько сообщений о выделении у выздоровевших пациентов другого штамма вируса, что может говорить о реинфекции или мутации исходного штамма [47, 48].

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

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

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

Альтернативный подход может быть связан с использованием в таких ситуациях иммуномодулирующих средств. В этом плане представляется перспективным использование Ингавирина. В доклинических и клинических исследованиях показана эффективность препарата имидазолилэтанамида пентандиовой кислоты (Ингавирин®) в отношении вирусов гриппа типа А и В, аденовируса, вируса парагриппа, респираторно-синцитиального вируса, коронавируса, метапневмовируса, энтеровирусов и риновируса. Механизм действия препарата реализуется на уровне инфицированных клеток за счет активации факторов врожденного иммунитета, подавляемых вирусными белками. Ингавирин® повышает экспрессию рецептора интерферона- α первого типа на поверхности эпителиальных и иммунокомпетентных клеток, активирует синтез противовирусного эффекторного белка МхА (ранний фактор противовирусного ответа, ингибирующий внутриклеточный транспорт рибонуклеопротеиновых комплексов вирусов) и фосфорилированной формы протеинкиназы R, подавляющей трансляцию вирусных белков. Помимо противовирусного действия, Ингавирин® оказывает противовоспалительный эффект, обусловленный подавлением продукции фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкинов, снижением активности миелопероксидазы, и проявляет регенеративное действие. Проведенное клиническое исследование подтвердило эффективность препарата в острый период [55]. Исходя из механизма действия, включающего снижение вирусной нагрузки, логично предположить целесообразность назначения Ингавирина при Long-COVID-19. Требуются дальнейшие исследования.

Хроническое воспаление

Ввиду того, что в достаточно большом числе исследований показана возможность длительной персистенции SARS-CoV-2 в организме человека, возникло предположение о возможной роли активации иммунной системы в патогенезе долгого COVID-19. В частности, опубликован обзор данных, согласно которым Т-клеточная дисфункция может способствовать развитию долгого ковида, патофизиология которого очень сходна с аутоиммунными заболеваниями [56]. Это подтверждается результатами аутопсии пациентов, умерших от COVID-19, у которых в легких и других органах были обнаружены

инфильтраты с высокой концентрацией CD8 β Т-лимфоцитов, которые являются одними из важнейших медиаторов аутоиммунных реакций [57].

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

В-лимфоциты также могут играть определенную роль в иммунопатогенезе долгого COVID-19. Так при анализе образцов крови пациентов, госпитализированных с новой коронавирусной инфекцией COVID-19, антифосфолипидные антитела были выявлены в 52% случаев. В дальнейшем в ходе исследования была подтверждена роль этих антител в гиперактивации нейтрофилов и более тяжелом течении заболевания [61]. В других работах у 10-50% пациентов с COVID19 были выявлены аутоантитела против интерферонов, нейтрофилов, соединительной ткани и др. [62-65]. Кроме того, уже очевидно, что при тяжелом течении COVID-19 развивается лимфопения (т.е. снижение уровня В- и Т-лимфоцитов), что приводит к избыточной воспалительной реакции [66, 67]. Связано это с тем, что именно лимфоциты, особенно Т-лимфоциты, играют важную роль в разрешении воспаления, связанного с инфекцией [68, 69]. В подтверждение этого имеются результаты мета-анализа, согласно которым лимфопения и повышенное содержание провоспалительных нейтрофилов являются независимыми факторами риска тяжелого течения COVID-19 и летальности [70-72]. Таким образом, неразрешенная избыточная воспалительная реакция может играть определенную роль в развитии долгого ковида. Показано также, что при низких уровнях Т- и В-лимфоцитов создаются благоприятные условия для персистенции SARS-CoV-2, что может, в свою очередь, поддерживать активацию иммунной системы при долгом COVID-19 [73]. Кроме того, к настоящему времени описано достаточно большое число случаев мультисистемного воспалительного синдрома (MIS), развивающегося у детей и взрослых через 2-6 недель после острого периода инфекции. Интересно, что у этих пациентов в остром периоде могло быть достаточно легкое или даже бессимптомное течение заболевания, а впоследствии наблюдался рост уровней маркеров воспаления (СРБ, ИЛ-6, ферритина, Д-димера), лимфопения и тяжелые нарушения со стороны сердечно-сосудистой, нервной систем, желудочно-кишечного тракта [74-76]. Отсроченное развитие мультисистемного воспалительного синдрома подтверждает значимость дисрегуляции адаптивного иммунитета [77]. Таким образом, возможно неразрешившееся воспаление может быть одним из факторов развития долгого ковида как у взрослых, так и у детей, и объясняет такие характерные его симптомы как миалгия, артралгия, утомляемость. При этом необходимо иметь ввиду, что хроническая усталость является не только признаком воспаления, но и

нарушений мозгового кровообращения, дисфункции вегетативной нервной системы, что также может иметь значение в патогенезе долгого ковида [78, 79].

Другой причиной длительного воспалительного процесса может быть патология 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 [80, 81]. Важно понимать, что те же симптомы со стороны органов пищеварения (тошнота, рвота, диарея и др.) наблюдаются у пациентов с долгим ковидом [82]. Нарушение микробиоты ЖКТ наблюдается при новой коронавирусной инфекции в течение периода до 30 дней от начала заболевания и коррелирует с тяжестью заболевания и уровнями воспалительных маркеров [83, 84]. Учитывая тесную взаимосвязь между ЖКТ и иммунной системой, это также может играть определенную роль в поддержании хронического воспаления [85].

Для подавления клинических проявлений хронического воспаления, существенно влияющих на качество жизни пациентов, можно использовать нестероидные противовоспалительные препараты и парацетамол. При этом представляется приоритетным использование фиксированных комбинаций парацетамола с адреномimetиками и антигистаминными препаратами (парацетамол+цитеризин+фенилэфрин, Терафлю), поскольку в этом случае наблюдается синергизм действия препаратов и достигается возможность комплексного действия сразу на несколько симптомов (слабость, озноб, лихорадка, миалгия, артралгия, кашель, заложенность носа, ринорея, чихание) [86, 87].

У пациентов с COVID-19, как правило, развивается эндотелиальная дисфункция, в результате прямого вирусного поражения эндотелиоцитов. Эндотелиальная дисфункция приводит к нарушению микроциркуляции и способствует формированию гипоксии в различных органах и тканях. Со стороны ЦНС обычно отмечается усугубление симптоматики уже имеющейся хронической ишемии мозга, либо возникновение когнитивных нарушений и астенического синдрома *de novo*. Пациентам с признаками когнитивных нарушений и сопутствующего астенического синдрома рекомендуется применять терапию, направленную на устранение эндотелиальной дисфункции и улучшение микроциркуляции. С этой целью целесообразно применять депротеинизированный гемодериват крови телят, который обладает подтвержденным эндотелиопротективным действием, способствует улучшению реологии эритроцитов и увеличению количества функционирующих капилляров. Согласно последним клиническим данным, прием препарата по 2 таблетки 3 раза в день не менее 45 дней способствует регрессу когнитивных нарушений и сопутствующего астенического синдрома.

Литература

1. Cheng P.K.C, Wong D., Tong L.K.L. et al. Ip S.-M. Lo A.C.T.; Lau C.-S., Yeung E.Y.H., Lim W.W.L. Viral shedding patterns of coronavirus in patients with probable severe acute respiratory syndrome. *Lancet* 2004. 363. 1699–1700.
2. Oh M.-D., Park W.B., Choe P.G. et al. Choi S.-J., Kim J.-I., Chae J., Park S.S., Kim E.-C., Oh H.S., Kim E.J. et al. Viral Load Kinetics of MERS Coronavirus Infection. *N. Engl. J. Med.* 2016, 375, 1303–1305.
3. Zou L., Ruan F., Huang M. et al. Liang L., Huang H., Hong Z., Yu J., Kang M., Song Y., Xia J. et al. SARS-CoV-2 Viral Load in Upper Respiratory Specimens of Infected Patients. *N. Engl. J. Med.* 2020, 382, 1177–1179.
4. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. Low J.G., Tan S.Y., Loh J., Ng O.-T., Marimuthu K., Ang L.W., Mark T.M. et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA* 2020, 323, 1488–1494.
5. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* 2020, 395, 1054–1062.
6. Zhou B., She J., Wang Y. et al. Ma X. Duration of Viral Shedding of Discharged Patients with Severe COVID-19. *Clin. Infect. Dis.* 2020, 71, 2240–2242.
7. Carmo A., Pereira-Vaz J., Mota V. et al. Clearance and Persistence of SARS-CoV-2 RNA in COVID-19 patients. *J Med Virol* 2020 Oct;92(10):2227-2231.
8. Vibholm LK, Nielsen SSF, Pahus MH et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine*. 2021 Feb; 64: 103230. Published online 2021 Jan 30. doi: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
9. Li N., Wang X., Lv T. Prolonged SARS-CoV-2 RNA shedding: Not a rare phenomenon. *J. Med. Virol.* 2020, 92, 2286–2287.
10. Hirotsu Y, Maejima M, Shibusawa M. et al. Comparison of automated SARS-CoV-2 antigen test for COVID-19 infection with quantitative RT-PCR using 313 nasopharyngeal swabs including from seven serially followed patients. *Int J Infect Dis.* 2020 Oct;99:397-402.
11. Salmon-Ceron D, Slama D, De Broucker T. et al. Clinical virological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: A cross-sectional study. *J Infect.* 2021 Feb;82(2):e1-e4. doi: 10.1016/j.jinf.2020.12.002. Epub 2020 Dec 4.
12. Morone G., Palomba A., Iosa M. et al. Caporaso T., De Angelis D., Venturiero V., Savo A., Coiro P.; Carbone D., Gimigliano F. et al. Incidence and Persistence of Viral Shedding in COVID-19 Post-acute Patients with Negativized Pharyngeal Swab: A Systematic Review. *Front. Med.* 2020, 7.
13. Van Doorn A.S., Meijer B., Frampton C.M.A. et al. Barclay M.L., De Boer N.K.H. Systematic review with meta-analysis: SARS-CoV-2 stool testing and the potential for faecal-oral transmission. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2020.
14. Park SK, Lee CW, Park DI et al. Woo HY. Detection of SARS-CoV-2 in Fecal Samples From Patients With Asymptomatic and Mild COVID-19 in Korea. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2021 Jul;19(7):1387-1394.
15. Wu Y, Guo C, Tang L et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2020 May;5(5):434-435.
16. Gaebler C, Wang Z, Lorenzi et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021 Mar;591(7851):639-644.
17. Guerrero-Latorre L, Ballesteros I, Villacrés-Granda I. et al. SARS-CoV-2 in river water: Implications in low sanitation countries. *Sci Total Environ.* 2020 Nov 15;743:140832.

18. Zheng S., Fan J., Yu F. et al. Viral load dynamics and disease severity in patients infected with SARS-CoV-2 in Zhejiang province, China, January-March 2020: Retrospective cohort study. *BMJ* 2020, 369, m1443.
19. Fang Z., Zhang Y., Hang C. et al. Comparisons of viral shedding time of SARS-CoV-2 of different samples in ICU and non-ICU patients. *J. Infect.* 2020, 81, 147–178.
20. Liu Y., Yan L.-M., Wan L. et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19. *Lancet Infect. Dis.* 2020, 20, 656–657.
21. Bullard J., Dust K., Funk D. et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
22. van Kampen J.J.A., van de Vijver D., Fraaij P.L.A. et al. Haagmans B.L., Lamers M.M., Okba N., van den Akker J.P.C., Endeman H., Gommers D., Cornelissen J.J. et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun.* 2021, 12, 267.
23. Marks M., Millat-Martinez P., Ouchi D. et al. Transmission of COVID-19 in 282 clusters in Catalonia, Spain: A cohort study. *Lancet Infect. Dis.* 2021, 1.
24. Li T.-Z., Cao Z.-H., Chen Y. et al. Duration of SARS-CoV-2 RNA shedding and factors associated with prolonged viral shedding in patients with COVID-19. *J. Med. Virol.* 2020, 10.
25. Xu K., Chen Y., Yuan J., Yi P. et al. Factors Associated with Prolonged Viral RNA Shedding in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin. Infect. Dis.* 2020, 71, 799–806.
26. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature* 2020, 581, 465–469.
27. Bullard J., Dust K., Funk D. et al. Predicting infectious SARS-CoV-2 from diagnostic samples. *Clin. Infect. Dis.* 2020.
28. Liu W.D. Chang S.-Y., Wang J.-T. et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect.* 2020 Aug; 81(2): 318–356.
29. Laferl H., Kelani H., Seitz T. et al. An approach to lifting self-isolation for health care workers with prolonged shedding of SARS-CoV-2 RNA. *Infection* 2020, 6, 1–7.
30. Sohn Y., Jeong S.J., Chung W.S. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Asymptomatic or Mildly Symptomatic Patients with COVID-19 in a Later Phase. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 2924.
31. Jeong H.W., Kim S.M., Kim H.S. et al. Viable SARS-CoV-2 in various specimens from COVID-19 patients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020.
32. Fung M., Babik J.M. COVID-19 in Immunocompromised Hosts: What We Know So Far. *Clin. Infect. Dis.* 2021, 72, 340–350.
33. Cevik M., Tate M., Lloyd O. et al. SARS-CoV-2, SARS-CoV, and MERS-CoV viral load dynamics, duration of viral shedding, and infectiousness: A systematic review and meta-analysis. *Lancet Microbe* 2020.
34. Choi B., Choudhary M.C., Regan J. et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an Immunocompromised Host. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2291–2293.
35. Baang J.H., Smith C., Mirabelli C. et al. Prolonged Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Replication in an Immunocompromised Patient. *J. Infect. Dis.* 2021, 223, 23–27.
36. Aydilto T., Gonzalez-Reiche A.S., Aslam S. et al. Shedding of Viable SARS-CoV-2 after Immunosuppressive Therapy for Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 2586–2588.
37. Helleberg M., Niemann C.U., Moestrup K.S. et al. Kirk O., Lebech A.M., Lane C., Lundgren J. Persistent COVID-19 in an Immunocompromised Patient Temporarily Responsive to Two Courses of Remdesivir Therapy. *J. Infect. Dis.* 2020, 222, 1103–1107.
38. Avanzato V.A., Matson M.J., Seifert S.N. et al. Case Study: Prolonged Infectious SARS-CoV-2 Shedding from an Asymptomatic Immunocompromised Individual with Cancer. *Cell* 2020, 183, 1901–1912.e1909.

39. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient—A case study. *Open Forum Infect. Dis.* 2021.
40. Beigel J.H., Tomashek K.M., Dodd L.E. et al. Remdesivir for the Treatment of Covid-19—Final Report. *N. Engl. J. Med.* 2020, 383, 1813–1826.
41. Sepulcri C., Dentone C., Mikulska M. et al. The longest persistence of viable SARS-CoV-2 with recurrence of viremia and relapsing symptomatic COVID-19 in an immunocompromised patient—A case study. *Open Forum Infect. Dis.* 2021.
42. Rausch J.W., Capoferri A.A., Katusiime M.G. Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2020, 117, 24614–24616.
43. Kang H., Wang Y., Tong Z, Liu X. Retest positive for SARS-CoV-2 RNA of “recovered” patients with COVID-19: Persistence, sampling issues, or re-infection? *J. Med. Virol.* 2020, 92, 2263–2265.
44. Duggan N.M., Ludy S.M., Shannon B.C. et al. Is novel coronavirus 2019 reinfection possible? Interpreting dynamic SARS-CoV-2 test results through a case report [published online ahead of print, 2020 Jul 4]. *Am. J. Emerg. Med.* 2020.
45. Lafaie L., Célarier T., Goethals L. et al. Recurrence or Relapse of COVID-19 in Older Patients: A Description of Three Cases. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2020, 68, 2179–2183.
46. Torres D.D.A., Ribeiro L.D.C.B. Riello A.P.D.F.L. et al. Reinfection of COVID-19 after 3 months with a distinct and more aggressive clinical presentation: Case report. *J. Med. Virol.* 2020.
47. Tillett R.L., Sevinsky J.R., Hartley P.D. et al. Kerwin H., Crawford N., Gorzalski A., Laverdure C., Verma S.C., Rossetto C.C., Jackson D. et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: A case study. *Lancet Infect. Dis.* 2021, 21, 52–58.
48. Goldman J.D.; Wang K.; Roltgen K. et al. Reinfection with SARS-CoV-2 and Failure of Humoral Immunity: A case report. *medRxiv* 2020.
49. Lu J., Peng J., Xiong, Q. et al. Liu Z., Lin H., Tan X., Kang M., Yuan R., Zeng L., Zhou P. et al. Clinical, immunological and virological characterization of COVID-19 patients that test re-positive for SARS-CoV-2 by RT-PCR. *EBioMedicine* 2020, 59.
50. Elrashdy F., AlJaddawi A.A., Redwan E.M. et al. Uversky V.N. On the potential role of exosomes in the COVID-19 reinfection/reactivation opportunity. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020, 1–12.
51. Urbanelli L, Buratta S, Tancini B. et al. Sagini K., Delo F., Porcellati S., Emiliani C. The Role of Extracellular Vesicles in Viral Infection and Transmission. *Vaccines* 2019, 7, 102.
52. Lancman G, Mascarenhas J, Bar-Natan M. Severe COVID-19 virus reactivation following treatment for B cell acute lymphoblastic leukemia. *J. Hematol. Oncol.* 2020, 13, 1–3.
53. Балыкова Л.А., Грановская М.В., Заславская К.Я. и др. Новые возможности направленной противовирусной терапии COVID-19: результаты многоцентрового клинического исследования эффективности и безопасности применения препарата Арепливир. *Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. Том 9, № 3, 2020, 16-29.*
54. Краткий отчет о результатах клинического исследования «Открытое рандомизированное многоцентровое сравнительное исследование эффективности и безопасности препарата АРЕПЛИВИР, таблетки, покрытые пленочной оболочкой (ООО «ПРОМОМЕД РУС», Россия) у пациентов, госпитализированных с COVID-19»; https://promomed.ru/upload/iblock/9d2/482de2bwschpke9cn1cmxh4f96q9dqr6/%D0%90%D0%A0%D0%95%D0%9F%D0%9B%D0%98%D0%92%D0%98%D0%A0_%D0%BA%D1%80%D0%B0%D1%82%D0%BA%D0%B8%D0%B8%CC%86%20%D0%BE%D1%82%D1%87%D0%B5%D1%82%20%D0%9A%D0%98.pdf.
55. Малявин А.Г., Крихели Н.И., Рогова И.В. и соавт. Терапия пациентов с COVID-19: результаты оценки эффективности и безопасности включения препарата Ингавирин® в схему

рекомендованной стандартной терапии в реальной клинической практике. *Терапия*. 2021, №5, 22-26.

56. Karlsson AC, Humbert M, Buggert M. The known unknowns of T cell immunity to COVID. *Sci Immunol*. 2020;5(53):19.

57. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L et al. Covid-19 and autoimmunity. *Autoimmun Rev*. 2020;19(8):102597.

58. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S. et al. Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;106(2):e926–e935.

59. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D. et al. SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*. 2020;8(9):739–741.

60. Li Q, Wang B, Mu K, et al. The pathogenesis of thyroid autoimmune diseases: New T lymphocytes – Cytokines circuits beyond the Th1-Th2 paradigm. *J Cell Physiol*. 2019; 234(3):2204–2216.

61. Zuo Y, Estes SK, Ali RA et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. *Sci Transl Med*. 2020;12:eabd3876.

62. Bastard P, Rosen LB, Zhang Q, et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*. 2020;(6515):370.

63. Gao ZW, Zhang H, Liu C, et al. Autoantibodies in COVID19: frequency and function. *Autoimmun Rev*. 2021;20(3): 102754.

64. Vlachoyiannopoulos PG, Magira E, Alexopoulos H et al. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(12):1661–1663.

65. Zhou Y, Han T, Chen J et al. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID. *Clin Transl Sci*. 2020;13(6):1077–1086.

66. Fathi N, Rezaei N. Lymphopenia in COVID-19: therapeutic opportunities. *Cell Biol Int*. 2020;44(9):1792–1797.

67. Tavakolpour S, Rakhshandehroo T, Wei EX et al. Lymphopenia during the COVID-19 infection: What it shows and what can be learned. *Immunol Lett*. 2020;225: 31–32.

68. Cheng Y, Zhao H, Song P et al. Dynamic changes of lymphocyte counts in adult patients with severe pandemic H1N1 influenza A. *J Infect Public Health*. 2019; 12(6):878–883.

69. Kong M, Zhang H, Cao X et al. Higher level of neutrophil to-lymphocyte is associated with severe COVID-19. *Epidemiol Infect*. 2020;148:e139.

70. Danwang C, Endomba FT, Nkeck JR et al. A meta-analysis of potential biomarkers associated with severity of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Biomark Res*. 2020;8(1): 37.

71. Malik P, Patel U, Mehta D et al. Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: systematic review and metaanalysis. *BMJ Evid Based Med*. 2020. DOI:10.1136/bmjebm2020-111536.

72. Ou M, Zhu J, Ji P et al. Risk factors of severe cases with COVID-19: a meta-analysis. *Epidemiol Infect*. 2020;148: e175.

73. Hu F., Zhao R., Chen J. Clinical Characteristics of Recovered Patients with COVID-19 Who Retested Positive for the Virus. *Arch Iran Med*. 2021, 24(2):164-165. doi: 10.34172/aim.2021.25.

74. Amato M.-K., Hennessy C., Shah K., Mayer J. Multisystem Inflammatory Syndrome in an Adult. *J Emerg Med*. 2021 Jul;61(1):e1-e3. doi: 10.1016/j.jemermed.2021.02.007.

75. Tenforde M.W., Morris S.B. Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults: Coming Into Focus. *Chest*. 2021 Feb;159(2):471-472.

76. Toubiana J., Cohen J.F., Brice J., Distinctive Features of Kawasaki Disease Following SARS-CoV-2 Infection: a Controlled Study in Paris, France. *J Clin Immunol*. 2021 Apr;41(3):526-535.

77. Roe K. An explanation of the pathogenesis of several autoimmune diseases in immuno-compromised individuals. *Scand J Immunol.* 2021 Mar;93(3):e12994. doi: 10.1111/sji.12994. Epub 2020 Nov 16.
78. Komaroff A.L., Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front Med (Lausanne).* 2021 Jan 18;7:606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824. eCollection 2020.
79. Maksoud R., Balinas C., Holden S. A systematic review of nutraceutical interventions for mitochondrial dysfunctions in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Transl Med.* 2021 Feb 17;19(1):81.
80. Zhang J., Garrett S., Sun J. Gastrointestinal symptoms, pathophysiology, and treatment in COVID-19. *Genes Dis.* 2021 Jul;8(4):385-400.
81. Abbasinia M., Hormati A., Eshagh Hossaini S.K. et al. Clinical Manifestations of Gastrointestinal Symptoms in COVID-19 Patients: An Integrative Review. *Gastroenterol Nurs.* 2021 Jan-Feb 01;44(1).
82. Petersen M.S., Kristiansen M.F., Hanusson KD, Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis.* 2021 Dec 6;73(11):e4058-e4063. doi: 10.1093/cid/ciaa1792.
83. Yeoh Y.K., Zuo T., Lui G.C. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Apr;70(4):698-706.
84. Zuo T., Liu Q., Zhang F. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19. *Gut.* 2021 Feb;70(2):276-284.
85. Belkaid Y., Hand T.W. Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell.* 2014 Mar 27;157(1):121-41.
86. Eccles R., Turner R.B. & Dicipinigaitis P.V. Treatment of Acute Cough Due to the Common Cold: Multi-component, Multi-symptom Therapy is Preferable to Single-Component, Single-Symptom Therapy—A Pro/Con Debate. *Lung.* 2016.194, 15–20.
87. Мартынов А.И., Малявин А.Г., Журавлева М.В. и др.. Консенсус экспертного совета РНМОТ «Улучшение результатов лечения инфекций дыхательных путей». *Профилактическая медицина.* 2019. Т. 22. №4. 144-151.

ПОРАЖЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

Тактика ведения больных с продолжающимися симптомами¹ COVID-19 (U08.9)

Таблица 1

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

Признаки и симптомы длительного COVID-19		Частота симптомов пост-острой фазы COVID-19		
		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%

BMJ.2021.373doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n1098>

Вопросы, рекомендуемые для пациента, перенесшего острую фазу COVID-19 с персистирующими респираторными симптомами (Swiss Recommendation for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID Guidelines: Respiration 2021; 100: 826-841.)

1. *Должны ли все пациенты с персистирующими респираторными симптомами после COVID-19 проходить обследование легких, включая*

¹ Продолжающиеся симптомы COVID-19 (симптомы, продолжающиеся от 4-х до 12-ти недель, не объясненные альтернативным диагнозом после протоколированного обследования) – U08.9

бодилетизмографию, измерение диффузионной способности легких и анализ газов крови?

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

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

Ответ: Комитет признает использование стероидов в качестве возможного подхода к лечению, если, например, можно диагностировать организующая пневмония или бронхиолит и исключить острую инфекцию. Поскольку в настоящее время не опубликовано ни одного РКИ, это остается **индивидуальным решением, если функция легких нарушена, и у пациента остаются симптомы.**

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

Ответ: Неясно, должны ли пациенты после COVID-19, у которых имеются признаки легочного фиброза, получать конкретные антифибротические препараты. Хотя РКИ по-прежнему нет, несколько исследований с: нинтеданибом (NCT04619680, NCT04541680, NCT04338802) и пирфенидоном (NCT04607928, NCT04653831) проходят в настоящее время.

Наиболее часто регистрируемые респираторные симптомы:

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

Анамнез

- Наличие в анамнезе подтвержденного или вероятного случая острого COVID-19.
- Характер и тяжесть предыдущих и текущих симптомов.
- Время появления и продолжительность симптомов с момента начала острого COVID-19.
- Наличие хронических бронхолегочных заболеваний в анамнезе

Физикальное обследование

Необходимо оценить общее состояние больного, измерить температуру тела, провести аускультацию и перкуссию легких, измерить ЧДД, определить SpO₂.

Оценка одышки

При наличии у пациента одышки рекомендуется провести оценку одышки и толерантности к физической нагрузке по шкале Борга, тест с 3-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.

Шкала Борга – субъективный способ определения уровня нагрузки. Она разбита 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.

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

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	но 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 им 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 ДН.

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

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

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

Лечение

Респираторная поддержка:

При снижении SpO₂ менее 93% рекомендовано начало оксигенотерапии при помощи маски или назальных канюль с потоком кислорода 5-10 л в минуту до достижения показателя SpO₂>95%. Сочетание оксигенотерапии (стандартной или высокопоточной) с положением пациента лежа на животе в прон-позиции не менее 12-16 часов в сутки приводит к улучшению оксигенации.

Лечебная стратегия

Изменения на ВРКТ	Лечебные мероприятия	Медикаментозная терапия
Организирующаяся пневмония, фибринозная организирующаяся пневмония	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/кг/сут 3 нед.; 20 мг/сут 1 нед.; 15 мг/сут 1 нед.; 10 мг/сут 1 нед.; 5 мг/сут 1 нед. Всего 7 нед.
Ретикулярные изменения, утолщение междольковых перегородок, фокальный или мультифокальный с-м, «матовые уплотнения, субплевральные паренхиматозные тяжи	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения средних/низких доз системных кортикостероидов	Преднизолон: 25 мг/сут 2 нед.; 20 мг/сут. 1 нед.; 15 мг/сут 1 нед.; 10 мг/сут. 1 нед.; 5 мг/сут. 1 нед. Всего 6 нед.
Признаки фиброза (грубые фиброзные тяжи с явным искажением паренхимы или без него, бронхоэктазия/ бронхиолоэктазы), «сотовая перестройка»	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, O ₂ -терапия (по показаниям) Рассмотреть возможность назначения антифибротических препаратов	Нинтеданиб 300 мг/ сут или пирфенидон по схеме в течение 6-ти более месяцев при сохраняющемся прогрессировании функциональных показателей (ФЖЕЛ, DLco)

«Новые» эмфизематозные или кистозные изменения в легких (пневматоцеле)	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, О2-терапия (по показаниям)	Нет рекомендаций
Фиброзоподобные, субплевральные ретикулярные изменения, без «сотовой перестройки», утолщение прилегающей плевры	Немедикаментозная терапия* Симптоматическая терапия, О2-терапия (по показаниям)	N-ацетилцистеин 1800 мг/сут в течение 6-9-12 месяцев

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

***Методы немедикаментозной терапии:**

1. Инспираторный тренинг

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

2. Вибрационно-перкуSSIONная терапия.

-метод сочетает механическое воздействие высокочастотной вибрацией и компрессией на грудную клетку.

3. Интрапульмональная перкуSSIONная вентиляция

4. Осцилляторные PEP-тренажеры

Комментарий: Параметры использования респираторных тренажеров и устройств подробно изложены в следующих рекомендациях: Малявин А.Г., Бабак С.Л. и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия.2019;5; Приложение Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Губернаторова. Е.Е., Уварова О.В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. Терапия.2020;5,1-48.

5. Индивидуальные рекомендации по питанию – персонифицированные

- витамин С
- витамин D
- витаминно-минеральные комплексы
- мульти+омега-3 ПНЖК
- нутритивная поддержка.
- разработка индивидуальной диеты с учетом наличия сопутствующей патологии

Симптоматическая терапия:

- противокашлевые препараты при непродуктивном кашле (у 80% больных кашель непродуктивный);
- мукоактивные препараты при продуктивном кашле (у 8% пациентов кашель с продукцией мокроты, как правило, это пациенты, перенесшие тяжелый COVID-19 с присоединением внутрибольничной бактериальной инфекции);

- бронхолитические средства при наличии обструктивных изменений.

Показания к длительной кислородотерапии в домашних условиях:

Абсолютные показания:

- **SpO₂ ≤ 88%** (задача: SpO₂ > 90%, титровать поток - при нагрузке +1 л/мин, сон + 1 л/мин)
- **Относительные показания**
- **SpO₂ 89%** (при наличии особых условий: Ht > 55%, эритроцитоз, легочная гипертензия, сердечная недостаточность)
- **SpO₂ ≥90% (нет показаний за исключением особых условий):**
 - десатурация при нагрузке;
 - десатурация во время сна (титровать дозу во время сна: 8 ч – SpO₂ >90%);
 - болезнь легких с тяжелым диспноэ.

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

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

По назначению антикоагулянтов, как парентеральных, так и пероральных в постковидный период доказательной базы в настоящее время недостаточно. Однако, в случае сохранения повышенных показателей D-димера, в случае сохранения массивных изменений на компьютерной томографии, сохранении дыхательной недостаточности, требующей оксигенотерапии целесообразно продолжить применение антикоагулянтов – низкомолекулярные гепарины п/к, пероральные антикоагулянты (апиксабан, ривароксабан) в профилактических дозах.

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

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

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 – амброксол, карбоцистеин, N-

ацетилцистеин, эрдостеин. Ацетилцистеин характеризуется комплексным действием - муколитическим антиоксидантным и противовоспалительным.

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

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

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

- положительная динамика в снижении выраженности десатурации (по пульсоксиметрии)
- положительная динамика к 6 мес. 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 (КЖ), связанного со здоровьем (по Респираторному вопросу госпиталю Святого Георгия)

Этилметилгидроксипиридина малат (Этоксидол) – антиоксидантное средство. Активирует супероксиддисмутазу и каталазу, ингибирует свободнорадикальные процессы, редуцирует оксидантный стресс, оказывает мембранопротекторное, антигипоксическое действие (повышает напряжение и уровень кислорода, восстанавливая активность синтеза макроэргического метаболита 2,3-дифосфоглицерата (2,3-ДФГ) и повышая диссоциацию

оксигемоглобина), антиишемическое (улучшает кровоток в зоне ишемии, ограничивает зону ишемического повреждения, уменьшает агрегацию тромбоцитов, улучшает реологические свойства крови и микроциркуляцию), улучшает метаболизм (повышает уровень АТФ) в головном мозге, сердце и других органах, повышает устойчивость организма к стрессу, имеет ноотропное действие.

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

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

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

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

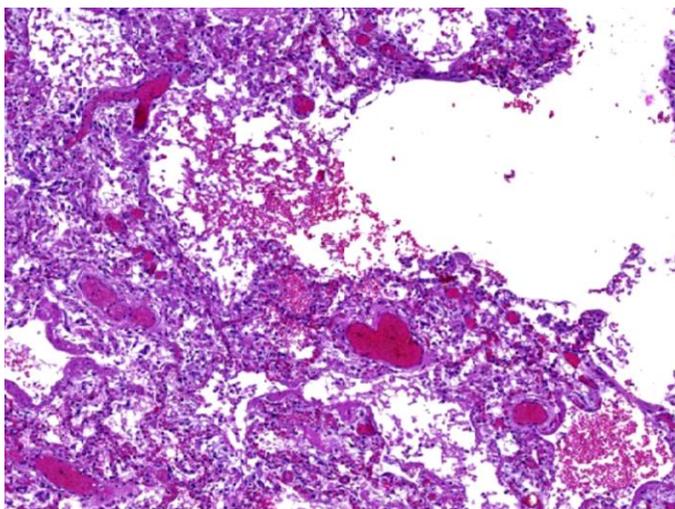


Рис. 1. Формирование кисты легкого в экссудативную фазу диффузного альвеолярного повреждения. Некроз межальвеолярных перегородок с образованием полости неправильной формы (стрелки), содержащий тканевой детрит и эритроциты. Стенки полости представлены сохранившимися межальвеолярными перегородками с очагами фибриноидного некроза, слабой лимфоидной инфильтрацией, гиалиновыми мембранами. Полнокровие и тромбы сосудов микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, х 120 (предоставлено О.В.Зайратьянцем)

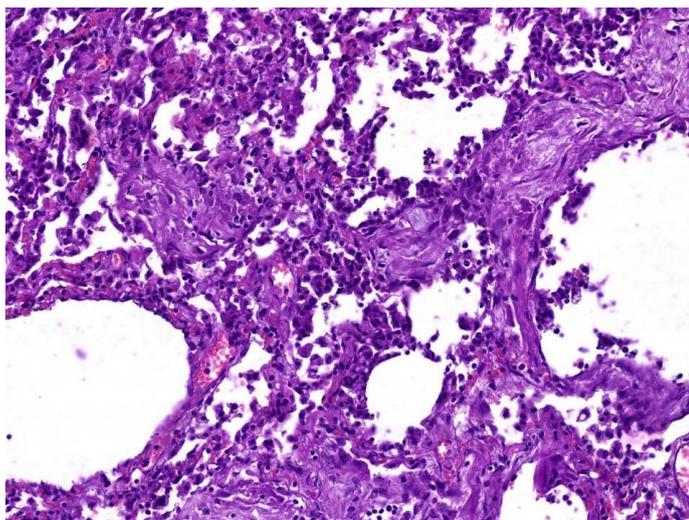


Рис. 2. Формирование кист легкого в пролиферативную фазу диффузного альвеолярного повреждения. Две полости округлой формы (стрелки), одна из которых содержит немного пристеночного тканевого детрита с лейкоцитами и макрофагами. Стенки полостей представлены местами склерозированными, местами с очагами фибриноидного некроза межальвеолярными перегородками со слабой лимфоидной инфильтрацией и полнокровными сосудами микроциркуляторного русла. Окраска гематоксилином и эозином, х 250 (предоставлено О.В.Зайратьянцем)

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

Пациентам с признаками функционального дефицита легких, в особенности, при персистирующих респираторных симптомах и/или выраженных остаточных изменениях в легочной ткани, для улучшения показателей функции внешнего дыхания, физического состояния пациентов и клинической картины, в том числе для снижения выраженности легочной одышки, повышения уровня сатурации и толерантности к физической нагрузке, для разрешения остаточных изменений в легких рекомендуется назначение препарата Лонгидаза (бовгиалуронидаза азоксимер), в виде в/м введения курсом 15 инъекций 1 раз в 5 дней. Согласно ИМП возможен общий курс до 25 введений: после первых 15-и инъекций 1 раз в 5 дней следующие 10 инъекций вводятся курсом 1 раз в 10 дней.

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

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

Литература

1. Materazzi F., Capano R., D'Urso B., Visco A. Note terapeutiche sul butamirato citrato.// Gazz.med. rial.1984; 143, 4: 229-232.
2. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Nat. Med. 2021; 27 (4): 601-615 DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
3. Ngai J.C., Ko F.W., Ng S.S. The long-term impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity and health status. Respirology. 2010; 15 (3): 543-550. DOI: 10.1111/j.1440- 1843.2010.01720.x.
4. Swiss Recommendation for the Follow-Up and Treatment of Pulmonary Long COVID Guidelines: Respiration 2021; 100: 826-841.
5. Torres-Castro R., Vasconcello-Castillo L., Alsina-Restoy X. et al. Respiratory function in patients post-infection by COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Pulmonology. 2021; 27 (4): 328-337. DOI: 10.1016/j.pulmoe.2020.10.013.
6. Zhao Y.M., Shang Y.M., Song W.B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. EClinicalMedicine. 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463.
7. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. Терапия.2020;5,117-124

8. Зайцев А.А. Кашель: проблемы и решения. Практическая пульмонология. 2020. № 2. С. 78-86.
9. Зайцев А.А. Письмо в редакцию. Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2020; 22(2):84-86. 10.36488/смас.2020.2.84-86.
10. Игнатъев В.А., Петрова И.В., Цветкова Л.Н. Опыт применения Гипоксена (Олифена) в лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких среднетяжелого и тяжелого течения. Terra medica, №3, 2010, с. 19-24.
11. Измаил Х. Сравнительное когортное исследование. Фарматека, 19(114), 2005, 86-90
12. Кукес В.Г. с соавт. Окислительный стресс и воспаление в патогенезе COVID-19. Российский медицинский журнал. 2020;26(4). DOI: <http://dx.doi.org/10.17816/0869-2106-2020-26-4-244-247>
13. Кукес И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., с соавт. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. Медицинский совет. 2021;(12): <https://doi.org/>
14. Кукес И.В., Салмаси Ж.М., Терновой К.С., с соавт. Предпосылки к созданию атласа постковидного воспаления как способа персонализированной фармакотерапии, а также прогнозирования и предупреждения органных и системных дисфункций. Медицинский совет. 2021;(12): <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-360->
15. Лещенко И.В., Глушкова Т.В. О функциональных нарушениях и развитии фиброза легких у больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Пульмонология. 2021;31(5):653-662. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-653-662>.
16. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Губернаторова. Е.Е., Уварова О.В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. Терапия.2020;5,1-48.
17. Малявин А.Г., Бабак С.Л. и др. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса. Клинические рекомендации РНМОТ. Терапия.2019;5, Приложение.
18. Савушкина О.И., Черняк А.В., Крюков Е.В., Асеева Н.А., Зайцев А.А. Динамика функционального состояния системы дыхания через 4 месяца после перенесенного COVID-19. Пульмонология. 2021;31(5):580-586. <https://doi.org/10.18093/0869-0189-2021-31-5-580-587>.

ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

Актуализация проблемы - эпидемиологические данные

В течение последнего года накапливаются данные наблюдательных исследований, показывающие высокую частоту кардио-респираторных 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].

В недавно опубликованной в журнале Ланцет исследовании на основе регистра Швеции показано увеличение риска развития инфаркта миокарда (ИМ) и нарушения мозгового кровообращения (НМК) через 1-4 недели после COVID-19. Инциденты ИМ и НМК были изучены в когорте пациентов (86742 человек) в сравнении с контрольной группой, сопоставимой по полу, возрасту, социально-экономическим факторам и клиническому статусу. При проведении когортного анализа показано увеличение более чем в 3 раза риска развития НМК и ИМ через 2 недели после COVID-19 в сравнении с контрольной группой: ИМ - 3.41 (1.58–7.36), НМК - 3.63 (1.69–7.80). Таким образом, было сделано заключение - COVID-19 является независимым фактором риска развития инфаркта миокарда и инсульта и острые сердечно-сосудистые осложнения могут представлять собой существенное клиническое проявление COVID-19, и долгосрочные последствия могут стать проблемой для будущего [2].

Многочисленные наблюдательные исследования показали высокую частоту кардио-респираторных симптомов у пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции. Так в Китайском исследовании было показано, что

через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 5-29% пациентов сообщали о боли в грудной клетке, одышке или сердцебиениях [3].

В обзоре Mandeep Garg et al. 2021 показан значительный разброс частоты встречаемости различных кардио-респираторных жалоб в отдаленном периоде после перенесенной инфекции (3-4 недели и более) - одышка встречается у 7,7 - 89,5% пациентов, боль в грудной клетке - у 13,1-73,1% респондентов и сердцебиения в 11,2-54,9% случаев [4].

Кардио-респираторные 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 кардио-респираторной симптоматики после COVID-19 требуют особого внимания и своевременной оценки для исключения/подтверждения сердечно-сосудистых осложнений.

Факторы риска развития и патогенез долгосрочных сердечно-сосудистых осложнений COVID-19

Среди предикторов долгого ковида традиционно обсуждаются следующие: возраст пациентов, тяжесть течения заболевания в острой фазе, степень отклонения лабораторных показателей, коморбидный фон и т.д. (Рис 1) [4].

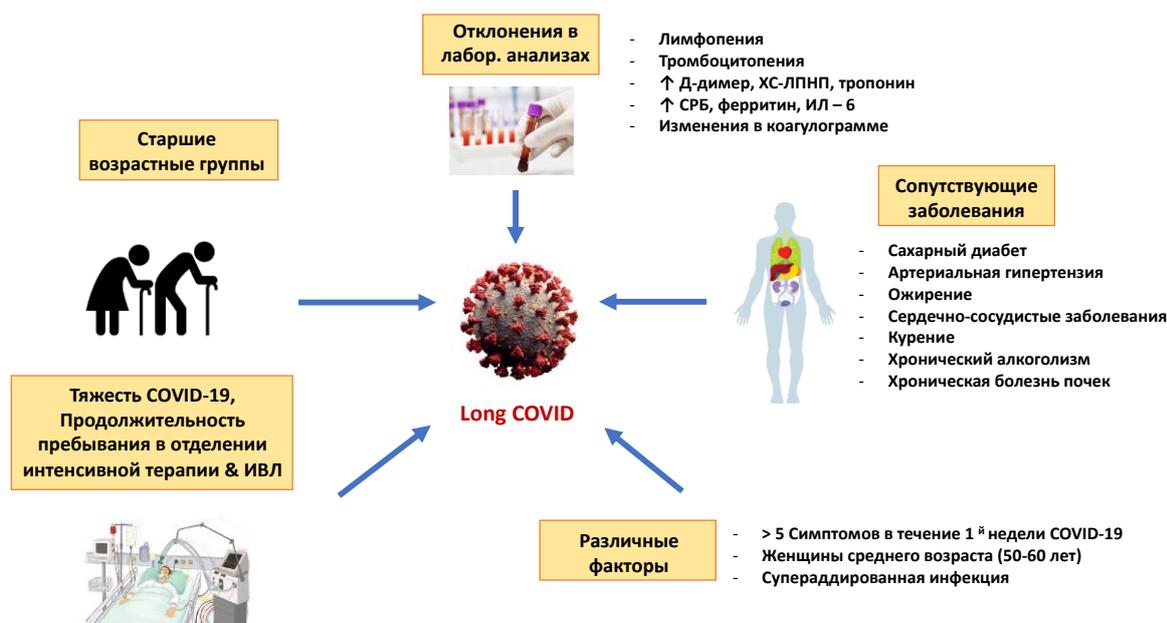


Рис. 1. Предикторы/факторы риска Long-COVID

COVID-19 - ассоциированные сердечно-сосудистые осложнения в остром периоде определяют и долгосрочные сердечно-сосудистые расстройства (Рис 2) [5].

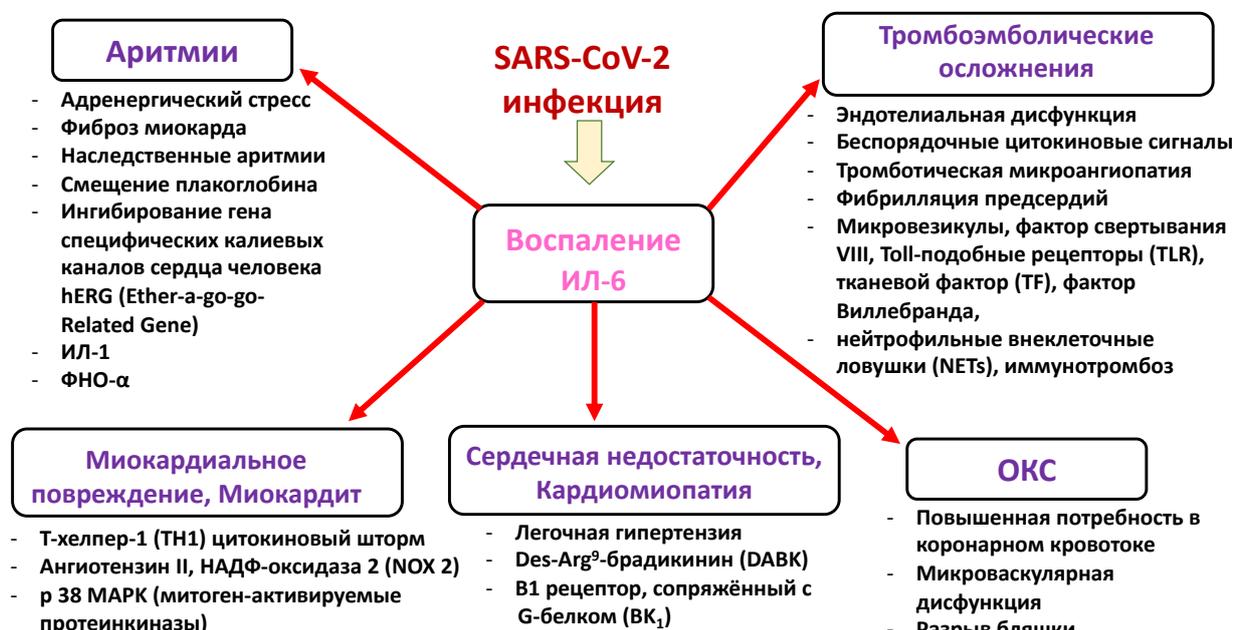


Рис. 2. Патофизиологические механизмы COVID-19 ассоциированных сердечно-сосудистых расстройств

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

- Дисрегуляция иммунной системы (хроническое воспаление, аутоиммунные реакции);
- Дисрегуляция РААС;
- Сосудистое повреждение, эндотелиопатия;
- Гиперкоагуляция с тромбообразованием в микрососудах.

Механизмы поражения иммунной системы при COVID-19

Специфический цитокиновый профиль этого заболевания включает: индукцию выработки интерферона, интерлейкина 2 и 7, стимуляцию активности гранулоцитов и продукцию фактора некроза опухоли, что приводит к неконтролируемому внутрисосудистому гипервоспалению с нарушением ангиогенеза и гиперкоагуляции. COVID-19 может быть триггером развития вторичных заболеваний ассоциированных с иммуносупрессией и присутствием вируса, а также аутоиммунными реакциями. [6]. Описаны иммунные паттерны, связанные с прогрессированием и тяжестью заболевания у пациентов с COVID-19 [7].

Лонгковид может отличаться по характеру иммунной активации или по генерации аутоантител. Нарушение регуляции иммунного ответа также влияет на физиологические функции эндотелия сосудов (развитие эндотелиита) и

лежит в основе многих осложнений при COVID-19, главным образом тромбоемболического характера. Соответственно, сохранение эндотелиальных воспалительных механизмов может способствовать появлению хронических симптомов [8-9].

Ренин-ангиотензин-альдостероновая система и COVID-19 25

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

Эндотелиопатия с гиперкоагуляцией

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

Большой интерес представляет исследование, опубликованное в Journal of Thrombosis and Haemostasis, которое показывает роль длительно существующей дисфункции эндотелия с активацией эндотелиальных клеток и гиперкоагуляции при лонг COVID-19.

Было обследовано 50 пациентов в среднем через 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов SARS-CoV-2. Показано статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (эндогенный тромбиновый потенциал, максимальное количество тромбина) в сравнении с контрольной группой. Также выявлено увеличение плазменного уровня фактора VIII и фактора Виллебранда (синтезируется в эндотелии и мегакариоцитах, стабилизирует циркулирующий фактор VIII, является маркером

дисфункции эндотелия) и растворимого тромбомодулина в группе реконвалесцентов COVID-19.

Впервые продемонстрировано, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 недель после острой инфекции SARS-CoV-2. Эти результаты представляют интерес, учитывая решающую роль, которую играет эндотелиопатия в патогенезе острого COVID-19. Однако потребуются дальнейшие клинические испытания с достаточной мощностью, чтобы определить, играет ли эта устойчивая активация эндотелиальных клеток и гиперкоагуляция роль в стратификации пациентов с повышенным риском тромботических событий после разрешения острой инфекции SARS-CoV-2, которые могут извлечь выгоду из тромбопрофилактики после выписки и/или патогенеза *синдрома длительного COVID-19* [11].

Повреждение сердечно-сосудистой системы осуществляется посредством различных механизмов, которые могут быть причиной манифестации сердечно-сосудистой патологии в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции.

Механизмы миокардиального повреждения: вирусный миокардит, повреждение кардиомиоцитов на фоне гипервоспалительного синдрома и цитокинового шторма; инфаркт миокарда 1 и 2 типа (Т1ИМ и Т2ИМ); микрососудистая дисфункция на фоне эндотелиопатии, микротромбоза; тромботические события (ТЭЛА с формированием острого и хронического легочного сердца) [12].

Подъем тропонина, отмечается примерно у 20–30% госпитализированных пациентов, сильно коррелирует со смертностью, увеличивая риск смерти в 2–5 раз в зависимости от степени повышения [13-14]. По мере изучения сердечно-сосудистых расстройств при COVID-19 было показано, что миокардиальное повреждение в основном является инфарктом миокарда 2 типа (Т2МІ) в условиях повышенной потребности в кислороде из-за системного воспаления [15-16]. Острый коронарный синдром и миокардит как варианты повреждения миокарда встречаются реже.

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



РИС 3

Рис. 3. Механизмы коронарной микросудуистой дисфункции

Основываясь на данных аутопсии миокардит при остром COVID-19 был относительно редким осложнением (менее 4.5%) и в большинстве случаев имел лимфоцитарный характер. Вирусные включения встречаются редко, что подтверждает воспалительный, а не вирусный характер повреждения [18,19]. Однако необходимо отметить, что крупным исследованием с эндомикардиальной биопсией не проводилось. Не диагностированное в период острой инфекции миокардиальное повреждение в отдаленном периоде приводит к формированию сердечной недостаточности и дебюту аритмий.

Клиническая картина синдрома длительного COVID-19 - сердечно-сосудистые расстройства

Манифестация после перенесенной коронавирусной инфекции

Кардиальные симптомы, такие как 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. Нет четкой связи сердечно-сосудистых симптомов при долгом COVID-19 с ранее существовавшей сердечно-сосудистой патологией. Клиницисты должны четко дифференцировать две клинические ситуации – кардиореспираторные симптомы как неспецифическое проявление синдрома длительного COVID-19 или манифестация патологии сердечно-сосудистой системы [12].

Спектр патологии сердечно-сосудистой системы после перенесенной коронавирусной инфекции достаточно широк: сердечная недостаточность,

аритмии, внезапная сердечная смерть, коронарная болезнь сердца, коронарная микрососудистая дисфункция с коронарной недостаточностью, формирование аневризм коронарных артерий и аорты, гипертония, лабильная ЧСС и реакция АД на физическую активность, ускорение процессов атерогенеза, венозный и артериальный тромбоэмболизм и т. д.

Миокардит, перикардит

Пристальное внимание клиницистов к диагностике миокардита после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19 было связано с публикацией нескольких исследований в середине 2020 года, 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 долгого COVID-19 особенно в случаях бессимптомного или легкого течения COVID-19 в остром периоде. Кроме того, отек миокарда, который относительно часто встречается у пациентов, выздоровевших после тяжелой формы COVID-19, по-видимому, имеет ограниченные клинические последствия, особенно при отсутствии других клинических признаков, таких как систолическая дисфункция, повышение уровня сердечных биомаркеров или аномалии ЭКГ.

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

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

Демаскированная коронарная болезнь сердца

По данным различных исследований до 20–30% пациентов, госпитализированных с COVID-19, демонстрируют повышение уровня тропонина, чаще всего в результате Т2ИМ [13,14]. Т2ИМ не следует игнорировать после разрешения острого COVID-19. В исследовании, проведенном до пандемии коронавирусной инфекции, среди 2122 пациентов с повышением тропонина во время госпитализации 5-летняя смертность от всех причин составила 62,5% у лиц с Т2ИМ по сравнению с 36,7% у людей с инфарктом миокарда 1 типа (Т1ИМ) [29]. У пациентов, госпитализированных с COVID-19, повышение тропонина было связано с 3–6 раз большей вероятностью истории коронарной болезни сердца [30-32].

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

Из всего вышесказанного следует сделать вывод – пациенты, имеющие во время острого периода COVID-19 повышение тропонина, а также лица с факторами сердечно-сосудистого риска смогут потребовать 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. Показано увеличение риска развития различных аритмий, доминирующими являются следующие – фибрилляция предсердий (ФП), суправентрикулярная и желудочковая экстрасистолия, желудочковая тахикардия, брадиаритмии. Обсуждаются механизмы аритмогенеза в острый период инфекции: миокардиальное повреждение (некроз, апоптоз, воспалительный процесс, ишемия и т.д.), ионный дисбаланс, активация симпатической нервной системы, гипоксемия [33,34].

Связь между перенесенной инфекцией и аритмиями в постковидный период у госпитализированных и негоспитализированных больных практически не исследовалась.

Лишь в одном исследовании ретроспективный анализ электронных медицинских карт показал увеличение в 1.7 раз аритмических событий в группе не госпитализированных пациентов в сравнении с контрольной группой, но вызывает сомнение с чем связаны обнаруженные изменения – истинное увеличение событий или более тщательное проведение обследования в группе перенесенной коронавирусной инфекции [35].

Однако с точки зрения здравого смысла и общеклинических диагностических алгоритмов представляется целесообразным проведение

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

Тромбоэмболические последствия

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

В другом исследовании, проведенном на 102 пациентах, Engelen et al. сообщают о низкой частоте ВТЭ (<1%) в среднем через 44 дня после госпитализации из-за COVID-19 [40].

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

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.

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

Ортостатическая гипотензия - снижение САД ≥ 20 мм рт. ст. и ДАД ≥ 10 мм рт. ст. после трех минут ортостаза. Патогенез ОР после перенесенной коронавирусной инфекции до конца не ясен.

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

Для диагностики должны выполняться ортостатические пробы. Необходимо провести общеклиническое обследование для исключения вторичного характера состояния (клинический и биохимический анализ крови, ЭКГ), дополнительные методы обследования: холтеровское мониторирование ХМЭКГ, тест с физической нагрузкой, эхокардиография. 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).

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

Тактика ведения пациентов с сердечно-сосудистыми расстройствами после перенесенной коронавирусной инфекции

Диагностические стратегии

При развитии кардио-респираторной 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. Поэтому обследование необходимо разработать алгоритм лабораторно-инструментального обследования пациентов. План лабораторно-инструментального обследования и алгоритм диагностики представлены в Таблице 1 и на Рисунке 4.

Таблица 1

План лабораторно-инструментального обследования у пациентов с кардио-респираторными симптомами

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

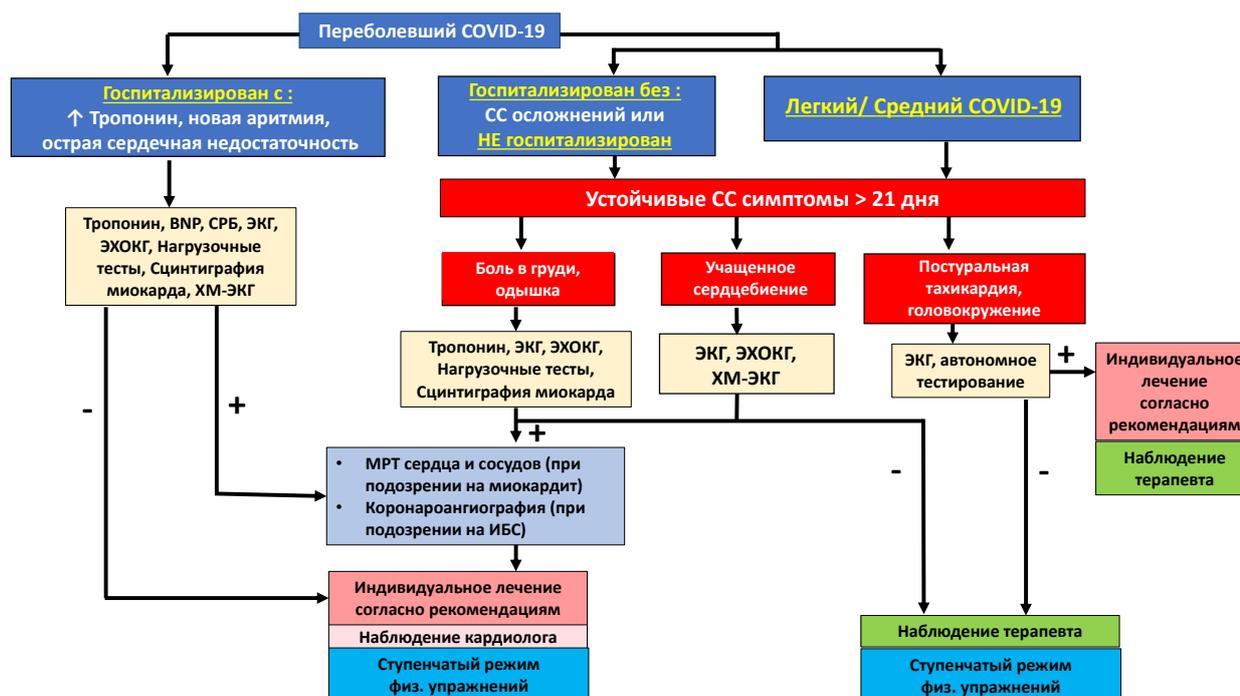


Рис. 4. Диагностический алгоритм

Терапевтические стратегии

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

Необходимы крупномасштабные, тщательные спланированные исследования для понимания механизмов развития, факторов риска, прогноза, клинических групп пациентов с разработкой потенциальных терапевтических вмешательств при долгом COVID-19.

Однако с точки зрения понимания патофизиологических механизмов и существующих алгоритмов терапии в кардиологии можно сформулировать ряд терапевтических стратегий.

При ведении пациентов с длительным COVID-19 важно контролировать факторы риска, включая артериальное давление, уровень липидов, глюкозы и ожирение. Кроме того, клиницисты должны рекомендовать изменение образа жизни и отказ от курения и алкоголя, модификацию физической активности и питания. В настоящее время 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. Этот постулат не вызывает сомнений. Особое внимание следует обращать на применение методов терапии, способных потенциально повлиять на предполагаемые патогенетические механизмы при COVID-19 (воспаление, эндотелиопатия, микрососудистая дисфункция, тромбообразование).

В настоящее время проводится ряд исследований по различным видам терапии пациентов с синдромом длительного COVID-19. Проводятся исследования по следующим терапевтическим направлениям: montelukast (NCT04695704), naltrexone плюс NAD+ (NCT04604704), leronlimab (NCT04678830), ruconest (NCT04705831), LYT-100), пищевые добавки ADAPT-232 (NCT04795557) и Niacine (NCT04809974), одно по гипербалической оксигенации (NCT04647656) и одно по контролируемым физическим упражнениям (NCT04718506) из общего числа 5273 исследований по COVID-19 [43].

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

Как только будет исключено наличие 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, как было показано, полезны при различных патологиях, с которыми синдром длительного COVID-19 имеет общие черты как с точки зрения симптомов, так и его возможных патогенетических механизмов, стоит рассмотреть потенциальный благоприятный эффект, который они могут оказать на выздоровление этих пациентов. Рисунок 5 иллюстрирует потенциальные преимущества физических упражнений в отношении наиболее частых клинических проявлений постковидного синдрома [44].

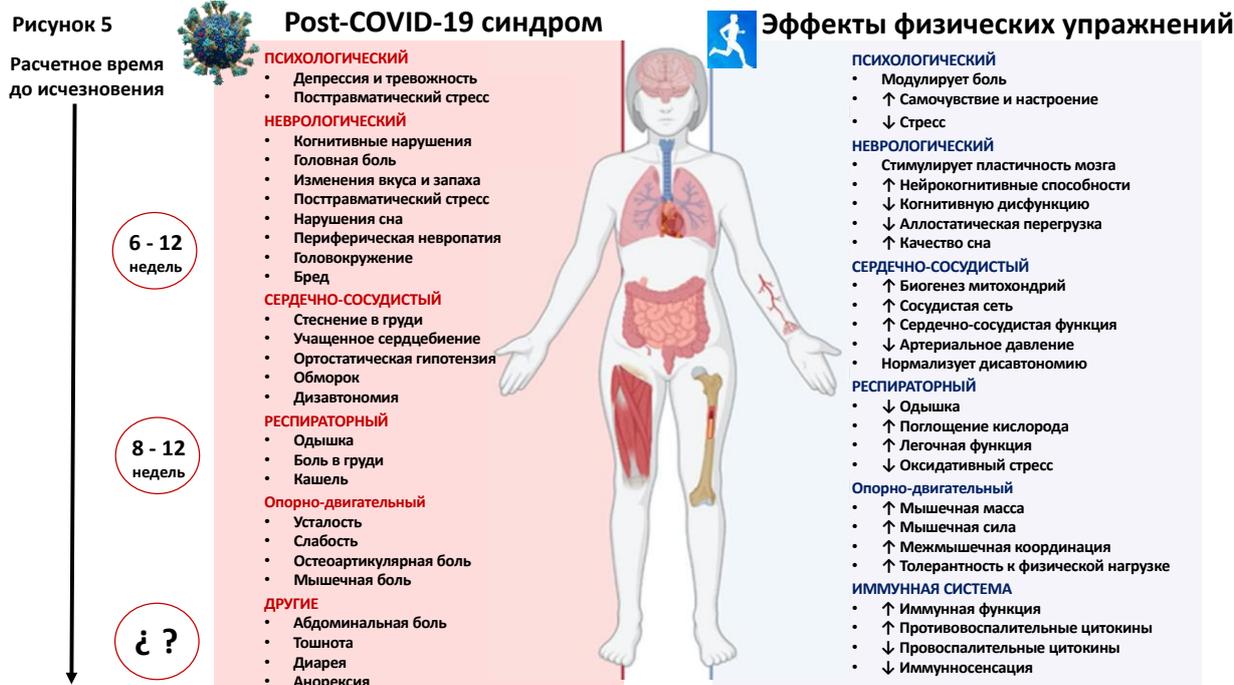


Рис. 5. Потенциальные преимущества физических упражнений

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

На данный момент не разработаны специфические терапевтические стратегии, влияющие на патогенез постковидных сердечно-сосудистых нарушений. Однако в арсенале терапевтов и кардиологов находится достаточное количество средств, влияющих на ключевые патогенетические механизмы COVID-19 – эндотелиальная дисфункция, воспаление, гиперкоагуляция, автономная дисфункция, дисрегуляция РААС.

Терапия ортостатических расстройств. Терапия ОР основываются на анализе опубликованных рекомендаций, согласительных документах, и собственном мнении авторов, имеющих опыт в ведении подобных расстройств у постковидных пациентов [42].

Физические упражнения: С аэробными и силовыми элементами. Всем пациентам рекомендуются умеренные физические нагрузки лучше в не в положении стоя (плавание, ЛФК, гребля, горизонтальный велотренажер).

Водно-солевой режим. Объем жидкости 2-3 литра воды в день, отказ от кофеина и алкоголя), применение одной-двух чайных ложек солевых добавок в день помогает поддерживать объем плазмы и избегать гиповолемии.

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

Фармакологическими средствами, использование которых возможно при синдроме ОР, являются: мидодрин (альфа-адреномиметик), пиридостигмин (ингибитор холинэстеразы), флудрокортизон (минералокортикоид – повышение объема внеклеточной жидкости), ивабрадин (ингибитор If-каналов синусного узла), клонидин (альфа-адреномиметик), неселективные β -адреноблокаторы в невысоких дозах, физиологический раствор. Подбор лекарственной терапии осуществляется в соответствии с предполагаемым механизмом развития ОР [41, 42]

Антитромботическая и дезагрегантная терапия. С учетом патогенеза органных повреждений при COVID-19 и значении сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции в отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции антитромботическая терапия имеет огромное значение.

Следует рассмотреть несколько клинических сценариев.

1. Наличие показаний к длительной терапии антикоагулянтами и/или дезагрегантами: 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.

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

2. Нет показаний к терапии антитромботической терапией. Текущие рекомендации позволяют пролонгировать терапию антикоагулянтами до 45 дней после выписки в соответствии с рассчитанным тромботическим риском. В соответствии с текущими рекомендациями Минздрава – «Продленная профилактика ТГВ (вплоть до 30-45 дней после выписки) может назначаться пациентам при наличии одного из следующих признаков: возраст старше 60 лет, госпитализация в ОРИТ, активное злокачественное новообразование, ТГВ/ТЭЛА в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови, в 2 и более раза превышающая верхнюю

границу нормы. «Профилактику ТГВ нижних конечностей/ТЭЛА стоит рассматривать для больных со среднетяжёлой формой COVID-19, которые лечатся дома и имеют высокий риск венозных тромбозомболических осложнений, низкий риск кровотечений. Длительность применения антикоагулянтов при амбулаторном лечении COVID-19 не ясна, и, по-видимому, может продолжаться вплоть до 30 суток в зависимости от динамики клинического состояния пациента и сроков восстановления двигательной активности» [46].

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

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

Сулодексид занимает особое место между вазопротекторами, гепаринами, антиагрегантами и активаторами фибринолиза. Эффекты сулодексида связаны также с восстановлением гликокаликса, защитного барьера эндотелия, расположенного на его поверхности. Улучшение целостности гликокаликса не только восстанавливает барьерную функцию эндотелия, но также позволяет эндотелиоцитам модулировать генерацию ключевых воспалительных молекул, включая ИЛ1 β , ИЛ6, ИЛ8 и ФНО α , а также подавлять ответ эндотелия на эти молекулы [48-50].

Важная характеристика препарата – низкий риск кровотечений, так как его антитромботическая активность при пероральном приеме является результатом многофакторного действия препарата на сосудистую стенку (ангиопротектор), профибринолитического действия и ингибирование адгезии тромбоцитов без антикоагулянтного действия. Не требует рутинного контроля показателей коагуляции.

В соответствии с европейскими рекомендациями по ведению острого легочного эмболизма препарат рекомендуется к применению для продленной профилактики венозных тромбозомболических осложнений при невозможности применения оральные антикоагулянты [51-52].

Помимо теоретического обоснования применения препарата в острый период COVID-19 и в постковидном период доступны результаты клинического исследования препарата у амбулаторных пациентов с коронавирусной инфекцией - «Сулодексид в лечении пациентов с COVID-19 ранней стадии:

рандомизированное контролируемое исследование». Раннее использование сулодексида у пациентов с COVID-19 снизило количество госпитализаций и потребность в кислородной поддержке [53].

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

Блокаторы РААС и антагонисты минералокортикоидных рецепторов.

Путем активации ангиотензином II НАДФ (никотинамиддинуклеотидфосфата) и НАД-зависимых синтаз стимулируются процессы оксидативного стресса, развивается эндотелиальная дисфункция, системное воспаление. Блокада РААС ведет к снижению уровня системного воспаления, снижению проницаемости сосудов, уменьшению экспрессии провоспалительных цитокинов, уменьшению молекул адгезии, снижением образования активных форм кислорода [54,55].

Использование антагонистов ангиотензиновых рецепторов типа 1 (АРА) и ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ) в настоящее время является основой лечения гипертензии и связанных с ней расстройств, и есть доказательства того, что использование ИАПФ и АРА, несмотря на первоначальные опасения, может восстановить гомеостаз РААС при тяжелом течении COVID-19. Предполагается, что терапевтические средства, влияющие на дисрегуляцию РААС и кинин-калликреиновой системы могут рассматриваться для ослабления длительных симптомов COVID [56].

Статины. Описаны следующие плейотропные эффекты статинов: *противовоспалительный эффект* - снижение уровня С-реактивного белка, продукции провоспалительных цитокинов и циклооксигеназы-2, участвующей в воспалительной реакции, торможение нейтрофильной инфильтрации и притока макрофагов; *антиоксидантный эффект* - снижение уровня оксидантов, вызывающих оксидативный стресс; *иммуномодулирующий эффект* - снижение концентрации провоспалительных цитокинов α -ФНО, ИЛ-8, Т-хелперов, макрофагов, количества молекул гистосовместимости II класса (МНС-II), ответственных за развитие Th1-иммунного ответа; *эндотелийпротективный эффект* - повышение уровня оксида азота в крови, снижение активности процессов перекисного окисления липидов и адгезии лейкоцитов; *антиадгезивный эффект* - снижение уровня молекул межклеточной ICAM и сосудистой адгезии VCAM-1, уменьшение матриксных металлопротеиназ, адгезии нейтрофилов и миграции моноцитов в стенку сосуда; *ремоделирующий эффект* - ингибирование процессов фиброобразования, уменьшение выработки и высвобождения матриксных металлопротеиназ 2, 9, следовательно, уменьшение разрушения паренхимы легких; *антитромботический эффект* – уменьшение активации тромбоцитов и ингибиторов активатора плазминогена, повышение тканевых активаторов плазминогена, повышение экспрессии и

активности на эндотелии белка тромбомодулина; торможение злокачественной трансформации клеток в легких [57,58].

Данные эффекты статинов обусловлены их воздействием на сигнальные молекулы Ras, Rho, Rac, именно благодаря снижению статинами активации этих молекул, ингибированием ядерного фактора NF- κ B и активацией рецепторов, активируемых пероксисомными пролифераторами (PPAR- α и PPAR- γ рецепторов), происходит уменьшение экспрессии клетками молекул адгезии, уменьшение экспрессии хемокинов (CCL2 и CXCL8), уменьшение синтеза цитокинов, протеиназ, уменьшение воспаления [59-62].

Таким образом, происходит уменьшение как системного, так и легочного воспаления через ингибирование миграции нейтрофилов и макрофагов в легочную ткань, снижение уровня провоспалительных цитокинов в легочной ткани, ингибирование синтеза цитокинов в легких.

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

Таким образом, статины могут оказывать действие на ключевые воспалительные и ремоделирующие процессы у пациентов с острым COVID-19 и в постковидном периоде.

Проведены исследования, подтверждающие положительные эффекты статинов с острым периодом COVID-19. Показано снижение уровня СРБ, ИЛ-6 и улучшение выживаемости в группе пациентов госпитализированных с COVID-19, принимающих статины в сравнении с контрольной группой [63].

Не проводились исследования по применению статинов в постковидный период. Таким образом, в постковидном периоде, у пациентов с симптоматикой долгого ковида необходимо рассчитывать сердечно-сосудистый риск, пересматривать терапевтически стратегии для определения показаний к назначению препаратов с эндотелий-регулирующими, противовоспалительными эффектами (статины, блокаторы РААС).

Учитывая неблагоприятное влияние COVID-19 на контроль АД, необходимо продолжение антигипертензивной терапии у пациентов с АГ в соответствии с клиническими рекомендациями. Выбор гипотензивного препарата у пациента после перенесенной COVID-19 инфекции помимо влияния на уровень АД должен учитывать наличие противовоспалительного и эндотелий-протективного эффекта, который имеется у телмисартана. Согласно международным и российским клиническим рекомендациям по лечению АГ, большинству пациентов рекомендована стартовая комбинированная терапия. Предпочтительно назначение фиксированных комбинаций, для улучшения

приверженности пациентов к терапии, например, телмисартан+ГХТЗ (например, Телзап Плюс), телмисартан+амлодипин (например, Телзап АМ).

Учитывая неблагоприятное влияние COVID-19 инфекции на эндотелиальную функцию, целесообразно решение вопроса о назначении статинов после перерасчета сердечно-сосудистых рисков (SCORE).

Необходимо назначение или коррекция доз статинов для достижения целевых значений ХС-ЛПНП с целью вторичной профилактики. При недостижении целевых значений ХС-ЛПНП на монотерапии статинами необходимо рассмотреть вопрос об интенсификации липидснижающей терапии с помощью добавления эзетимиба. Целесообразно сделать выбор в пользу фиксированных комбинаций, которые способствуют повышению приверженности к терапии.4 Примером такой комбинации является препарат Зенон, который объединяет в одной таблетке молекулы розувастатина и эзетимиба.

Миокардиальная цитопротекция. Коронарная микрососудистая дисфункция, ИМ 2 типа в условиях повышения потребности миокарда в кислороде – основные механизмы миокардиального повреждения при COVID-19.

В связи с этим особый интерес представляет миокардиальная цитопротекция. В отличие от традиционных методов лечения, направленных на непосредственное улучшение коронарного кровообращения, в основе принципа действия современных цитопротекторов лежит их свойство увеличивать способность миокарда переносить ишемию, не теряя или быстро восстанавливая при этом свою функциональную активность. В соответствии с рекомендациями к препаратам метаболического действия, которые можно использовать при ишемии миокарда, относят триметазидин и ранолазин.

Однако на фоне выраженной эндотелиальной дисфункции, нарушения митохондриального синтеза, повреждения и нарушения функции клеточных мембран особый интерес представляют препараты, непосредственно восполняющие энергодефицит. В связи с этим наиболее перспективным в данном направлении является фосфокреатин (ФК) —N-фосфорил(N-метил)-гуанидиноуксусная кислота. Фосфокреатин (ФК) участвует в реакции фосфорилирования аденозиндифосфата (АДФ), обеспечивая восстановление саркоплазматического АДФ до АТФ, который, в свою очередь, обеспечивает энергией укорочение миофибрилл [64-66].

В доступной литературе опубликовано большое количество работ применению экзогенного ФК при лечении ХСН на фоне ИБС (уменьшение частоты госпитализаций, улучшение клинических симптомов и сердечной функции, регресс ремоделирования левого желудочка) в комплексной терапии миокардитов и/или повреждения миокарда [64, 67, 70]. Препарат успешно используется при развитии миокардита на фоне COVID-19 [69]. Также обосновано применение экзогенного фосфокреатина для укрепления скелетной мускулатуры, лечения мышечной гипотрофии и реабилитации [71].

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

Заключение

Таким образом, тактика стратегия ведения сердечно-сосудистых заболеваний в постковидном периоде - современная диагностика дебюта или декомпенсации сердечно-сосудистой патологии, грамотное, в соответствии с текущими рекомендациями, ведение сердечно-сосудистой патологии с акцентом на использование терапевтических вмешательств, влияющих на патофизиологические механизмы долгого ковида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Thomas Maddox, Ben Humberstone, Sir Ian Diamond, Amitava Banerjee Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>
2. Katsoularis I., Fonseca-Rodríguez O., Farrington P. et al. Risk of acute myocardial infarction and ischaemic stroke following COVID-19 in Sweden: a self-controlled case series and matched cohort study. Published Online July 29, 2021 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)00896-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00896-5).
3. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
4. Garg M., Maralakunte M., Garg S. et al. The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review *International Journal of General Medicine* 2021;14 <https://doi.org/10.2147/IJGM.S316708>
5. Clement C.E., Kashan A. Connell D. et al. COVID-19-Associated Cardiovascular Complications *Diseases* 2021, 9, 47. <https://doi.org/10.3390/diseases9030047>
6. Korompoki E., Gavriatopoulou M. Hicklen R.S. et. al. Epidemiology and organ specific sequelae of post-acute COVID19: A narrative review. *Journal of Infection* 83 (2021) 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.05.004>.
7. Andrade B.S., Siqueira S., Rodrigues W. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses* 2021, 13, 700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>.
8. Wang E.Y.; Mao T.; Klein J. et al. Diverse Functional Autoantibodies in Patients with COVID-19. *medRxiv* 2020.
9. Jin Y.; Ji W.; Yang H.; Chen S. et al. Endothelial activation and dysfunction in COVID-19: From basic mechanisms to potential therapeutic approaches. *Signal Transduct. Target. Ther.* 2020, 5, 1–13.
10. Cooper S.L.; Boyle E.; Jefferson S.R. et al. Role of the Renin–Angiotensin–Aldosterone and Kinin–Kallikrein Systems in the Cardiovascular Complications of COVID-19 and Long COVID. *Int. J. Mol. Sci.* 2021, 22, 8255. <https://doi.org/10.3390/ijms22158255>

11. Fogarty H., Townsend L., Morrin H. Persistent Endotheliopathy in the Pathogenesis of Long COVID Syndrome. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 10 August 2021. doi:10.1111/jth.15490
12. Neal M., Dixit, Austin Churchill et al. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? *American Heart Journal Plus: Cardiology Research and Practice* 5 (2021) 10002524 June 2021 <https://doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>
13. Majure L., Gruberg S.G., Saba C. et al. Usefulness of elevated troponin to predict death in patients with COVID-19 and myocardial injury, *Am. J. Cardiol.* 138 (2021) 100–106, <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2020.09.060>. Jan 1.
14. Lippi G., Lavie C.J., Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis, *Prog. Cardiovasc. Dis.* 63 (3) (May-Jun 2020) 390–391, <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2020.03.001>
15. Cordeanu E.M., Duthil N., Severac F. et al., Prognostic value of troponin elevation in COVID-19 hospitalized patients, *J. Clin. Med.* 9 (12) (2020), <https://doi.org/10.3390/jcm9124078>. Dec 17.
16. Linschoten M., Peters S., van Smeden M. et al. Cardiac complications in patients hospitalised with COVID-19, *Eur. Heart J. Acute Cardiovasc. Care* 9 (8) (Dec 2020) 817–823, <https://doi.org/10.1177/2048872620974605>.
17. Jie Yin M.D. Coronary microvascular dysfunction pathophysiology in COVID-19. doi:10.1111/MICC.12718
18. Kawakami R., Sakamoto A., Kawai K. et al. Pathological evidence for SARS-CoV-2 as a cause of myocarditis: JACC review topic of the week, *J. Am. Coll. Cardiol.* 77 (3) (2021) 314–325, <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.11.031>. Jan 26.
19. Basso C., Leone O., Rizzo S. et al. Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study, *Eur. Heart J.* 41 (39) (2020) 3827–3835, <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa664>. Oct 14.
20. Knight D.S., Kotecha T., Razvi Y. et al. COVID-19: myocardial injury in survivors, *Circulation* 142 (11) (2020) 1120–1122, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.049252>. Sep 15.
21. Huang L., Zhao P., Tang D. et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging, *JACC Cardiovasc. Imaging* 13 (11) (Nov 2020) 2330–2339, <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.004>.
22. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19), *JAMA Cardiol.* 5 (11) (2020) 1265–1273, <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>. Nov 1.
23. Zhang H.FuN., Zheng Y. Risk stratification of cardiac sequelae detected using cardiac magnetic resonance in late convalescence at the six-month follow-up of recovered COVID-19 patients [published online ahead of print, 2021 Apr 19], *J. Inf. Secur.* S0163-4453 (21) (2021) 00202-4, <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.04.016>.]
24. ProspJoy G., Artico J., Kurdi H. et al. Prospective case-control study of cardiovascular abnormalities 6 months following mild COVID-19 in healthcare workers [published online ahead of print, 2021 May 5], *JACC Cardiovasc. Imaging*(2021), <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2021.04.011>. S1936-878X(21)00356-9.]
25. Martinez M.W., Tucker A.M., Bloom O.J. et al. Prevalence of inflammatory heart disease among professional athletes with prior COVID-19 infection who received systematic return-to-play cardiac screening, *JAMA Cardiol.* (2021), <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2021.0565>.]
26. Clark D.E., Parikh A., Dendy J.M. et al. COVID-19 Myocardial Pathology Evaluation in AthleTEs with Cardiac Magnetic Resonance (COMPETE CMR), *Circulation* (2020), <https://doi.org/10.1161/circulationaha.120.052573>. Dec 17

27. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y. et al. Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance, *Eur. Heart J.* (2021), <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab075>.
28. Moulson N., Petek B.J., Drezner J.A. et al. SARS-CoV-2 cardiac involvement in young competitive athletes [published online ahead of print, 2021 Apr 17], *Circulation* (2021), <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054824>.
29. Chapman A.R., Shah A.S.V., Lee K.K. et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury, *Circulation* 137 (12) (2018) 1236–1245, <https://doi.org/10.1161/circulationaha.117.031806>. Mar 20].
30. Abbasi B.Al., Torres P., Ramos-Tuarez F. et al. Cardiac troponin-I and COVID-19: a prognostic tool for in-hospital mortality, *Cardiol. Res.* 11 (6) (Dec 2020) 398–404, <https://doi.org/10.14740/cr1159>.
31. Schiavone M., Gasperetti A., Mancone M. et al., Redefining the prognostic value of high-sensitivity troponin in COVID-19 patients: the importance of concomitant coronary artery disease, *J. Clin. Med.* 9 (10) (2020), <https://doi.org/10.3390/jcm9103263>. Oct 12.
32. Barman H.A. Atici A., Sahin I. et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease, *Coron. Artery Dis.* (2020), <https://doi.org/10.1097/mca.0000000000000914>. Jun 19
33. Bhatla A. COVID-19 and cardiac arrhythmias. *Heart Rhythm.* 2020 Sep;17(9):1439-1444. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.016
34. Gawalko M., Kaplon-Cielicka A., Hohl M. et al. COVID-19 associated atrial fibrillation: incidence, putative mechanisms and potential clinical applications. *IJC Heart&Vasculature* 30(2020) 100631
35. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 [published online ahead of print, 2021 Apr 22], *Nature* (2021), <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>
36. Klok F.A., Kruip M.J., Van der Meer N.J. et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Res* 2020; 191:145–7
37. Patell R., Bogue T., Koshy A.G. et al. Post-discharge thrombosis and hemorrhage in patients with COVID-19. *Blood* 2020; 136:1342–6.
38. Goldhaber S.Z., Leizorovicz A., Kakkar A.K. et al ADOPT Trial Investigators. Apixaban versus enoxaparin for thromboprophylaxis in medically ill patients. *N Engl J Med* 2011; 365:2167–77.
39. Gibson C.M., Halaby R., Korjian S. et al; APEX Investigators. The safety and efficacy of full- versus reduced-dose betrixaban in the Acute Medically Ill VTE (Venous Thromboembolism) Prevention With Extended-Duration Betrixaban (APEX) trial. *Am Heart J* 2017; 185:93–100
40. Engelen M.M., Vanassche T., Balthazar T. et al. Incidence of venous thromboembolism in patients discharged after COVID-19 hospitalisation [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2020; 4(Suppl 1).
41. Melanie Dani A., Dirksen A.B., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies *Clinical Medicine* 2021 Vol 21, No 1: e63–7 DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
42. Raj S. Amy R., Arnold C. et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clinical Autonomic Research* <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00798-2> Published online 19 March 2021
43. Search of: COVID-19—List Results—ClinicalTrials.gov. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond= COVID-19>.

44. Jimeno-Almazán A., Pallarés J.G., Buendía-Romero Á. et al. Post-COVID-19 Syndrome and the Potential Benefits of Exercise. *Environ. Res. Public Health* 2021, 18, 5329. <https://doi.org/10.3390/ijerph18105329>
45. National Institute for Health and Care Excellence; SIGN. Royal College of General Practitioners COVID-19 Guideline Scope: Management of the Long-Term Effects of COVID-19; NICE: London, UK, 2020; pp. 1–7.
46. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 12, 21.09.2021
47. Siddiqi H.K., Libby P., Ridker P.M. et al. COVID-19 – A vascular disease. *Trends in Cardiovascular Medicine* 31 (2021) 1–5 <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.10.005>
48. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L. et al. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2010; 53 (12): 2646–2655.
49. V. Masola Glycosaminoglycans, proteoglycans and sulodexide and the endothelium: biological roles and pharmacological effects *International angiology: a journal of the International Union of Angiology* · June 2014
50. Mannello F., Ligi D., Canale M. and Raffetto J. Sulodexide Down-Regulates the Release of Cytokines, Chemokines and Leukocyte Colony Stimulating Factors from Human Macrophages: Role of Glycosaminoglycans in Inflammatory Pathways of Chronic Venous. *Current Vascular Pharmacology*, vol. 12, no. 1, pp. 173-185, 2014
51. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). Epub 2020 Jan 30
52. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *journal of the International Union of Angiology* · March 2020 DOI: 10.23736/S0392-9590.20.04388-6].
53. Gonzalez-Ochoa A.J., Raffetto J.D., Hernández A.G. Sulodexide in the Treatment of Patients with Early Stages of COVID-19: A Randomized Controlled Trial, *Thromb Haemost.* 2021 Mar 7. doi: 10.1055/a-1414-5216.
54. Timmermans P.B., Benfield P., Chiu A.T. et al. Angiotensin II receptors and functional correlates. *Am. J. Hypertens.* – 1992. – V. 5. – P. 221S-235S.
55. Stoll M., Steckelings U.M., Paul M. et al. The AT2 receptor mediates inhibition of cell proliferation in coronary endothelial cells. *J. Clin. Invest.* – 1995. – V. 95, № 2. – P. 651-657.
56. Steckelings M., Sumners C. Correcting the imbalanced protective RAS in COVID-19 with angiotensin AT2-receptor agonists. *Clin. Sci.* 2020, 134, 2987–3006.
57. De Loecker I. Statins in the critically ill [Электронный ресурс] / I. De Loecker, J. Preiser // *Ann. Intensive Care.* – 2012. – V. 2, № 1. – Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3488539/pdf/2110-5820-2-19.pdf>.
58. Young R.P. Pharmacological actions of statins: potential utility in COPD. *Eur. Respir. Rev.* – 2009. – V. 18, № 114. – P. 222-232.
59. Liao J.K. Clinical implications for statin pleiotropy. *Curr. Opin. Lipidol.* – 2005. – V. 6, № 16. – P. 624-629.
60. Liao J.K. Pleiotropic effects of statins. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 2005. – №. 45. – P. 89-118.
61. Loukides S., Bartziokas K., Vestbo J. et al. Novel anti-inflammatory agents in COPD: targeting lung and systemic inflammation - *Curr. Drug Targets.* – 2013. – V. 14, № 2. – P. 235-245.
62. Quist-Paulsen P. Statins and inflammation: an update. *Curr. Opin. Cardiol.* – 2010. – V. 25, № 4. – P. 399-405.

63. Zhang X.-J. et al. In-Hospital Use of Statins Is Associated with a Reduced Risk of Mortality among Individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020 Aug 4;32(2):176-187.e4. doi: 10.1016/j.cmet.2020.06.015
64. Grazioli I., Melzi G., Strumia E. Multicenter controlled study of creatine phosphate in the treatment of heart failure. *Curr TherapRes* 1992; 52: 271—280.
65. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. Creatine phosphate administration in cell energy impairment conditions: a summary of past and present research. *Heart, Lung & Circulation* 2017 Oct;26(10):1026-35.
66. Zhang W., Zhang H., Xing Y. Protective effects of phosphocreatine administered post-treatment combined with ischemic post-conditioning on rat hearts with myocardial ischemia/reperfusion injury. *Journal of Clinical Medicine Research* 2015 Apr;7(4):242-7.
67. Симаков А.А., Поляева Л.В., Рязанова Е.И. Пути оптимизации лечения больных хронической сердечной недостаточностью на фоне ишемической болезни сердца *Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия.* 2014: 5, 20-23.
68. Михин В.П., Николенко Т.А., Громнацкий Н.И. Эффективность креатинфосфата в составе комплексной терапии у больных с хронической сердечной недостаточностью, перенесших инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST. *Лечебное дело* 1.2020: 28-33]
69. Ойноткинова О.Ш., Никонов Е.Л., Зайратьянц О.В. и др. Клинические и морфологические особенности повреждения миокарда и течения фульминантного миокардита на фоне COVID-19, диагностика и тактика лечения. *Вестник РАМН.* — 2020. — Т. 75. — № 5S. — С. 414–425.
70. Российские методические рекомендации. Анестезиолого-реанимационное обеспечение пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. 2020. www.edu.rosminzdrav.ru
71. Bessman S.P., Geiger P.J. Transport of energy in muscle: the phosphorylcreatine shuttle. *Science.* 1981;211:448-452.

ПОРАЖЕНИЕ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

Нарушения углеводного обмена в постковидном периоде

Актуализация проблемы. В Российской Федерации (РФ) по данным регистра больных СД на 1 января 2019 г. состояло на диспансерном учете более 4,58 млн. человек (3,1% населения) с диагнозом СД [1]. Сахарный диабет увеличивает риск тяжелого течения новой коронавирусной инфекции в 3,68 раза [2, 3] (Kwok S) (Hu, 2029). Гипергликемия пагубно влияет на врожденный иммунитет, вызывая дисфункцию фагоцитоза, клеточного иммунитета и нейтрофилов, хемотаксис [4]. Повышенный уровень глюкозы в крови также влияет на экспрессию АПФ2, то есть рецептора связывания вируса SARS-CoV-2 для входа в клетку-хозяина [5].

Уже в первых исследованиях, посвященных коронавирусной инфекции, было отмечено, что у пациентов без сахарного диабета и коронавирусной инфекцией уровни глюкозы натощак были значительно выше, по сравнению с уровнями глюкозы, наблюдаемыми у пациентов с бактериальной пневмонией [6]. В настоящее время остается не понятным, является ли влияние SARS-CoV-2 на функцию бета-клеток прямым или опосредованным, за счет действия противовоспалительных цитокинов [7]. Теоретически возможно, что вирус SARS-CoV-2 может быть тропен к эндокринным клеткам поджелудочной железы, так как уровни мРНК ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), который является рецептором SARS-CoV-2, оказались высокими как в экзокринной, так и в эндокринной части поджелудочной железе. В последних публикациях имеются указания на наличии антигена SARS-CoV-2 в клетках поджелудочной железах у пациентов, умерших от SARS-CoV-2 [8]. С другой стороны, SARS-CoV-2 вызывает цитокиновый шторм, усиленный иммунным ответом с широким спектром продукции цитокинов, который создает системную противовоспалительную реакцию, которая в свою очередь усиливает инсулинорезистентность. Повышенный уровень противовоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-7, ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-13), фактор, стимулирующий колонии гранулоцитов, макрофагальный воспалительный белок-1 бета и фактор некроза опухоли) сохраняется длительно, так же длительно сохраняется и гипергликемия.

Ряд препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции способны вызывать гипергликемию. К ним относится ритонавир и глюкокортикостероидные препараты (ГКС) (дексаметазон, преднизолон, метилпреднизолон и так далее).

Длительный COVID-19 и сахарный диабет – тактика ведения

После завершения острой коронавирусной инфекции гипергликемия может сохраняться длительно. С одной стороны, уровни цитокинов длительно

сохраняются повышенными после завершения инфекционного процесса. С другой стороны, ГКС повышают уровень сахара в крови с помощью различных механизмов, таких как:

1. Усиление глюконеогенеза в печени или выработки глюкозы из печени за счет усиления действия контррегуляторных гормонов [9].
2. Снижение действия инсулина и повышение инсулинорезистентности;
3. Уменьшение поглощения глюкозы мышцами и жировой тканью [10];
4. Напрямую снижают ответ β -клеток [11].

Таким образом, 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].

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

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

1. Пациент не имел нарушений углеводного обмена до заболевания SARS-COV-2, но в процессе лечения отмечено повышение гликемии;
2. Пациент продолжает принимать ГКС после завершения острой коронавирусной инфекции
3. Сахарный диабет впервые выявлен при лечении по поводу SARS-COV-2 (на пероральной сахароснижающей терапии);
4. Сахарный диабет диагностирован до лечения коронавирусной инфекции, в ходе лечения переведен на инсулинотерапию;
5. Гипергликемия выявлена впервые после завершения коронавирусной инфекции.

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

В долгосрочном наблюдении возможны три варианта развития событий.

- 1. Пациент не имел нарушений углеводного обмена до заболевания SARS-COV-2, в процессе лечения повышение гликемии или был переведен на ГКС:**

- Исследовать уровень HbA1c и глюкозы с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- Самоконтроль гликемии
- При превышении HbA1c менее 6,5%, модификация образа жизни, динамическое наблюдение. При превышении HbA1c более 6,5%, диагностируется сахарный диабет;
- Контроль гликемии ежедневно (контроль/ самоконтроль гликемии,
- Назначение сахароснижающих препаратов
 - 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
 - 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;
- При превышении целевого HbA1c менее 1% -- монотерапия;
- При превышении целевого HbA1c на 1-2,5% -- двухкомпонентная схема;
- При превышении целевого HbA1c более, чем на 2,5% - трехкомпонентная схема или инсулинотерапия.

2. Пациент получал ГКС и был переведен на инсулинотерапию:

- Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- Контроль гликемии;
- 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
- 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;
- Продолжить инсулинотерапию;
- Контроль гликемии ежедневно, снижение дозы инсулина под контролем гликемии при снижении дозы глюкокортикостероидных препаратов;
- При достижении целевых значений гликемии рассмотреть переход на пероральные сахароснижающие средства (см. таблицу).

3. Сахарный диабет впервые выявлен при лечении по поводу SARS-COV-2 (на пероральной сахароснижающей терапии)

- Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии;
- Контроль гликемии ежедневно, при повышении гликемии:
 - 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;

- 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);
- При превышении целевого диапазона добавление пероральных сахароснижающих средств или перевод на инсулинотерапию.

4. Сахарный диабет диагностирован до лечения коронавирусной инфекции, в ходе лечения переведен на инсулинотерапию:

- Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии
- 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/л через 2 часа после еды у лиц пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно - сосудистое заболевание)
- 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.
- При стойком достижении целевого значения гликемии, нормализации сатурации, печеночных ферментов, пробный перевод на пероральные сахар снижающие средства

5. Гипергликемия выявлена впервые после завершения коронавирусной инфекции

- Исследовать уровень HbA1c с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии
- При превышении HbA1c менее 6,5%, модификация образа жизни , динамическое наблюдение
- При превышении HbA1c более 6,5%, диагностируется сахарный диабет
- Назначение сахароснижающей терапии
- 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/л через 2 часа после еды у лиц пожилого возраста/ функционально зависимых или лиц, имеющих сердечно - сосудистое заболевание
- При превышении целевого HbA1c более 1% монотерапия
- При превышении целевого HbA1c 1-2,5% двухкомпонентная схема
- При превышении целевого HbA1c более чем на 2,5% трех компонентная схема или инсулинотерапия (Рис.1)



Рис. 1 Тактика назначения сахароснижающей терапии

Выбор сахароснижающего средства

Бигуаниды (метформин): метформин является наиболее часто применяемым препаратом для лечения СД в РФ. Так же метформин зарегистрирован в РФ для лечения преддиабета при неэффективности модификации образа жизни. Большое количество пациентов на данный момент получают препараты метформина как в монотерапии, так и в составе комбинированных препаратов. В соответствии с инструкцией к препарату метформин он должен быть отменен при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м² (при СКФ 30-44 мл/мин/1,73 м² максимальная суточная доза не должна превышать 1000 мг), при печеночной недостаточности; остром коронарном синдроме; заболеваниях, сопровождающихся гипоксией; алкоголизме; ацидозе любого генеза. При возникновении в процессе течения коронавирусной инфекции, снижения сатурации, повышения печеночных ферментов или снижение СКФ или при тошноте, рвоте или диарее метформин должен быть отмене, из-за риск лактатацидоза [13]. В то же время последние исследования показывают, что метформин может иметь положительное влияние на прогноз пациенты с СД с SARS-COV-2 инфекция [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.

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

На территории РФ 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 усиливать 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.

Применение препаратов сульфонилмочевины в постковидном периоде возможно при сохранном аппетите, возможности самостоятельного питания. Следует предупреждать пациента о возможном снижении гликемии в виду уменьшение инсулинорезистентности, требуется соблюдение навыков профилактики гипогликемических состояний и ежедневный контроль гликемии.

Ингибиторы дипептидилпептидазы (иДПП-4) (ситаглиптин, вилдаглиптин, саксаглиптин, алоглиптин, линаглиптин, гемиглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин). Дипептидилпептидаза играет важную роль в регуляции обмена глюкозы в организме. Повышение активности дипептидилпептидазы вызывает нарушение инкретинового ответа. Кроме того, дипептидилпептидаза 4 типа играет важную роль в иммунной системе, поскольку маркер активированных Т-лимфоцитов и регулятор экспрессия многих хемокинов, таких как CCL5, CXCL12, CXCL2 [15].

На основании сообщений об инфекциях верхних дыхательных путей, были высказаны опасения по поводу увеличения риска вирусных инфекций на фоне применения иДПП-4 (Willemsen, 2011). Однако, в клинических исследованиях связи между использованием иДПП-4 и риском развития внебольничных пневмоний у пациентов с СД2 не было показано [16]. В исследованиях *in vitro*, лечение ситаглиптином, вилдаглиптином или саксаглиптином не блокировали вход коронавируса в клетки [17].

На данный момент применение иДПП-4 у пациентов с СД2 на фоне лечения SARS-COV-2 считается абсолютно безопасным [18, 19]. В ретроспективном исследовании из северной Италии, лечение ситаглиптином во время госпитализации по поводу коронавирусной инфекции было связано со снижением смертности и улучшением клинических исходов у таких пациентов [20]. Применение иДПП-4 представляется весьма эффективным и безопасным как в период острой коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде. Данная группа препаратов обладает низким риском гипогликемических состояний, что немаловажно в период уменьшения инсулинорезистентности и снижения дозы ГКС, а также не влияет на массу тела. Для большинства препаратов возможно применение на всех стадиях хронической болезни почек.

При СКФ менее 30 мл/мин/1,73 м² требуется коррекция дозы, кроме линаглиптина.

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

Агонисты глюкагоноподобного пептида 1 Класс агонистов глюкагоноподобного пептида 1 представлен шестью препаратами (эксенатид, эксенатид пролонгированного действия, лираглутид, ликсисенатид, дулаглутид, семаглутид) и нашел широкое применение в качестве высокоэффективного сахароснижающего средства с рядом плейотропных эффектов. Для лираглутида, дулаглутида и семаглутида в ряде крупных исследований доказаны кардиопротективные свойства и способность влиять на сердечно-сосудистые исходы в первую очередь за счет снижения числа нефатальных инфарктов и инсультов. Так же как один из плейотропных эффектов отмечено влияние на иммунную функцию и воспалительные процессы [21, 22]. У людей рецепторы ГПП1 широко распространены в различных клетках и органах, в том числе в почках, легких, сердце, эндотелиальных клетках и нервных клетках.

Применение аГПП1 снижает производство противовоспалительных цитокинов и инфильтрацию иммунными клетками печени и почек, легких, головном мозге и сердечно-сосудистой системе [23, 24].

Люди с сердечно-сосудистыми заболеваниями или хронической болезнью почек находятся в группе максимально высокого риска по тяжелому течению SARS-COV-2 [25]. Агонистами ГПП 1 (лираглутид, семаглутид и дулаглутид) обладают нефропротективными свойствами и могут применяться до стадии ХБП 4. Стратегия кардиоренальной протекции у людей с высоким риском заражения SARS-CoV-2, представляется абсолютно необходимой.

Более того, люди с SARS-COV-2 и ожирением подвержены более тяжелому течению и имеют больший риск попадания на ИВЛ и развития ОРДС. Аналоги ГПП1 обладают свойствами снижения веса и вероятно играют важную роль в профилактике тяжелого течения SARS-COV-2 [26]. Однако инициировать терапию в острых или критических ситуации (например, тяжелый SARS-COV-2) не рекомендуется потому, что им потребуется время, чтобы развить основные эффекты, из-за медленной титрации дозы, а также из-за диспепсических расстройств (тошнота и рвота), которые могут приводить к усугублению обезвоживания. В период восстановления и сохранения постковидной гипергликемии данная группа препаратов представляется перспективной ввиду низкого риска гипогликемических состояний, кардио- и нефропротективных свойств.

В постковидном периоде данная группа препаратов представляется перспективной и приоритетной ввиду низкого риска гипогликемических состояний, кардио- и нефропротективных свойств.

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

Натрий–ингибиторы котранспортера глюкозы 2 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. Лечение иНГЛТ-2 уменьшили уровни экспрессии мРНК некоторых цитокинов и хемокинов, такие как TNF, IL-6 и хемоаттрактант моноцитов [27]. Однако лечение иНГЛТ-2 может вызывать эугликемический кетацитоз [28], особенно у тяжелобольных.

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

Таким образом, использование иНГЛТ-2 может быть затруднено у пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, и требует тщательного контроля КЩС крови и водно-электролитного баланса. Так же ограничением к применению иНГЛТ-2 может быть снижение СКФ менее 45-30 мл/мин/м². 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. В то же время при лечении постковидной гипергликемии переманные иНГЛТ-2 является перспективными и обоснованными. Кардио- и ренопротективные свойства доказаны у эмпаглифлозина, дапаглифлозина, канаглифлозина. Препарат может быть возвращен в схему лечения пациента или назначен впервые при достаточном потреблении жидкости, СКФ более 30 мл/мин и под контролем кетонурии.

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

Инсулинотерапия: при лечении коронавирусной инфекции многим пациентам требуется перевод на инсулинотерапию, как самое физиологичное, легкоуправляемому сахароснижающее средство. Дозы инсулина, применяемые в течение острого периода коронавирусной инфекции представляются весьма высокими.

В остром периоде рациональная инсулинотерапия базируется на весе пациента и его соматической патологии.

Общая доза инсулина составляет: 0,2 ЕД/кг у пациентов с предшествующей панкреатэктомией, 0,3 ЕД/кг у пациентов с острым заболеванием почек, травмой, хронической болезнью почек, терминальной стадией почечной

недостаточности, печеночной недостаточностью, недоедающие или пожилые, 0,4 ЕД/кг у пациентов с СД 1 типа, 0,4 ЕД/кг у не получавших инсулин пациентов с СД2 и индексом массы тела (ИМТ) <30, 0,5 ЕД/кг у пациентов с СД2 и ИМТ > 30, ранее не получавших инсулин, 0,6 ЕД /кг, у пациентов с СД2, принимающих инсулин, и 0,6 ЕД/кг у пациентов с СД2, принимающих ГК. Если требуется введение ГКС у пациентов, уже получающих инсулин, разумная рекомендация увеличить дозу инсулина на 20%. Если преднизолон или гидрокортизон применяются утром, дозу короткого действующего инсулина следует увеличить на 20%, разделить на 3 приема пищи. Если используются ГКС длительного действия, такие как дексаметазон, доза инсулина пролонгированного действия должна быть увеличена на 10%, а доза быстродействующего инсулина - на 10%.

Контроль гликемии стоит проводить ежедневно. Если глюкоза крови выше индивидуального целевого диапазона повышение инсулина указана дозировка на 10%. Однако, если уровень глюкозы в крови менее 5 ммоль/л, снижение дозы на 10%. В постковидном периоде потребность в инсулине прогрессивно снижается. Снижение потребности может стать причиной тяжелых гипогликемических состояний. Именно в постковидном периоде требуется ежедневное исследование уровня глюкозы крови натощак и через 2 часа после еды с ежедневной адаптацией доз инсулина. Пациент должен быть обучен принципам самоконтроля, техники профилактики гипогликемических состояний. Пациенты на инсулинотерапии в постковидном периоде должны иметь возможность коррекции доз инсулина и регулярных консультаций лечащего врача. Создание телемедицинских консультаций и применение онлайн технологий перспективно в данном аспекте.

Таблица 1.

Применение сахароснижающих средств в постковидном периоде

Группа сахароснижающего средства	Острое течение	Long COVID	Комментарий
Инсулин	+		Может быть добавлен или увеличен для улучшения гликемического контроля
Метформин	--	+/-	Риск лактатацидоза, 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.

Патология щитовидной железы в постковидном периоде – тактика ведения

В настоящее время нет достаточных данных о влиянии SARS-COV2 на щитовидную железу. Рецепторы АПФ2, определяются в щитовидной железе [29].

В нескольких работах описывается начало подострого тиреоидита у пациентов с диагнозом SARS-COV-2 [30, 31]. Учитывая, что этиология подострого тиреоидита связывают с вирусными инфекциями, неудивительно, что SARS-COV-2 может быть его причиной.

Функцию щитовидной железы не следует оценивать во время тяжелого клинического течения заболевания. При тяжелом соматическом состоянии пациента происходит снижение свободного трийодтиронина (Т3), снижение уровня свободного тироксина (Т4) и низкий или низконормальный уровень тиреотропного гормона [32]. Ретроспективный анализ функции щитовидной железы у госпитализированных пациентов с умеренными тяжелыми симптомами SARS-COV-2 обнаружено снижение ТТГ и общий Т3 по сравнению с пациентами, у которых не COVID пневмония. Степень снижения ТТГ и общего Т3 коррелировало с тяжестью заболевания; в то время как уровень Т4 существенно не отличался от контрольной группы. После выздоровления показатели функции щитовидной железы нормализовались у всех пациентов [33].

В литературе имеются публикации, свидетельствующие о развитии тиреоидита после завершения острой коронавирусной инфекции. Так в ретроспективном исследовании из 287 пациентов, госпитализированных с SARS-COV-2, частота тиреотоксикоза составила 20,2%. Присутствия антител к рецептору ТТГ не было обнаружено и наличие токсикоза было на прямую связано с повышением ИЛ-6 [34]. Развитие тиреоидита возможно даже при отсутствии исходно существующего заболевания щитовидной железы. Деструктивный тиреоидит имеет двухфазное течение. В первой фазе происходит деструкция тироидного эпителия и развивается тиреотоксикоз, во вторую фазу, которая возникает через 2-3 месяца возникает транзиторный гипотиреоз, который у 20-30% пациентов может переходить в стойкий гипотиреоз. Учитывая, что жалобы на слабость, утомляемость, сонливость учащенное сердцебиение в постковидном периоде преобладают, обязательно следует проводить дифференциальный диагноз с патологией щитовидной железы. В данной ситуации требуется исследование уровня ТТГ.

В литературе описаны развития аутоиммунных (антифосфолипидный синдром, аутоиммунный тромбоцитемия, гемолитическая анемия, синдром Гийен-Барре) перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Аутоиммунные заболевания щитовидной железы были описаны как осложнения SARS-COV-2, даже в пациенты с легкими проявлениями [35, 36].

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

При повышении ТТГ более 10 мМЕ/л диагностируется манифестный гипотиреоз и назначается терапия препаратом левотироксина из расчета 1,6 мкг/кг, для людей, имеющих сердечно –сосудистую патологию расчетная доза составляет 0,9 мкг на килограмм веса. При повышении ТТГ менее 10 мМЕ/л, необходимо исследование Т4св. При нормальном уровне Т4св и ТТГ в диапазоне 4-10 ММЕ/л, диагностируется субклинический гипотиреоз и рекомендуется контроль ТТГ через 3 месяца. Если уровень ТТГ в диапазоне от 4,0-10 ММЕ/л, и при этом определяется низкий уровень Т4св, в таком случае необходимо назначение препаратов левотироксина исходя из расчетной дозы 0,9 мкг на кг веса с обязательным контролем ТТГ через 3 месяца.

При снижении уровня ТТГ стоит проводить дифференциальный диагноз между медикаментозным тиреотоксикозом, подострым тиреоидитом, деструктивным тиреоидитом, много узловым токсическим зобом, диффузным токсическим зобом

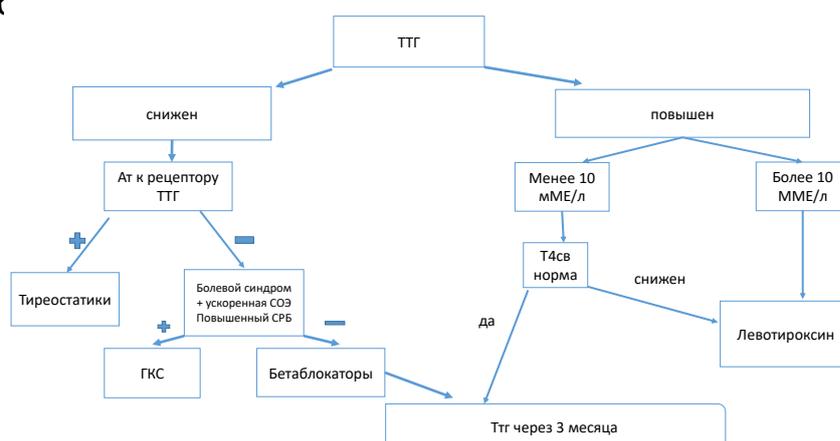


Рис. 2. Диагностический алгоритм

При выявлении сниженного ТТГ в сочетании с сохраняющимся повышением температуры до 38-38,5°C, с болями в горле стоит проводить дифференциальный диагноз с подострым тиреоидитом.

- СОЭ более 30-40 мм/ч, без сдвига лейкоцитарной формулы
- Повышение СРБ
- Низкий индекс захвата при сцинтиграфии
- Положительная проба Крайя

Требуется консультация эндокринолога.

Лечение:

- НПВС
- Бета-блокаторы

- ГКС в стартовой дозе 20-30 мг преднизолона со снижением дозы после достижения клинического регресса симптоматики, и нормализации СОЭ и СРБ
- Контроль ТТГ каждые 3 месяца.

При выявлении сочетания снижения ТТГ и повышения $T_{3_{св}}$, $T_{4_{св}}$ с повышением антител к рецептору ТТГ и /или повышением индексом захвата технетрила при сцинтиграфии щитовидной железы диагностируется диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса). Требуется консультация эндокринолога. Лечение проводится тиреостатическими препаратами.

При снижении ТТГ, с высоким или высоконормальным уровнем T_3 и T_4 и отсутствием антител к рецептору ТТГ и низким индексом захвата радиофармпрепарата при сцинтиграфии устанавливается диагноз деструктивного тиреоидита. Данная ситуация является наиболее типичной для постковидного синдрома. Терапия симптоматическая, назначения тиреостатиков не требуется.

При сочетании сниженного ТТГ высоким или высоконормальным уровнем T_3 и T_4 , и отсутствием антител к рецептору ТТГ, наличием узловых образований при ультразвуковом исследовании и ассиметрично повышенным захватом радиофармпрепарат при сцинтиграфии.

Поражение надпочечников в постковидном периоде – тактика ведения

У пациентов с тяжелым течением заболевания, вызванного инфекцией SARS-CoV-2, в настоящее время используют ГКС. С одной стороны, лечение ГКС может вызвать симптомы развития ятрогенного синдрома Кушинга (ятрогенный гиперкортицизм), с другой стороны после отмены препарата, из-за подавления оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники может развиваться вторичная надпочечниковая недостаточность. Надпочечниковая недостаточность потенциально может увеличить риск заболеваемости и смертности. Кроме того, совместное применение с ингибиторами ферментов цитохрома P4503A (например, антиретровирусные препараты) может продлить их период полувыведения, вызывая более длительное подавление оси гипоталамо-гипофизарно надпочечниковой системы [37].

У пациентов, в перенесших SARS-COV-2 длительно получавших ГКС, при предъявлении жалоб на слабость, снижение АД, нарушение концентрации внимания, диарею, потеря веса, тошнота, рвота, боли в животе требуется исключение надпочечниковой недостаточности. Исследование натрия, кортизола в утренней сыворотке крови, исследование кортизола крови после стимуляции синтетическим АКТГ.

Распознать вторичный гипокортицизм может быть непросто. Симптомы, возникающие при вторичной надпочечниковой недостаточности, такие как утомляемость, гипотония, потеря веса, тошнота, рвота, боли в животе абсолютно неспецифичны и могут быть приняты за симптомы, вызванные тяжелым

инфекционным заболеванием. Более того, особенно у таких ослабленных пациентов, отмена стероидов может также спровоцировать надпочечниковый криз, который представляет собой опасное для жизни осложнение. В этом случае следует подозревать надпочечниковую недостаточность, особенно при низкой концентрации натрия (<135 мЭкв /л), и диагностировать на основании уровней кортизола в утренней сыворотке <80 нмоль /л или пика кортизола <550 нмоль/л после стимуляции синтетическим АКТГ. Измерение кортизола следует отложить, по крайней мере, на одну неделю после снижения дозы ГКС и полной их отмены [38].

Распространенность надпочечниковой недостаточности после приема ГКС неизвестна. Хотя обычно краткосрочное (<3 недель) лечение не приводит к подавлению оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники.

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

Отмена ГКС должна проводиться медленно с постепенным снижением дозы. При подтверждении вторичной надпочечниковой недостаточности продолжит прием ГКС (гидрокортизона или кортизона ацетата) с постепенной отменой.

Литература

1. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом. 2019. - Т. 9-й выпуск.
2. Kwok S., Adam S., Ho J.H. et al. Obesity: A critical risk factor in the COVID-19 pandemic. Clin Obes. 2020;10(6):e12403. Clin Obes.3. Clin Obes.. - doi:10.1111/cob.12403 Т. 10(6).
3. Hu B., Guo H., Zhou P. & Shi Z. L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. Nat. Rev. Microbiol. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
4. Schuetz P., Castro P., Shapiro N.I. Diabetes and sepsis: preclinical clinical relevance. Diabetes Care. 2011. - Т. 34(3):771-778.
5. Wan Y., Shang J., Graham R. et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based. J Virol., 2020. - Т. 94(7).
6. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. Lancet, 2020. - 507–513 : Т. 395.
7. Kusmartseva I. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. Cell Metab, 2020. - Т. 32,1041-1051.

8. Muller J.A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat. Metab.*: *Nat. Metab.*, 2021.. - T. 3, 149–165.
9. Alessi J., de Oliveira G.B., Schaan B.D., Telo G.H. Dexamethasone in the era of COVID-19: friend or foe? An essay on the effects of dexamethasone and the potential risks of its inadvertent use in patients with diabetes. *Diabetol Metab Syndrome*, 2020. 12(1):80.
10. Ruzzin J., Wagman A.S. & Jensen J. Glucocorticoid-induced insulin resistance in skeletal muscles: defects in insulin signalling and the effects of a selective glycogen synthase kinase-3 inhibitor. *Diabetologia* , 2005. - T. 2119–2130.
11. Hwang J.L, Weiss R.E. Steroid-induced diabetes: a clinical and molecular approach to understanding and treatment. - [б.м.] : *Diabetes Metabol Res Rev*, 2014.. - 30(2),96-102.
12. Khunti D.A.K., Nafilyan V., Maddox T. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study. *medRxiv*, 2021 r.. - T. <https://doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>.
13. Huang I., Lim M.A., Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - a systematic review, meta-analysis, and metaregression. *Diabetes Metab Syndr.*, 2020.. - 14(4):395-403.
14. Scheen A.J. Metformin and COVID-19: from cellular mechanism to reduced mortality. *Diabetes Metab.* *Diabetes Metab*, 2020. 46(6):423-426.
15. Metzemaekers M., Van Damme J., Mortier A. Regulation of chemokine activity – a focus on the role of dipeptidyl peptidase IV/CD26. *Front.Immunol*, 2016. 483: T. 7.
16. Gorricho J. Use of oral antidiabetic agents and risk of community- acquired pneumonia: a nested case control study. *Br. J. Clin. Pharmacol*, 2017. 83, 2034–2044.
17. Raj V.S. Dipeptidyl peptidase 4 is a functional receptor for the emerging human coronavirus- EMC. *Nature* , 2013. 495, 251–254.
18. Cariou B. Phenotypic characteristics and Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes:the CORONADO study. *Diabetologia*, 2020. 63, 1500–1515.
19. Lacobellis G. COVID-19 and diabetes: can DPP4inhibition play a role? *Diabetes Res. Clin. Pract.*, 2020.162,108125.
20. Solerte S.B., D'Addio F., Trevisan R. et al. Linagliptin Treatment at the Time of Hospitalization Was Associated With Reduced Mortality in Patients With Type 2 Diabetes and COVID-19: A Multicenter, Case-Control, Retrospective, Observational Study. *Diabetes Care*, 2020. 43(12):2999-3006.
21. Hogan A.E. Glucagon- like peptide 1 analogue Glucagon- like peptide 1 analogue therapy directly modulates innate immune- mediated nflammation in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* , 2014. 57, 781–784.
22. Yusta B. GLP-1R agonists modulate enteric immune responses through the intestinal intraepithelial lymphocyte GLP-1R. *Diabetes* 64. *Diabetes* , 2015. 64, 2537–2549.
23. Drucker D.J. The biology of incretin hormones. *Cell Metab.* , 2006. 3, 153–165.
24. Lim S., Kim K.M. & Nauck M.A Glucagon- like peptide-1 receptor agonists and cardiovascular events: class effects versus individual patterns. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2018. 29, 238–248.
25. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan,China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 2020. 395, 1054–1062.

26. Stoian A.P., Papanas N., Prazny M. et al. Incretin- based therapies role in COVID-19 era: evolving insights.era: evolving insights. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*, 2020. 34: 116-120.
27. Garvey W.T. Effects of canagliflozin versus glimepiride on adipokines and inflammatory biomarkers in type 2 diabetes. *Metabolism*, 2018. 85, 32-37.
28. Hahn K. Acute kidney injury from SGLT2 inhibitors: potential mechanisms. *Nat. Rev. Nephrol.*, 2016. 12, 711–712.
29. Li M.Y., Li L., Zhang Y., Wang X.S. Expression of the SARS-CoV-2cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect Dis Poverty.*, 2020. 9(1):45.
30. Brancatella A., Ricci D., Viola N. et al. Subacute thyroiditis after Sars-COV-2 infection. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020. 105(7):1-4.
31. Ippolito S., Dentali F., Tanda M.L. SARS-CoV-2: a potential trigger for subacute thyroiditis? Insights from a case report. *J Endocrinol Invest.* , 2020. 43(8):1171-1172.
32. Fliers E., Bianco A.C., Langouche L. Thyroid function in critically ill patients. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015. (10):816-825.
33. Chen M., Zhou W., Xu W. Thyroid Function Analysis in 50 Patients with COVID-19: A Retrospective Study. *Thyroid.* 2021. 31(1):8-11.
34. Lania A., Sandri M.T., Cellini M. et al. Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol.*, 2020. 183.
35. Tee L.Y., Harjanto S., Rosario B.H. COVID-19 complicated by Hashimoto’s thyroiditis. *Singapore Med J. Singapore Med J.*, 2020. 11622.
36. Mateu-Salat M., Urgell E., Chico A.. SARS-COV-2 as a trigger for autoimmune disease: report of two cases of Graves’ disease after COVID-19. *J Endocrinol Invest. J Endocrinol Invest.*, 2020. 43(10):1527–1528.
37. Epperla N., McKiernan F. Iatrogenic Cushing syndrome and adrenal insufficiency during concomitant therapy with ritonavir and fluticasone. *SpringerPlus*, 2015. 4,445.
38. Isidori A.M., Arnaldi G., Boscaro M. et al Towards the tailoring of glucocorticoid replacement in adrenal insufficiency: the Italian Society of Endocrinology Expert Opinion. *Journal of Endocrinological Investigation*, 43, 683–696.

ПОРАЖЕНИЕ ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

Этиология и патогенез

Предполагается, что развитие пищеварительных симптомов длительнотекущего 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 персестирование в них с развитием хронического воспалительного процесса, возможна вторичная виремия через систему портальной вены [8,9]. Длительное персестирование 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 длительнотекущей 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].

Эпидемиология

Согласно данным мировой литературы, распространённость лонг-ковида у пациентов, имевших лёгкое течение инфекции и получавших амбулаторное лечение, составило 35% от общего количества учтённых лиц. После тяжёлой или среднетяжёлой степени заболевания на 60-ый день после выписки 85% пациентов имели хотя бы один остаточный симптом коронавирусной инфекции [12-14].

Кодирование по МКБ-10:

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

Клиническая картина

Симптомы лонг-ковида могут носить непрерывный, рецидивирующий, либо ремиттирующий характер [15]. Среди независимых факторов риска для развития длительнотекущей коронавирусной инфекции упоминаются женский

пол, пожилой возраст, ожирение, сопутствующие психические расстройства и другие хронические заболевания, тяжёлое течение острого периода COVID-19 и поступление в ОРИТ [16]. Однако, почти 20% случаев лонг-ковида приходится на взрослых в возрасте от 18 до 34 лет без хронических заболеваний [17].

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 лонг-ковидного периода зависит от тяжести течения острой инфекции COVID-19 [20].

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

- Наиболее распространённые гастроэнтерологические симптомы длительнотекущей коронавирусной инфекции – диарея и боль в животе [21].

Комментарии: *по результатам наблюдения специалистов колумбийского Центра исследований аутоиммунных заболеваний, максимальное значение распространённости диареи составило 56,1% у больных, перенёвших тяжёлую форму течения COVID-19 (среднее значение – 40%). Боль в животе у ранее тяжёлобольных пациентов с новой коронавирусной инфекцией встречалась в 40% случаев (среднее значение – 24%) [21]. Следует дифференцировать антибиотикоассоциированную диарею, связанную с терапией вторичных бактериальных осложнений вирусной инфекции и первичную вирусную диарею в связи с различным подходом к лечению каждого вида диареи.*

Длительнотекущий коронавирусный синдром верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

- COVID-19 может нарушить работу верхнего пищеводного сфинктера и усугубить рефлюкс [22].

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

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

Комментарии: *острый инфекционный гастроэнтерит бактериальной, протозойной и вирусной природы является в настоящее время самым сильным известным фактором риска для развития синдрома раздражённого кишечника (СРК) и функциональной*

диспепсии. Факторы риска развития постинфекционных функциональных синдромов включали женский пол, тяжелый энтерит, наличие психологического дистресса и применение антибиотиков во время инфекции [24].

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

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

Длительно текущий коронавирусный синдром нижних отделов ЖКТ

- Функциональная диспепсия (ФД) и синдром раздражённого кишечника (СРК) – наиболее важные независимые факторы, связанные с развитием желудочно-кишечных симптомов у пациентов после перенесённой инфекции COVID-19 [26,27].

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

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

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

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

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

Длительно текущий коронавирусный синдром гепатобилиарной системы

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

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

Комментарии: частота поражения печени колеблется от 14,8 до 53%, что в основном связано с аномальными уровнями АЛТ/АСТ, сопровождаемыми незначительным повышением уровня билирубина. Альбумин снижается в тяжелых случаях, и уровень альбумина составляет около 26,3–30,9 г/л [31]. Гипоальбуминемия считается индикатором длительного COVID-19 [32]. Большинство пациентов с COVID-19 имеют лихорадку, и многие из них принимают жаропонижающие и обезболивающие, которые

содержат ацетаминофен и, как известно, вызывают повреждение печени; передозировка этими препаратами также может вызвать повреждение печени [33].

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

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

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

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

- Холангиопатия после COVID-19 – это особая форма поражения печени, которая была предложена как вариант вторичного склерозирующего холангита у пациентов после перенесенной тяжелой формы коронавирусной инфекции [37-38].

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

Лечение

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

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

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.

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

- С целью цитопротективного действия в отношении слизистой оболочки пищевода, желудка и кишечника, а также коррекции повышенной проницаемости слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта для профилактики и при инфицировании COVID-19 рекомендуется приём препарата ребамипид [44].

Комментарии: ребамипид действует как противовоспалительное средство и оказывает ингибирующее действие на провоспалительные цитокины. Сообщается, что ребамипид ингибирует инфильтрацию воспалительных клеток, активацию нейтрофилов, образование свободных радикалов и выработку IL-8, оказывая мощное противовоспалительное действие [44].

Для защиты слизистых оболочек в период пандемии коронавирусной инфекции ребамипид следует назначать по той же схеме, что и при лечении заболеваний желудочно-кишечного тракта: по 1 таблетке (100 мг) 3 раза в день в течение 4–8 недель [45].

- Тримебутин (Тримедат®) рекомендован к применению в качестве противовоспалительного, спазмолитического средства при функциональных заболеваниях ЖКТ [46,47].

Комментарии: тримебутин, действуя на энкефалинергическую систему желудочно-кишечного тракта, нормализует висцеральную чувствительность и моторику желудочно-кишечного тракта вне зависимости от типа ее нарушения (оказывает спазмолитическое действие при гиперкинетических состояниях и стимулирующее – при гипокинетических). Действие тримебутина распространяется на все отделы желудочно-кишечного тракта, включая желчевыводящие пути, что позволяет применять его не только при синдроме раздраженного кишечника, но и при других органических и функциональных заболеваниях желудочно-кишечного тракта (ГЭРБ, рефлюкс-гастрит, функциональная диспепсия, дискинезия желчного пузыря или сфинктера Одди и др.), а также при синдроме их перекреста [48].

Крайне важным аспектом в терапии хронического воспаления стала подтверждённая противовоспалительная активность тримебутина [48]. Так, было доказано, что тримебутин подавляет продукцию интерлейкина-6 и других провоспалительных цитокинов и хемокинов, а также участвует в регуляции сигнальных путей макрофагов и натуральных киллеров [46].

Рекомендуемая доза тримебутина: 200 мг по 1 таблетке 3 раза в день за 30 минут до еды или 300 мг, не менее 14 дней [49].

- Терапию повреждений печени при COVID-19 следует проводить в стандартном режиме, с использованием гепатопротекторных, противовоспалительных и дезинтоксикационных агентов [50].

Комментарии: при лёгком изменении биохимических показателей необходимо профилактировать развитие более тяжёлого патологического процесса. Пациентам с острой печеночной недостаточностью следует проводить интенсивное наблюдение, симптоматическое и поддерживающее парентеральное лечение, а также коррекцию гипопроотеинемии [50].

- В рамках коррекции повреждений печени, ассоциированных с COVID-19, а, особенно, при длительной персистенции вируса в организме («лонг-ковид»), следует рассмотреть использование гепатопротекторов, антиоксидантов и антигипоксантов. В связи с чем, в качестве препарата первой линии при элевации уровней печёночных трансамиаз (синдроме цитолиза) рекомендуется назначение полиионного сукцинат-метионинового комплекса *инозин + меглюмин + метионин + никотинамид+ янтарная кислота* [51]. Возникающие на фоне терапии COVID-19 лекарственные поражения печени также могут быть купированы назначением полиионного сукцинат-метионинового комплекса. [52-54].

Комментарии: янтарная кислота коррегирует митохондриальную дисфункцию гепатоцитов, оказывая антигипоксическое (поддержание активности сукцинатоксидазного звена окисления) и не прямое антиоксидантное (сохранение восстановленного глутатиона) действие. Никотинамид в составе препарата активизирует НАД-зависимые ферментные системы, происходит активация синтетических процессов в гепатоцитах и поддержание их энергетического обеспечения. За счёт инозина достигается увеличение содержания общего пула пуриновых нуклеотидов, необходимых не только для ресинтеза макроэргов (АТФ и ГТФ), но и вторичных мессенджеров (цАМФ и цГМФ), а также нуклеиновых кислот. Входящий в состав метионин компенсирует дефицит метионинсодержащих белков, распад которых усиливается в условиях усиления оксидативного стресса, а также участвует в синтезе глутатиона, таурина, холина, лецитина и других фосфолипидов [55-57].

Оригинальный препарат, имеющий в составе комплекс *инозин + меглюмин + метионин + никотинамид+ янтарная кислота* применяется как в остром, так и в подостром периодах заболевания, курсом 400-800 мл/сут внутривенно 3-12 дней [55-57].

- Препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК) 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 [58, 59].

Комментарии: УДХК оказывает гепатопротективный эффект за счёт встраивания в мембрану гепатоцита, имеет выраженный холеретический эффект, конкурентно снижает всасывание липофильных желчных кислот в кишечнике [59].

Кроме того, велико потенциальное значение УДХК в профилактике и лечении цитокинового шторма, ассоциированного с COVID-19: показано, что УДХК обладает противовоспалительными, антиоксидантными, иммуномодулирующими и антиапоптотическими свойствами – УДХК ингибирует провоспалительные цитокины ФНО- α , ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ИЛ - 6 на уровне мРНК и белка [60]. УДХК стимулирует клиренс

альвеолярной жидкости при липополисахарид-индуцированном отеке легких через путь ALX/cAMP/PI3K, что приводит к улучшению острого респираторного дистресс-синдрома [60]. Как ингибитор FXR, УДХК снижает уровни ACE2 и уменьшает вирусную нагрузку в первичных билиарных, кишечных и легочных органоидах [61].

При холестатических заболеваниях печени средняя суточная доза УДХК составляет 12-15 мг/кг, при необходимости – до 20 мг/кг [62].

Литература:

1. Berenguera A., Jacques-Aviñó C., Medina-Perucha L., Puente D. Long term consequences of COVID-19. *Eur J Intern Med.* 2021 Sep 2;S0953-6205(21)00295-8. doi: 10.1016/j.ejim.2021.08.022.
2. Taribagil P., Creer D., Tahir H. 'Long COVID' syndrome. *BMJ Case Rep.* 2021 Apr 19;14(4):e241485. doi: 10.1136/bcr-2020-241485.
3. NICE. Context | COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19/ guidance. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/chapter/Context>.
4. Gu J., Han B., Wang J. COVID-19: gastrointestinal manifestations and potential fecal-oral transmission. *Gastroenterology.* 2020. Vol. 158 (6). P. 1518–9.
5. Сарсенбаева А.С., Лазебник Л.Б. Диарея при COVID-19 у взрослых. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020. № 6 (178). С. 42–54.
6. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Научного общества гастроэнтерологов России. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;(7):4-51. <https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-179-7-4-51>.
7. Плешко А.А., Петрова Е.Б., Гунич С.В.З. и др. Коронавирусная инфекция (SARS-CoV-2): Фокус на COVID-19 ассоциированную коагулопатию // Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски. 2021. Т. 5. № 1. С. 1223-1233.
8. Корякин Е.С., Брацун А.Д. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 // *Аллея науки.* 2020. Т. 2. № 11 (50). С. 197-200.
9. Еремина Е.Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки // *Медицинский алфавит.* 2021. №20. С. 13-20. DOI: 10.33667/2078-5631-2021-20-13-20.
10. Хлынова О.В., Карпунина Н.С., Василец Л.М. COVID-19 и поражение внутренних органов: что мы знаем, выходя на плато? *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2020;180(8): 4–9. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-180-8-4-9.
11. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
12. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026.
13. Yong S.J. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci.* 2021 Feb 17;12(4):573-580. doi: 10.1021/acchemneuro.0c00793.
14. Nabavi Nikki. Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ.* 2020;370 doi: 10.1136/bmj.m3489. m3489.
15. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J Am Med Assoc* 2020;324(6):603e5.
16. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al Patient outcomes after hospitalization with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort thorax Published Online First: 03 December 2020. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
17. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems networkd United States, MarcheJune 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:993e8.
18. Vehar S., Boushra M., Ntiamoah P. and Biehl M. (2021). Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. *Cleve Clin J Med* 88, 267–272.

19. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. Raveendran AV, Jayadevan R, Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr.* 2021;15(3):869-875. doi:10.1016/j.dsx.2021.04.007.
20. Liang L., Yang B., Jiang N. et al. Three-month Follow-up Study of Survivors of Coronavirus Disease 2019 after Discharge. *J Korean Med Sci.* 2020;35(47):e418. Published 2020 Dec 7. doi:10.3346/jkms.2020.35.e418.
21. Anaya J.-M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021 Sep 10;102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102947.
22. Jiang G., Cai Y., Yi X. et al. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):2124-2129. doi: 10.1002/jmv.25998.
23. Пахомова И.Г. Пациент с ГЭРБ после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Рациональная фармакотерапия на клиническом примере. *PMЖ.* 2021;6:18–22.
24. Marasco G., Lenti M.V., Cremon C. Implications of SARS-CoV-2 infection for neurogastroenterology// *Neurogastroenterol Motil.* 2021 Mar; 33(3):e14104. doi: 10.1111/nmo.14104.
25. Roldán F.P., Javed Z.M., Compadre J.L. et al. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2 // *Rev. Esp. Enferm. Dig.* 2021 Feb;113(2):122-124. doi: 10.17235/reed.2021.7759/2020.
26. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol.* 2021;36(7):1820-1827. doi:10.1111/jgh.15346.
27. Kamp K.J., Levy R.L., Munson S.A., Heitkemper M.M. Impact of COVID-19 on Individuals With Irritable Bowel Syndrome and Comorbid Anxiety and/or Depression. *J Clin Gastroenterol.* 2021 Mar 12. doi: 10.1097/MCG.0000000000001515.
28. Carfi A., Bernabei R., Landi F. et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11;324(6):603–5.
29. Nakase H., Matsumoto T., Matsuura M. et al. Expert Opinions on the Current Therapeutic Management of Inflammatory Bowel Disease during the COVID-19 Pandemic: Japan IBD COVID-19 Taskforce, Intractable Diseases, the Health and Labor Sciences Research. *Digestion,* 1–9. doi:10.1159/000510502.
30. Tao Zuo et al. Alterations in gut microbiota of patients with COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*2020;159:944–955.e8.doi:10.1053/ j.gastro.2020.05.048 pmid: 32442562.
31. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2021 Mar 1;33(3):309-311. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808.
32. Johnson A.S., Winlow W. COVID-19 vulnerabilities are intensified by declining human serum albumin levels. *Exp Physiol.* 2021 Jul 18;10.1113/EP089703. doi: 10.1113/EP089703.
33. Tian D., Ye Q. Hepatic complications of COVID-19 and its treatment. *J Med Virol.* 2020 Oct;92(10):1818-1824. doi: 10.1002/jmv.26036.
34. Boettler T., Newsome P.N., Mondelli M.U. et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASLESCMID position paper, *JHEP Reports.* 2020. doi: org/10.1016/j.jhepr.2020.100113.
35. Ji D., Enqiang Qin E., Xu J. et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. *Journal of Hepatology.* 2020. doi: https://doi.org/10.1016/j.jhep.2020.03.044.
36. Faruqui S., Okoli F.C., Olsen S.K., Feldman D.M. et al. Cholangiopathy After Severe COVID-19: Clinical Features and Prognostic Implications. *Am J Gastroenterol.* 2021 Jul 1;116(7):1414-1425. doi: 10.14309/ajg.0000000000001264.

37. Roth N.C., Kim A., Vitkovski T. et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol.* 2021 May 1;116(5):1077-1082. doi: 10.14309/ajg.0000000000001154.
38. Rojas M., Rodríguez Y., Zapata E. et al. Cholangiopathy as part of post-COVID syndrome. *J Transl Autoimmun.* 2021;4:100116. doi: 10.1016/j.jtauto.2021.100116.
39. Bethineedi L.D., Suvvari T.K. POST COVID-19 cholangiopathy - A deep dive. *Dig Liver Dis.* 2021 Aug 9:S1590-8658(21)00436-9. doi:10.1016/j.dld.2021.08.001.
40. Holtmann G.J., Ford A.C., Talley N.J. Pathophysiology of irritable bowel syndrome // *The lancet Gastroenterology & hepatology.* 2016. Т. 1. №. 2. С. 133-146.
41. Ivashkin V. et al. The Effect of a Multistrain Probiotic on the Symptoms and Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Constipation-predominant Irritable Bowel Syndrome: A Randomized, Simple-blind, Placebo-controlled Trial. *American Journal of Clinical Medicine Research.* 2015. Т. 3. №. 2. С. 18.
42. Ивашкин В.Т. и др. Сравнительная эффективность композиции *Bifidobacterium bifidum*, *Bifidobacterium longum*, *Bifidobacterium infantis*, *Lactobacillus rhamnosus* и *Saccharomyces boulardii* в лечении больных с диарейным вариантом синдрома раздраженного кишечника. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2015. Т. 25. №. 2. С. 10-21.
43. Ивашкин В.Т. и др. Практические рекомендации Научного сообщества по содействию клиническому изучению микробиома человека (НСОИМ) и Российской гастроэнтерологической ассоциации (РГА) по применению пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков и обогащенных ими функциональных пищевых продуктов для лечения и профилактики заболеваний гастроэнтерологического профиля у детей и взрослых. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* – 2021. Т. 31. №. 2. С. 65-91.
44. Suryantoro S.D., Veterini A.S., Mahdi B.A. The Effect of Rebamipide Administration to the Improvement of Neutrophil-Lymphocyte Ration in COVID-19 Confirmed Patients with ARDS. *Research Square;* 2021. DOI: 10.21203/rs.3.rs-762991/v1.
45. Еремина Е.Ю. Желудочно-кишечные симптомы у инфицированных SARS-CoV-2: акцент на повышенную проницаемость слизистой оболочки. *Медицинский алфавит.* 2021;(20):13-20. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2021-20-13-20>.
46. Ogawa N., Nakajima S., Tamada K. et al. Trimebutine suppresses Toll-like receptor 2/4/7/8/9 signaling pathways in macrophages. *Arch Biochem Biophys.* . 2021 Sep 10;711:109029. doi: 10.1016/j.abb.2021.109029.
47. Lee H.T., Kim B.J. Trimebutine as a modulator of gastrointestinal motility. *Archives of pharmacal research.* 2011. Т. 34. №. 6. С. 861-864.
48. Zhong Y.Q. A randomized and case-control clinical study on trimebutine maleate in treating functional dyspepsia coexisting with diarrhea-dominant irritable bowel syndrome. *Zhonghua nei ke za zhi.* 2007. Т. 46. №. 11. С. 899-902.
49. Дичева Д.Т, Кунькина Ю.Б. Эффективность тримебутина в лечении пациентов с синдромом раздраженного кишечника: избранные клинические случаи. *Фарматека.* 2020. Т. 27. № 2. С. 100-104. DOI 10.18565/pharmateca.2020.2.100-104.
50. Wu J., Song S., Cao H.C., Li L.J. Liver diseases in COVID-19: Etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol* 2020; 26(19): 2286-2293 [PMID: 32476793 DOI: 10.3748/wjg.v26.i19.2286].
51. Шаповалов К.Г. и соавт. Перспективы применения сукцинатов при тяжелом течении новой коронавирусной инфекции. *Экспериментальная и клиническая фармакология.* 2020. Т. 83. № 10. С. 40-43. DOI 10.30906/0869-2092-2020-83-10-40-43.

52. Тихонов С.В., Декканова В.Д., Винничук С.А. и др. Ожирение, неалкогольная жировая болезнь печени, COVID-19. Опасные связи. Медицинский Совет. 2021;(5):76-83. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-5-76-83>
53. Смок А.М, Малкова А. М., Кудлай Д.А. и др. Возможности коррекции гепатотоксических реакций на фоне терапии у больных с COVID-19 (описание клинического случая). Трансляционная медицина. 2020; 7 (6): DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-6-65-72 (<https://transmed.almazovcentre.ru/jour/article/view/577/413>)
54. Трухан Д.И., Давыдов Е.Л. Лекарственные поражения печени: возможности полиионного сукцинатметионинового комплекса во время пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Медицинский совет. 2021;(15):110–121. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-15-110-121>. <https://www.med-sovet.pro/jour/article/view/6439>.
55. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 1. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(2): 16-21.
56. Ильченко Л.Ю., Оковитый С.В. Ремаксол: механизмы действия и применение в клинической практике. Часть 2. Архивъ внутренней медицины. 2016; 6(3): 8-18.
57. Оковитый С.В., Радько С.В. Митохондриальная дисфункция в патогенезе различных поражений печени. Доктор.Ру. Гастроэнтерология. 2015; 12: 30-33.
58. Brevini T., Maes M., Webb G.J. et al. FXR inhibition reduces ACE2 expression, SARS-CoV-2 infection and may improve COVID-19 outcome. bioRxiv 2021.06.06.446781; doi:<https://doi.org/10.1101/2021.06.06.446781>.
59. Гриневич В.Б., Кравчук Ю.А., Педь В.И. и др. Ведение пациентов с заболеваниями органов пищеварения в период пандемии COVID-19. Клинические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов и Научного общества гастроэнтерологов России (2-е издание). Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2021. № 3(187). С. 5-82. – DOI 10.31146/1682-8658-ecg-187-3-5-82.
60. Abdulrab S., Al-Maweri S., Halboub E. Ursodeoxycholic acid as a Candida Therapy to solve and / or prevent COVID-19-associated cytokine storm. Медицинские Гипотезы . 2020;143:109897. doi: 10.1016 / j. mehy.2020.109897.
61. Brevini T., Maes M., Webb G.J. et al O07 FXR antagonists as new agents for COVID19. Gut 2021;70:A4.
62. Остроумова О.Д., Переверзев А.П., Павлеева Е. Е., Романовский Р. Р. Антибиотик-ассоциированное лекарственно-индуцированное поражение печени с холестазом: актуализация проблемы в эпоху COVID-19. Медицинский алфавит. 2021. № 1. С. 31-43. DOI 10.33667/2078-5631-2021-1-31-43.

ПОРАЖЕНИЕ ВЫДЕЛИТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

Нефрологические аспекты постковидного синдрома

Появившееся на рубеже 2019-2020гг. новая коронавирусная инфекция COVID-19 и лавинообразно распространившаяся по всему миру первоначально определялась как острая инфекция дыхательных путей, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2. Хотя вирус изначально поражает эпителий органов дыхания, но это, вероятно, просто портал входа, и последующие этапы повреждения альвеол опосредованы главным образом повреждением эндотелия, приводящим к высвобождению цитокинов и хемокинов, активации свертывания и тромбоза [1] Эти процессы возникают в легких, но могут распространяться и на другие органы, о чем свидетельствуют сообщения о том, что у пациентов с тяжелой коронавирусной болезнью 2019 года (COVID-19) часто развиваются полиорганные повреждения, включая повреждение сердца и острое повреждение почек (ОПП) [2]. И несомненно, изучение возможных потенциальных последствий новой коронавирусной инфекции COVID-19, манифестирующей тяжелым острым респираторным синдромом, во внелегочных локализациях, в том числе и поражение почек, представляет большой интерес. Вполне ожидаемо, что своевременно не выявленная и/или не диагностированная бессимптомно протекающая патология почек, будь то хроническая болезнь почек на ранних стадиях или тубулярные патологии различной этиологии, при COVID-19 безусловно будет способствовать прогрессированию патологии почек с развитием почечной недостаточности. К этому можно добавить и возможное влияние интенсивной терапии COVID-19, включающей в свой состав многочисленные потенциально нефротоксичные препараты. Именно сочетание всех патологических воздействий на почки у пациента, перенесшего COVID-19 могут лежать в основе постковидного синдрома с поражением почек.

Симптомы и клинические проявления постковидного синдрома подробно и детально описаны в рекомендациях ВОЗ и МЗ РФ [3,4] и, как правило, 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, на наш взгляд, взгляд нефрологов, 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].

Первоначально сообщалось, что почти у 40 % госпитализированных пациентов с тяжелыми течениями COVID-19 во время госпитализации развивается ОПП [8]. И действительно, по материалам клинического наблюдения отделений нефрологии ГБУЗ ГКБ№52 ДЗМ тяжелое течение COVID-19 сопровождалось в той или иной степени выраженности ОПП, однако частота его встречаемости была не столь высока и генез развития почечного поражения был различным и зачастую был обусловлен вторичным лекарственным повреждением [9,10]. К настоящему времени накоплен клинический материал, подтверждающий непосредственное функциональное и органическое поражение почек при COVID-19. В результате таковых поражений, очевидно ожидать развитие патологии почек у людей, перенесших острый период заболевания COVID-19.

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 гистопатологическими 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.

Литературы

1. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med.* 2020;8:475–481.
2. J. S. Hirsch et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 *Kidney International* (2020) 98, 209–218; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.006>
3. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции COVID-19. Методические рекомендации МЗ РФ.
4. Ведение пациентов с COVID-19. Временные рекомендации 27 мая 2020. Всемирная организация здравоохранения.
5. Werion A., Belkhir L., Perrot M. et al. SARS-CoV-2 causes a specific dysfunction of the kidney proximal tubule. *Kidney Int.* 2020;98: 1296–1307.
6. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T. et al. Multiorgan and renal tropism of SARS-CoV-2. *N Engl J Med.* 2020;383:590–592.
7. Gross O., Moerer O., Weber M. et al. COVID-19-associated nephritis: early warning for disease severity and complications? *Lancet.* 2020;395:e87–e88.
8. Cheng Y., Luo R., Wang K. et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int.* 2020;97: 829–838.
9. Томилина Н.А., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Усатюк С.С., Бурулева Т.А., Дьякова Е.Н., Фролов А.В., Лосс К.Э., Зубкин М.Л., Ким И.Г., Волгина Г.В. COVID-19: связь с патологией почек. *Нефрология и диализ.* 2021. 23(2): 147-159.
10. Столяревич Е.С., Фролова Н.Ф., Артюхина Л.Ю., Варясин В.В. Поражение почек при COVID-19: клинические и морфологические проявления почечной патологии у пациентов, умерших от COVID-19. *Нефрология и диализ* 2020 т 22 (спецвыпуск): 46-55. DOI: 10.28996/2618-9801-2020-Special_Issue-46-55.
11. Noris M. et al. The case of complement activation in COVID-19 multiorgan impact *Kidney International* (2020) 98, 314–322; <https://doi.org/10.1016/j.kint.2020.05.013>.
12. Bradley B.T., Maioli H., Johnston R. et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *Lancet.* 2020;396:320–332 [published correction appears in *Lancet.*2020;396:312].
13. Su H., Yang M., Wan C. et al. Renal histopathological analysis of 26 postmortem findings of patients with COVID-19 in China. *Kidney Int.* 2020;98:219–227.
14. Akilesh S. et al. Multicenter Clinicopathologic Correlation of Kidney Biopsies Performed in COVID-19 Patients Presenting With Acute Kidney Injury or Proteinuria *AJKD Vol 77 | Iss 1 | January 2021* 82-93.
15. Braun F, Lütgehetmann M., Pfefferle S. et al. SARS-CoV-2 renal tropism associates with acute kidney injury. *Lancet.* 2020;396:597–598.

РЕВМАТОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

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

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

Одним из вариантов клинических проявлений лонг-ковида является формирование суставного синдрома, который может быть связан с развитием поствирусного артрита (ПВА), характеризующегося полной обратной динамикой его развития на фоне элиминации вируса [9-11]. Однако следует отметить, что суставной синдром, развившийся после перенесенного COVID-19, может являться дебютом системных аутоиммунных заболеваний (ревматоидный артрит, спондилоартриты, системная красная волчанка, болезнь Шегрена, системные васкулиты, воспалительные миопатии и др.), что требует расширения дифференциально-диагностического поиска и динамического наблюдения за этой группой пациентов [12-14].

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

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

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

Скелетно-мышечные проявления лонг-ковида

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

Особенности течения скелетно-мышечных проявлений лонг-ковида представлены в наблюдательном проспективном одноцентровом исследовании [6]. В изучаемую группу были включены 121 пациент с недифференцированным артритом (НДА) (воспалительный артрит, который не соответствовал критериям ни одного иммуновоспалительного заболевания суставов) и 324 пациента с ИВРЗ, перенесших новую коронавирусную инфекцию с марта 2020 по май 2021г. разной степени тяжести: бессимптомное - (15,1%), легкое течение - (41,9%), средней тяжести- (39,5%), тяжелое- (3,39%). В 43,5% случаев пациенты были госпитализированы в стационар инфекционного профиля для лечения НКИ в связи с тяжестью состояния. Средний возраст пациентов составил $57,3 \pm 13,5$ лет, из них женщин -76,8%, мужчин- 23,2%. Положительный мазок из рото-/носоглотки на ПЦР SARS-COV2 выявлялся у 88,8% пациентов.

Среди пациентов с НДА у 80,0% отмечалась средняя степень тяжести течения COVID-19. Продолжительность периода от перенесенного COVID-19 до манифестации суставного синдрома составила от 1 до 6 мес. Были выявлены

следующие клинические проявления суставного синдрома: артралгии, артриты синовиты, моноартрит и полиартрит. Наиболее часто поражались коленный, голеностопный и лучезапястный суставы. Все случаи полиартрита включали в себя вовлечение в патологический процесс мелких суставов кистей и стоп.

Развитие поствирусного артрита (ПВА) отмечено у 22,6% пациентов с быстрой обратной динамикой суставного синдрома на фоне применения НПВП (фото 1-4).



Фото 1. Артрит мелких суставов левой кисти (3,4 ПФС; 3,4 ПМФС). Вовлечение окружающих мягких тканей (из архива Трофимова Е.А.).



Фото 2. Уменьшение отека, гиперемии на фоне терапии НПВП. (из архива Трофимова Е.А.)



Фото 3. Полный регресс всех проявлений суставного синдрома на фоне приема НПВП в течение 14 дней (из архива Трофимова Е.А.).



Фото 4. Поствирусный артрит с развитием припухлости ГСС, суставов стоп (А, Б – исходно, В – через 10 дней на фоне терапии НПВП) (из архива Трофимова Е.А.).

Поствирусный артрит (ПВА) выявлялся на фоне COVID-19 или в ближайшее время после перенесенной вирусной инфекции (1-4 недели). Данный вариант артрита характеризовался моно/олигоартритом коленных, голеностопных, ПМФС и ДМФС, а также припухлостью периартикулярных мягких тканей, отсутствием деструктивных изменений в суставах и хорошим клиническим ответом на лечение нестероидными противовоспалительными препаратами или ГКС.

Следует отметить, что ПВА, в большинстве случаев остается диагнозом исключения. Дифференциальная диагностика проводится с септическими, микрокристаллическими артритами, реактивными артритами, дебютом иммуновоспалительных ревматических заболеваний (ревматоидный артрит, аксиальные спондилиты, ДБСТ). Подтверждением этиологической роли SARS-

СоV-2 является отсутствие признаков других ревматических заболеваний, включая повышение уровня мочевой кислоты, РФ, АЦЦП, АНФ, наличие HLA B-27 [24].

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

Наряду с этим через 3-6 месяцев после перенесенного COVID-19 у пациентов с НДА были диагностированы аксиальный спондилоартрит, болезнь Шегрена, псориазический артрит, полиостеоартрит, системная красная волчанка (СКВ), лейкоцитокластический васкулит (фото 5), геморрагический васкулит (фото 6), очаговая склеродермия (фото 7) аутоиммунное не уточненное заболевание (АИЗ), артралгии. У 51% больных диагноз НДА был сохранен.



Фото 5. Пациентка К.64 г. Постковидный синдром. Дебют лейкоцитокластического васкулита через 6 недель после COVID-19. Пурпура багрово-красного цвета различного диаметра, возвышающаяся над поверхностью кожных покровов с локализацией на верхних конечностях без зуда. На коже голени и стоп -мелкоточечные петехии красного цвета до 1-3 мм (собственное наблюдение).



Фото 6. Пациент М., 72 г. Постковидный синдром. Дебют геморрагического васкулита через 4 недели после COVID-19. Мелкоточечная геморрагическая сыпь (2-3 мм в диаметре) симметричная, расположенная на ладонных поверхностях, коже спины, голени и стоп, склонная к слиянию без зуда (собственное наблюдение).



Фото 7. Больная З. 24 года. Дебют очаговой формы склеродермии через 3 месяца после перенесенной НКИ. Очаги ограниченной гиперпигментации на коже левого плечевого сустава и в области левой лопатки (из архива Трофимова Е.А.).

Следует отметить, что недифференцированный артрит может трансформироваться в остеоартрит (ОА). На начальных этапах развития он характеризуется формированием асимметричного синовита чаще коленных суставов, болью при приседании на корточки и при спуске/подъеме по лестнице, а также непродолжительной (10-15 минут) скованностью. Инструментальными методами диагностики раннего ОА следует считать наличие синовита, выявляемого с помощью УЗИ, наличием незначительного сужения суставной щели по данным рентгенографии КС и отсутствием остеофитоза, который является характерным рентгенологическим признаком

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

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

Таблица 1

Верификация критериальных диагнозов у пациентов с НДА и позитивным АНФ, развившимся после COVID-19 (n /%)

Показатель	Количество
НДА с выявленным АНФ, n, %	10 (26,3)
Болезнь Шегрена, n, %	3 (5,2)
СКВ, n, %	1 (2,6)
Неуточненное АИЗ, n, %	1 (2,6)
РА, n, %	2 (5,2)
НДА n, %	2 (5,2)
ПОА n, %	1 (2,6)

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

Диагноз НДА может быть сохранен у пациентов с персистирующим суставным синдромом, но при отсутствии критериальных проявлений какого-

либо ревматического заболевания и требует динамического наблюдения. Схема эволюции суставного синдрома после COVID-19 представлена на рис.1.

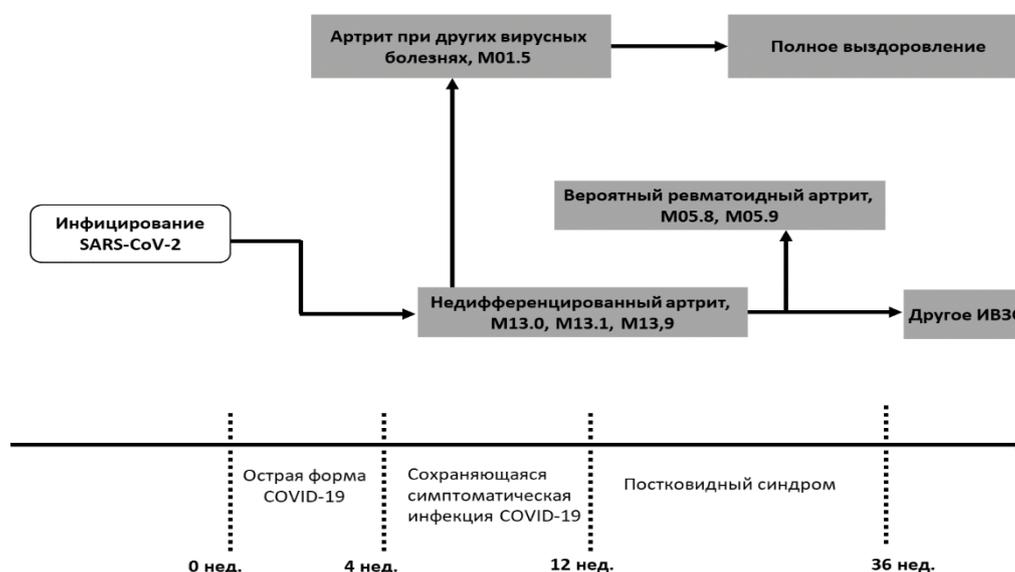


Рис. 1. Схема эволюции суставного синдрома после COVID-19.

Клинические проявления лонг-ковида у пациентов с ИВРЗ

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

При обследовании 230 пациентов с воспалительными заболеваниями суставов, позвоночника и СЗСТ постковидный синдром в виде слабости, одышки, артралгий, миалгии, похудания, снижения памяти, депрессии был выявлен в 25,9% случаев[23]. В ранние сроки (от 4 до 8 недель) после перенесенной НКИ наблюдалось обострение основного заболевания, что в большинстве случаев (72%) потребовало госпитализации в стационар ревматического профиля для интенсификации терапии.

Обострение суставного синдрома отмечено у 83,4% пациентов с ревматоидным артритом (РА), перенесших COVID-19. Так, у 38,3% пациентов, на момент госпитализации или амбулаторного приема отмечалась высокая степень активности заболевания ($DAS28 \geq 5,1$). Средняя степень активности РА ($DAS28 \geq 3,2$) отмечена у 41,9% пациентов, а низкая активность выявлялась существенно реже - у 19,6% пациентов. В среднем через $3 \pm 1,2$ месяца после COVID-19 зафиксировано нарастание лабораторной активности РА: увеличение средних значений СРБ относительно исходных (с $26,08 \pm 0,92$ до $31,28 \pm 6,34$ мг/л) и РФ (с $29,5 \pm 10,12$ до $50,1 \pm 11,64$ ед/мл). У пациентов с СЗСТ в постковидном периоде

отмечалось прогрессирующее повышение показателей клинической активности и существенное повышение уровня АНФ у пациентов с болезнью Шегрена (мах до 1:163840), СКВ (мах 1:40960) и ССД (мах до 1:5280).

Пациенты с интерстициальным поражением легких в рамках СЗСТ(ИПЛ), перенесших НКИ, имеют высокий риск осложненного течения лонг-ковида (прогрессирующий легочный фиброз, дыхательная недостаточность) и требуют динамического наблюдения и интенсификации лечения[24-25].

Отмечается сходство клинических признаков ИПЛ (кашель, одышка, крепитация) и КТ – признаков со стороны легких (матовое стекло, ретикуляци, тракционные БРЭ) у пациентов с СЗСТ и НКИ (таблица 2, рентгенограммы 1-2). Общими признаками являются: сухой кашель, одышка на вдохе, крепитация при аускультации, КТ – признаки: двустороннее полисегментарное поражение интерстиция и сосудов легких (таблица 3).

Таблица2

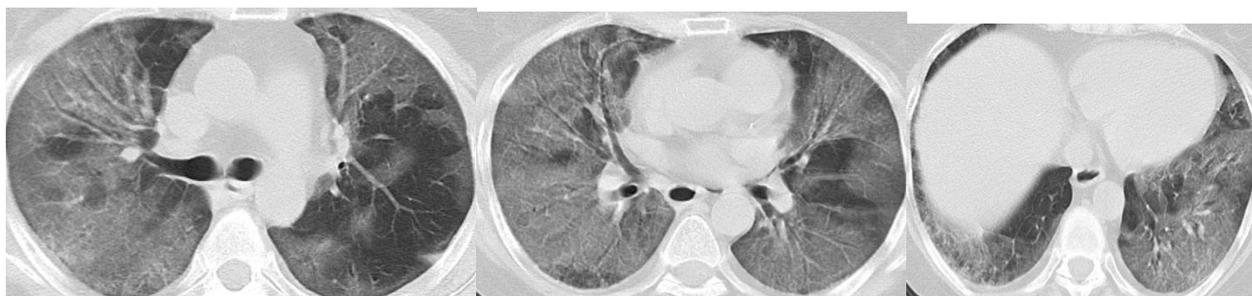
Наиболее частые варианты поражения легких при системных заболеваниях соединительной ткани.

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

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



Рентгенограмма 1. МСКТ ОГК пациентки Р. 63 г. с системной склеродермией. от 09.07.2020 г. Картина двусторонних интерстициальных изменений, по типу «матового стекла» с тракционными бронхоэктазами в нижних долях обоих легких, больше справа.



Рентгенограмма 2. КТ ОГК от 15.12. 2020 г. пациентки Р. на фоне НКИ. Диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла», очаги консолидации, ретикуляции. Поражение более 75% легочной ткани. КТ4.

Таблица 3

Основные дифференциально-диагностические признаки COVID-19 и ИПЛ на фоне ИВРЗ

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

Показаниями для госпитализации в ревматологический стационар у пациентов с ИВРЗ после перенесенной НКИ являются: высокая клинико-лабораторная активность основного заболевания, увеличение числа пораженных органов и систем, отсутствие эффекта от проводимой терапии на амбулаторном этапе [26].

Возможные исходы лонг-ковида у пациентов с РЗ

Вероятными исходами лонг-ковида при РЗ являются: полная обратная динамика суставного синдрома у пациентов с поствирусными артритами, дебют либо обострение ИВРЗ, а также ухудшение течения коморбидной патологии (гипертонической болезни, ишемической болезни, хронической сердечной недостаточности, сахарного диабета, хронической болезни почек) [27].

Рекомендации по ведению пациентов с ревматологическими проявлениями постковидного синдрома

Терапия постковидного синдрома у пациентов с ревматологическими проявлениями должна носить персонифицированный характер и определяться особенностями данного состояния у конкретного пациента – выраженностью висцеральной патологии (дыхательная и сердечная недостаточность, ХБП, и др.), наличием признаков системной воспалительной реакции, болей в суставах и

мышцах, выраженной утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [28].

У пациентов с постковидным артритом требуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, коротких курсов ГКС (преднизолон ≤ 10 мг/сут в течение 5-7 дней), а при наличии депрессивных расстройств - назначение антидепрессантов и антиконвульсантов [29, 30].

С учетом обострения течения ИВРЗ в постковидном периоде необходимо возобновление иммуносупрессивной терапии при легком течении НКИ через одну неделю после отрицательных мазков на SARS-CoV2, при среднем варианте течения – через 2-3 недели, а при тяжелом течении – через 4 недели.

Для пациентов с ревматоидным артритом, развившимся после НКИ, необходимо назначение базисной терапии в варианте метотрексата (15-25 мг в неделю) либо лефлуномида (20 мг в сутки) или сульфасалазина (2000 мг в сутки). При средней и высокой активности заболевания, несмотря на прием синтетических базисных противоревматических средств, может быть начато применение ГИБТ или таргетных средств (таблица 4). При наличии воспалительного полиартрита показано применение ГКС (преднизолон ≤ 10 мг в сутки) или НПВС [31].

Таблица 4

Механизмы действия, дозы, схемы введения ГИБТ и таргетных средств при лечении пациентов с РА, перенесших COVID-19

№	Препарат	Механизм действия препарата	Доза	Схема введения	Начало приема или возобновление после выздоровления (дни)
1	Инфликсимаб (Ремикейд)	Химерное моноклональное антитело к ФНО- α	Флакон с лиофилизатом для приготовления раствора, 100мг. (3 мг/кг массы тела)	Схема в/в введения: 0, 2 и 6 недели, затем каждые 8 недель	Через 10-17 дней после выздоровления
2	Адалиму-маб (Хумира)	Человеческое моноклональное антитело к ФНО- α	Предзаполненный шприц, 40 мг	Подкожно, 1 раз в 2 недели	Через 10-17 дней после выздоровления
3	Этанер-цепт (Энбрел)	Растворимая гибридная белковая молекула, состоящая из ФНО-рецептора, соединенная с Fc-фрагментом Ig ₁ человека	Предзаполненный шприц, по 25 мг и 50 мг, также в варианте аутоинжектора (под названием «Майклик»)	Подкожно, 1 раз в неделю (50 мг) или 2 раза в неделю (25 мг)	Через 10-17 дней после выздоровления
4	Голиму-маб (Симпони)	Человеческое моноклональное антитело к ФНО- α	Шприц-аутоинжектор, 50 мг	Подкожно, 1 раз в месяц	Через 10-17 дней после выздоровления
5	Цертолизумаб пэгол (Симзия)	Гуманизированное моноклональное антитело к ФНО- α	Предзаполненный шприц, 200 мг	Схема инициации: 0,2,4 недели по 400 мг, затем 1	Через 10-17 дней после выздоровления

				раз в 2 нед (200 мг) или 1 раз в 4 недели (400 мг), подкожно	
6	Абатацепт	Блокатор костимуляции Т-лимфоцитов	Предзаполненный шприц по 125 мг, флакон по 50мг/кг	1 раз в неделю по 125 мг для п/к введения, или в/в по 50 мг/кг на 0,2,4 неделях, затем 1 раз в 4 недели.	Через 10-17 дней после выздоровления
7	Тоцилизумаб	Гуманизированные мАТ (IgG1), которые направлены против мембранной и растворимой форм ИЛ6-рецепторов (sIL-6R и m sIL-6R)	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 20 мг/мл Раствор для п/к введения	Внутривенно капельно в дозе 4 или 8 мг/кг в течение, как минимум, 1 ч, 1 раз в 4 нед Либо 162 мг п/к 1 раз в неделю.	Через 10-17 дней после выздоровления
8	Сарилумаб	Человеческое моноклональное антитело против IgG1 к рецептору ИЛ-6.	Раствор для п/к введения	200 мг 1 раз в 2 недели для п/к введения	Через 10-17 дней после выздоровления
9	Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело. Специфически связанное с трансмембранным антигеном CD20	Концентрат для приготовления раствора для инфузий 10 мг/мл	Внутривенно капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии — 400 мг/ч	Не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)
10	Тофацитиниб	Селективный ингибитор сигнальных путей через систему янускиназ-белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней	Таблетки для приема внутрь	5 мг 2 раза в сутки	через 10–17 дней после выздоровления
11	Барицитиниб	Ингибитор янускиназы (JAK) белков-переносчиков сигнала и активаторов транскрипции мДНК клеток-мишеней	Таблетки для приема внутрь	4 мг 1 раз в сутки	через 10–17 дней после выздоровления
12	Упадацитиниб	Селективный обратимый ингибитор JAK 1	Таблетки для приема внутрь	15 мг 1 раз в сутки	через 10–17 дней после выздоровления

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

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

Таблица 5

Схемы назначения иммуносупрессивной и биологической терапии у пациентов с СКВ в постковидном периоде

Препарат	Механизм действия	Схема применения	Начало приема или возобновление после выздоровления (дни)
Метилпреднизолон	Синтетический глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным иммуносупрессивным эффектом.	По 500-1000 мг в/в капельно № 3, повторные введения 1 раз в месяц при люпус-нефрите в комбинации с циклофосфаном	Начать незамедлительно при высокой активности и прогрессировании органических поражений
Преднизолон	Синтетический глюкокортикоид, обладающий противовоспалительным иммуносупрессивным эффектом.	0,5-1 мг/кг при высокой активности, поддерживающая доза 5-10 мг в сутки	Не прекращать в период заболевания, Коррекция дозы с учетом активности заболевания
Гидроксихлорохин	Противовоспалительное, иммуносупрессивное действие	По 200 мг 2 раза в сутки 14 дней. Затем по 200 мг длительно постоянно	Не прекращать в период COVID, продолжить применение
Хлорохин	Противовоспалительное, иммуносупрессивное действие	По 250 мг 2 раза в сутки 14 дней. Затем по 250 мг длительно постоянно	Не прекращать в период COVID, продолжить применение
Азатиоприн	Иммуносупрессант	По 50 мг 1-2 раза в сутки	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Микофенолата мофетил	Иммуносупрессант	По 500 мг 3 раза в сутки	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Циклофосфамид	Алкилирующий иммуносупрессант	в/в капельно по 600-1000 мг в комбинации и метилпреднизолоном в первый или третий дни введения, либо перорально по 50 мг 2	Возобновить не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)

		раза в сутки 6 дней в неделю	
Циклоспорин	Иммуносупрессант	3 мг/кг в 2 приема	Возобновить не ранее чем через 10–17 дней после выздоровления
Белимумаб	Человеческое моноклональное антитело класса IgG, которое связывается с растворимым Blys.	Первые 3 инфузии по 10 мг\кг веса в/в капельно (0-14-28 дни) и далее ежемесячно в течение не менее 6 месяцев	Продолжить
Ритуксимаб	Химерное моноклональное антитело. Специфически связанное с трансмембранным антигеном CD20	Внутривен-но капельно, 1000 мг, в 1-й и 15-й дни цикла, возможно снижение вводимой дозы до 500 мг, максимальная скорость инфузии — 400 мг/ч	Начать терапию не ранее чем через 30 дней после выздоровления (оценить клиническую ситуацию)

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

У пациентов с ранним ОА при болевом синдроме показано местное назначение НПВП в виде мазей или гелей (долобене-гель, крем долгит, ибупрофен-гель, диклак др.) или применение ацетоменофена в дозе до 3 г/сут. Особое место в схеме медикаментозного лечения коморбидных пациентов с остеоартритом (ОА) в условиях пандемии занимают симптоматические медленнодействующие препараты (SYSADOA). С учетом особенностей патогенеза COVID-19 в группе SYSADOA предпочтение следует отдавать парентеральным препаратам, не усиливающим протромбогенные свойства крови. У больных с воспалительным фенотипом ОА, развившегося после НКИ, препаратом выбора может быть Алфлутоп, который характеризуется ранним анальгетическим эффектом (на второй неделе терапии), нарастающим эффектом в течение трех месяцев по окончании курсового лечения и длительным периодом последствия – до 4–6 месяцев. Важным практическим преимуществом Алфлутопа, следует считать отсутствие его влияния на параметры гемокоагуляции и снижение потребности в НПВП, вследствие чего уменьшается риск тромботических осложнений, характерных для «лонг-ковида». Короткий курс применения Алфлутопа (десять внутримышечных инъекций по 2,0 мл через день) способствует удобству в применении и повышению приверженности к терапии пациентов с ОА[4]. Применение SYSADOA может быть продолжено в период заболевания COVID-19 и в постковидном периоде (таблица 6) [33]. В настоящее время отсутствуют данные об эффективности внутрисуставного введения гиалуроновой кислоты у пациентов с ранним ОА, развившимся после НКИ.

При выраженном болевом синдроме и наличии реактивного синовита показано стартовое назначение НПВП (диклофенак 100 мг/сут, ацеклофенак 100-200 мг/сут, кетопрофен 100 мг 2 раза в сутки, напроксен 275 мг 2-3 раза в сутки, нимесулид 200 мг/сут, мелоксикам 7.5-15 мг/сут, целекоксиб 200 мг/сут, эторикоксиб 60 мг/сут) с учетом гастроинтестинальных и сердечно-сосудистых рисков. Среди местных НПВП препараты Вольтарен Эмульгель 1% и 2% могут рассматриваться в качестве эффективной альтернативы применения системных форм НПВП и позволяют снизить лекарственную нагрузку или полностью отказаться от них. При низком уровне системной абсорбции (меньше 6%) применение местных форм Вольтарен Эмульгель позволяет достигать высоких терапевтических концентраций в очаге воспаления, уменьшать интенсивность боли на срок до 12 часов после однократного применения и ускорить восстановительные процессы в тканях.

Таблица 6

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

Препарат	Состав	Лекарственная форма	Доза, способ и длительность применения
Терафлекс®	Глюкозамина гидрохлорид, 500 мг	Капсулы	По 1 капсуле 3 раза в сутки в течение трех первых недель, затем по 1 капсуле 2 раз в сутки. Рекомендуемая продолжительность курса лечения составляет от 3 до 6 мес
	Хондроитин сульфат натрия, 400 мг		
Терафлекс® Адванс	Глюкозамина сульфат, 250 мг	Капсулы	По 2 капсулы 3 раза в сутки. Длительность приема без консультации врача не должна превышать 3 нед
	Хондроитин сульфат натрия, 200 мг		
	Ибупрофен, 100 мг		
Артра®*	Хондроитин сульфат натрия, 500 мг	Таблетки	Внутрь по 1 таблетке 2 раза в день, продолжительность курса лечения — 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
	Глюкозамина гидрохлорид, 500 мг		
Артра® МСМ Форте*	Хондроитин сульфат 400 мг, глюкозамина гидрохлорид 500 мг, метилсульфанилметан 300 мг, гиалуронат натрия 10 мг	Таблетки	Внутрь, по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 нед, затем по 1 таблетке 1 раз в сутки, курс лечения не менее 3 мес
Структум®	Хондроитина сульфат	Капсулы 500 мг	По 1 капсуле 2 раза в день, продолжительность курса терапии — 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
ДОНА®	Глюкозамина сульфат (кристаллический)	Таблетки, 750 мг	По 1 таблетке 2 раза в день, продолжительность курса терапии — 2 мес, повторные курсы можно повторять с интервалом 2 мес

		Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1500 мг	По 1 саше 1 раз в сутки, за 20 мин до еды, курс — 2 мес. Перед применением содержимое пакетика растворить в 200 мл воды. Повторные курсы можно повторять с интервалом 2 мес
		Раствор для внутримышечного введения, 200 мг/мл	Внутримышечно по 1 ампуле (400 мг) 3 раза в неделю в течение 4–6 нед. Перед применением содержимое 1 ампулы (2 мл) развести прилагаемым растворителем (1 мл) в одном шприце
Артродарин®	Диацереин 50 мг	Капсулы	Внутрь, по 1 капсуле 2 раза в сутки (утром и вечером), курс лечения — 4–6 мес, повторные курсы — каждые 6 мес
Пиаскледин®	Неомыляемые соединения масла соевых бобов, 200 мг, масла авокадо, 100 мг	Капсулы	Внутрь по 1 капсуле в сутки, предпочтительно утром во время еды, запивая 250 мл воды. Курс лечения — 6 мес, повторные курсы — каждые 6 мес
Алфлутоп®	Содержит экстракт из нескольких видов морской рыбы, хондроитин, кератан сульфат, дерматан сульфат, протеогликаны, гиалуроновую кислоту, микроэлементы, аминокислоты	Раствор для внутримышечного введения; ампулы из темного стекла по 1 и 2 мл	При полиостеоартрите и остеохондрозе препарат вводят глубоко внутримышечно по 1 мл в день, курс лечения составляет 20 инъекций (по 1 инъекции в день в течение 20 дней) или по 2 мл через день, курс лечения составляет 10 инъекций (по 1 инъекции через день в течение 20 дней). При преимущественном поражении крупных суставов препарат вводят внутрисуставно по 1–2 мл в каждый сустав с интервалом 3–4 дня. Всего на курс 5–6 инъекций в каждый сустав Возможно сочетание внутрисуставного и внутримышечного методов введения. Курс лечения целесообразно повторить через 6 мес после консультации врача
Хондрогард®	Хондроитина сульфат	Раствор для внутримышечного введения, 100 мг/мл; ампулы по 1 или 2 мл	Внутримышечно, по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения — 25–30 инъекций, повторные курсы каждые 6 мес
Сустагард® артро	Глюкозамина сульфат	Раствор для внутримышечного введения,	Непосредственно перед введением смешивают содержимое ампулы А и Б

		200 мг/мл; ампулы 2 мл (А) в комплекте с растворите- лем (Б)	и вводят внутримышечно 3 раза в неделю в течение 4–6 нед
Сустагард® артро	Глюкозамина сульфат натрия хлорид	Порошок для приготовления раствора для приема внутрь, 1884 мг	По 1 пакету в сутки, предварительно растворив содержимое в стакане воды. Курс лечения — 6–12 нед
Мукосат®	Хондроитина сульфат	Раствор для внутримышечн ого введения, 100 мг/мл; ампулы по 1 мл	Внутримышечно, по 100 мг через день. При хорошей переносимости дозу увеличивают до 200 мг, начиная с 4-й инъекции. Курс лечения — 25–30 инъекций, повторные курсы каждые 6 мес
		Таблетки 250 мг	Внутрь по 1 таблетке 3 раза в день, продолжительность курса лечения — 6 мес, повторные курсы каждые 6 мес
Румалон®	Гликозаминогликан- пептидный комплекс	Раствор для внутримышечн ого введения; ампулы из светозащит- ного стекла темного цвета с белым коль- цом излома, по 1 или 2 мл	Препарат вводят глубоко внутримышечно: в первый день — 0,3 мл, во второй день — 0,5 мл и далее 3 раза в неделю по 1 мл в течение 5–6 нед. Повторный курс лечения — после консультации врача по той же схеме

Подстраничное примечание. * Не зарегистрировано как лекарственное средство.

Таким образом, в настоящее время существуют значимые особенности течения лонг-ковида в ревматологии, которые характеризуются формированием недифференцированного артрита, связанного с развитием поствирусного артрита, однако он может являться дебютом системных аутоиммунных заболеваний. Следовательно, пациенты с постковидным недифференцированным артритом должны быть направлены на консультацию к ревматологу с целью расширения дифференциально-диагностического поиска для постановки критериального диагноза и назначения патогенетической терапии. У пациентов с уже существующими ревматологическими заболеваниями в период лонг-ковида нередко отмечается обострение их течения, требующее коррекции терапии и интенсификации лечения с применением высокодозных схем глюкокортикоидов, цитостатиков и ГИБТ.

Список сокращений

АНФ-антинуклеарный фактор

АПФ-антиотензин превращающий фактор

АЦЦП-антитела к циклическому цитруллинированному пептиду
 БВП-базисные противовоспалительные препараты
 ГИБТ-генно-инженерная биологическая терапия
 ГК-глюкокортикоиды
 ГХ-гидроксихлорохин
 ДМФС-дистальные межфаланговые суставы
 ИВРЗ-иммуновоспалительные ревматические заболевания
 НДА-недифференцированный артрит
 НКИ-новая коронавирусная инфекция
 ПВА-поствирусный артрит
 РА-ревматоидный артрит
 РФ-ревматоидный фактор
 ПМФС-проксимальные межфаланговые суставы
 ПЦР-цепная полимеразная реакция
 НПВП-нестероидные противовоспалительные препараты
 СКВ-системная красная волчанка
 СЗСТ-системные заболевания соединительной ткани
 ФНО-фактор некроза опухолей
 DMARD- противоревматических препаратов, модифицирующих заболевание
 SYSADOA-медленно действующие симптоматические средства

ЛИТЕРАТУРА

1. Сайганов С.А., Мазуров В.И., Бакулин И.Г. и др. Клиническое течение, эффективность терапии и исходы новой коронавирусной инфекции: предварительный анализ.- Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2020. Т. 12. № 2. С. 27-
2. Мазуров В.И., Гайдукова И.З., Бакулин И.Г. и др. Особенности течения и факторы неблагоприятного прогноза коронавирусной инфекции COVID-19 у пациентов с иммуновоспалительными заболеваниями. МРЖ.2020.Т.28.С. 4-8.
3. Ткаченко О.Ю., Первакова М.Ю., Лапин С.В. и др. Прогностическая роль исследования цитокинов при COVID-19 ассоциированной пневмонии.- Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 1. С. 59-69.
4. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. Рациональная фармакотерапия коморбидных пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата в условиях пандемии COVID-19. Эффективная фармакотерапия. ревматология , травматология и ортопедия. № 2. 2021. С.40-46.
5. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е., Трофимов Е.А. Особенности ведения и вакцинации пациентов с ревматическими заболеваниями в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции Эффективная фармакотерапия. Ревматология, травматология и ортопедия. № 3. 2021. С.43-47.
6. Мазуров В.И., Беляева И.Б., Саранцева Л.Е. и др. Влияние новой коронавирусной инфекции на клиническое течение иммуновоспалительных ревматических заболеваний// Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова. 2021. Т. 13. № 2. С. 39–47. DOI: <https://doi.org/10.17816/mechnikov72269>
7. Ehrenfeld M., Tincani A., Andreoli L. et al. Covid-19 and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597 27.

8. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* 2021;19:102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792
9. Каратеев А.Е., Амирджанова В.Н., Насонов Е.Л. и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(3):255–262.
10. Parisi S., Borrelli R., Bianchi S., Fusaro E. Viral arthritis and COVID-19. *Lancet Rheumatol.* 2020;2(11):e655-e657. doi: 10.1016/ S2665-9913(20)30348-9.
11. Gasparotto M., Framba V., Piovela C. et al. PostCOVID-19 arthritis: A case report and literature review. *Clin Rheumatol.* 2021:1-6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1.
12. Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и аутоиммунитет. *Научно-практическая ревматология.* 2021;59(1):5-30 [Nasonov EL. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and autoimmunity. *Rheumatology Science and Practice.* 2021;59(1):5-30 (in Russian)]. doi: 10.47360/1995-4484-2021-5-30.
13. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;20:1-9. doi: 10.1007/ s12016-021-08848-3.
14. Weatherhead J.E., Clark E., Vogel T.P. et al. Inflammatory syndromes associated with SARS-CoV-2 infection: dysregulation of the immune response across the age spectrum. *J Clin Invest.* 2020;130(12):6194-7. doi: 10.1172/JCI145301.
15. Hyrich K.L., Machado P.M. Rheumatic disease and COVID-19: epidemiology and outcomes. *Nat Rev Rheumatol.* 2021;17(2):71-2. doi: 10.1038/s41584-020-00562-2.
16. Mohabbat A.B., Mohabbat N.M.L., Wight E.C. Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome in the age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(6):764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002.
17. Komaroff A.L., Bateman L. Will COVID-19 lead to myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome? *Front Med (Lausanne).* 2021;7:606824. doi: 10.3389/fmed.2020.606824.
18. Ciaffi J., Meliconi R., Ruscitti P. et al. Rheumatic manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2020;4:65. doi: 10.1186/s41927-020-00165-0
19. Ramani S.L., Samet J., Franz C.K. et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. *Skeletal Radiol.* 2021. doi: 10.1007/s00256-021-03734-7.
20. Marks M., Marks J.L. Viral arthritis. *Clin Med.* 2016;16:129-34. doi: 10.7861/clinmedicine.16-2-129.
21. Schett G., Manger B., Simon D., Caporali R. COVID-19 revisiting inflammatory pathways of arthritis. *Nat Rev Rheumatol.* 2020;16(8):465-70. doi: 10.1038/s41584-020-0451-z.
22. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol.* 2021;20:1-9. doi: 10.1007/ s12016-021-08848-3.
23. Jacobs L., Paleoudis E., Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One.* 2020;11;15(12):e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
24. Gianfrancesco M., Hyrich K.L., Al-Adely S. et al.; COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis.* 2020;79(7):859-66. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217871.
25. Liu M., Gao Y., Zhang Y. et al. The association between severe or dead COVID-19 and autoimmune diseases: A systematic review and meta-analysis. *J Infect.* 2020;81(3):e93-5.
26. Peach E., Rutter M., Lanyon P. et al. Risk of death among people with rare autoimmune diseases compared to the general population in England during the 2020 COVID-19 pandemic. *Rheumatology.* 2021;60(4):1902-9. doi: 10.1093/rheumatology/keaa855.
27. Strangfeld A., Schäfer M., Gianfrancesco M.A. et al.; COVID-19 Global Rheumatology Akiyama S, Hamdeh S, Micic D, Sakuraba A. Prevalence and clinical outcomes of COVID-19 in

- patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis.* 2021;80:384-91. doi: [10.1136/annrheumdis-2020-218946](https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2020-218946)
28. Насонов Е.Л., Лиля А.М., Мазуров В.И., и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные (аутоиммунные) ревматические заболевания. Проект рекомендаций Общероссийской общественной организации «Ассоциация ревматологов России». Режим доступа: <https://rheumatology.ru>.
29. Perricone C., Triggianese P., Bartoloni E. et al. The anti-viral facet of anti-rheumatic drugs: Lessons from COVID-19. *J Autoimmun.* 2020;111:102468. doi: [10.1016/j.jaut.2020.102468](https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102468)
30. Russell C.D., Millar J.E., Baillie J.K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury. *Lancet.* 2020;395(10223):473-5. doi: [10.1016/S0140-6736\(20\)30317-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30317-2)
31. Roongta R., Ghosh A. Managing rheumatoid arthritis during COVID-19. *Clin. Rheum.* 2020 Nov.39(11)3237-3244.
32. RECOVERY Collaborative Group; Horby P, Lim WS, Emberson JR, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with COVID-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704. doi: [10.1056/NEJMoa2021436](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436)
33. Клиническая ревматология. 3-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей/под. Ред. В.И. Мазурова. -М.: Е-нот, 2021. -696 с. Тираж 2000 экз. ISBN978-5-906023-26-1.
34. Белов Б.С. Вакцинация при ревматических заболеваниях: союзник или противник? Научно-практическая ревматология. 2018;56(4):401- doi: [10.14412/1995-4484-2018-401-404](https://doi.org/10.14412/1995-4484-2018-401-404).
35. Schulze-Koops H., Specker C., Skapenko A. Vaccination of patients with inflammatory rheumatic diseases against SARS-CoV-2: considerations before widespread availability of the vaccines. *RMD Open.* 2021;7(1):e001553. doi: [10.1136/rmdopen-2020-001553](https://doi.org/10.1136/rmdopen-2020-001553)
36. Curtis J.R., Johnson S.R., Anthony D.A., et al. American College of Rheumatology Guidance for COVID-19 Vaccination in Patients with Rheumatic and Musculoskeletal Diseases – Version 1. *Arthritis Rheumatol.* 2021. doi: [10.1002/art.41734](https://doi.org/10.1002/art.41734)
37. О вакцинации против COVID-19 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях. Временные рекомендации ФГБНУ НИИР им. В.А. Насоновой от 11.06.2021. г. rheumatolog.su. Официальный сайт ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой».
38. Demeco A., Marotta N., Barletta M. et al. Rehabilitation of patients post-COVID-19 infection: A literature review. *J Int Med Res.* 2020;48(8):300060520948382. doi: [10.1177/0300060520948382](https://doi.org/10.1177/0300060520948382)

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

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

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

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

При продолжающемся симптоматическом Covid-19 выделено 13 преобладающих симптомов, среди которых наиболее частыми являются: быстрая утомляемость (0,37; 95% ДИ 0,20–0,56, I²=98%); одышка (0,35; 95% ДИ 0,16–0,562, I²=97%); тревожные нарушения (0,29; 95% ДИ 0,19–0,40, I²=88%). Среди других проявлений отмечаются кашель, озноб, лихорадка, депрессия, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, головная боль, артралгия, anosmia, ageusia, toracalgia и чувство стеснения в груди. При хроническом постковидном синдроме наиболее часто наблюдаются: утомляемость (0,48; 95% ДИ 0,23–0,73, I²=100%); нарушение сна (0,44; 95% ДИ 0,08–0,85, I²=99%) и одышка (0,39; 95% ДИ 0,16–0,64, I²=99%), а также головная боль, anosmia, ageusia, toracalgia или чувство стеснения в груди. Согласно данным мультипараметрического анализа с учётом пола, возраста, этнической принадлежности, индекса массы тела и факта госпитализации, наличие только быстрой утомляемости объясняет долгосрочное нарушение физической активности у пациентов, перенесших Covid-19 (OR 6,0; 95% ДИ 1,0–34,9; p=0,04) [7], что в свою очередь влияет на течение сопутствующих заболеваний.

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

- нарушения дыхания (одышка, неполный вдох, апноэ) [8];

- болевые синдромы различной локализации (цефалгии, миалгии, артралгии, дорсалгии) [9-11]
 - нарушения обоняния и вкусовые нарушения
 - нарушения пищевого поведения (булимия или анорексия)
 - потеря волос, выпадение зубов, кистозные образования в полости челюстей;
 - сосудистые и васкулитные проявления на коже и иные кожные реакции
 - резкие перепады артериального давления и пульса, аритмии, тахикардия (в т.ч. ортостатическая тахикардия) [8], головокружение
 - когнитивные нарушения (нарушения памяти, расстройства концентрации внимания, дезориентация в пространстве и времени, снижение самооценки);
 - психоэмоциональные расстройства (фобии, существенно повышенный уровень тревожности, панические атаки), асоциальное поведение, гиперсексуальность
 - выраженная астения
 - нарушения сна
 - расстройства деятельности желудочно-кишечного тракта (диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты и приёма лекарственных препаратов) [12; 13]
 - дистермия (продолжительная субфебрильная температура / гипотермия / скачки температуры)
 - синдром Гийена-Барре [4; 14]

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

Заболевания опорно-двигательного аппарата и болевые синдромы

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

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

Экзогенные причины:

- режим самоизоляции и карантина, способствующий гиподинамии и развитию избыточной массы тела
- дистанционная работа, при проведении которой часто допускается не эргономичная поза
- отсутствие возможности получения полноценной медицинской помощи

Эндогенные причины:

- непосредственное патогенное влияние вируса на нервную, мышечную и хрящевую ткани
- активация цитокинами и хемокинами ноцицепторных сенсорных нейронов
- аутоиммунное поражение нервных стволов, связочно-мышечного аппарата и суставов
- выраженные психоэмоциональные расстройства

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

В условиях наличия вируса SARS-CoV-2 в организме и его патогенного воздействия своевременная и адекватная терапия и профилактика заболеваний ОДА приобретают существенное значение, поскольку Covid-19 способствует более быстрому развитию и более тяжелому течению данных заболеваний, о чем свидетельствует и собственный опыт, и результаты различных исследований [9;10; 17].

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

При умеренном повышении концентрации провоспалительных цитокинов и соответственно отсутствии цитокинового шторма, т.е. отсутствии необходимости экстренного применения моноклональных антител, или после подавления цитокинового шторма с помощью данных препаратов, а также в период реконвалесценции необходимо оказание воздействие на патогенетические механизмы развития воспаления и боли у пациентов с нарушениями ОДА, протекающими на фоне Covid-19, с помощью лекарственных средств, которые влияют на большинство описанных выше патогенетических механизмов.

Надо отметить, что пандемические масштабы распространённости Covid-19 способствовали беспрецедентным усилиям мирового сообщества относительно поиска лекарственных препаратов, которые могут быть эффективны при ведении пациентов с новой коронавирусной инфекцией и её осложнениями и последствиями, причем, данная работа проводится в экстренном режиме. В подобных условиях анализ и изучение дополнительных показаний к назначению тех или иных препаратов, возможно, рассматриваемых и в качестве off-label, приобретает особое значение и может иметь крайне важное терапевтическое и прогностическое значение.

Применение инновационных препаратов, а также использование лекарственных средств, которые всесторонне изучались в течение многих лет, позволили расширить возможности терапии пациентов с инфекцией Covid-19 и её последствиями и осложнениями, в т.ч. и поражением ОДА и болевыми синдромами. С данной точки зрения достаточно широкое распространение при терапии пациентов данной категории нашли такие хорошо известные и широко применяемые до пандемии Covid-19 лекарственные средства как нестероидные противовоспалительные препараты, миорелаксанты, витамины группы В, нуклеотиды, SYSADOA.

Нарушения обоняния и вкуса

Согласно многочисленным данным, полученным из разных стран мира, нарушения обоняния и вкуса отмечаются у 17–98% пациентов с подтвержденным Covid-19 [19-22].

Нарушения обоняния могут предшествовать появлению кашля или одышки, а также во многих случаях сопровождаться потерей вкуса. Более чем у четверти пациентов дизосмия является начальным симптомом заболевания. Согласно одному из исследований, нарушения обоняния развивается в среднем через 4,4 суток после инфицирования организма [23].

Говоря о механизмах развития дизосмии при Covid-19, надо отметить, что изначально специалисты предполагали, что нарушение обоняния при новой коронавирусной инфекции как, например, при гриппе возникает в результате повреждения обонятельного эпителия и гибели ольфакторных нейронов и соответственно носит сенсоневральный характер [24].

Более позднее исследование убедительно продемонстрировало роль в развитии anosмии также и рецепторов ACE₂ (*англ. Angiotensin-Converting Enzyme* - ангиотензин превращающего фермента 2) и TMPRSS₂ (*англ. Transmembrane protease, serine* - мембрано-связанной сериновой протеазы). Данные рецепторы, которые, как известно, SARS-CoV-2 использует для проникновения в клетки, экспрессируются на слизистой оболочке обонятельного эпителия, но не на обонятельных сенсорных нейронах, а на поддерживающих клетках и стволовых клетках базального эпителия, которые наряду с железами Боумена, в свою очередь, коэкспрессируют рецептор ACE₂ SARS-CoV-2 и протеазу белка шипа TMPRSS₂ на уровнях, сравнимых с уровнями, наблюдаемыми в клетках легких, в то время как в зрелых обонятельных сенсорных клетках ACE₂ и TMPRSS₂ не экспрессируются. Данные наблюдения позволили предположить, что SARS-CoV-2 не проникает непосредственно в нейроны, а его мишенью являются поддерживающие и стволовые клетки обонятельного эпителия [25].

Кроме того, в настоящее время рассматриваются и другие теории нарушения обоняния при Covid-19. Так, одной из причин anosмии при Covid-19 называют образование кальциевых микротромбов в сосудах, которые питают

глию – клетки микроокружения нейронов, отвечающих за обоняние. Многие специалисты склонны предполагать смешанный характер anosмии при новой коронавирусной инфекции.

Выделяют следующие виды расстройства обоняния:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Одной из причин anosмии при Covid-19 является образование кальциевых микротромбов в сосудах, которые питают глию – клетки микроокружения нейронов, отвечающих за обоняние. В то же время цитрат натрия растворяет микрокристаллы кальция в сосудах и вымывает их из слизистой носа. Эффективность цитрата натрия при восстановлении обоняния была статистически значимо показана и до появления Covid-19 [29].

Также при нарушении обоняния целесообразно использовать такую медикаментозную терапию, как ингибиторы холинэстеразы, нуклеотиды и витамины группы В. В частности, витамин В₁₂, участвующий в процессах миелинизации обонятельных периферических нейронов и имеющий доказанный эффект в терапии больных с нарушением функции обоняния [30], особенно у пожилых, пациентов с сахарным диабетом, гипергомоцистеинемией, тромбофилией и других людей, находящихся в группе риска развития дефицита витамина В₁₂ [30]. Пероральная терапия тиамин, пиридоксин и цианокобаламином рациональна в рамках проведения реабилитационных мероприятий у лиц, уже перенесших Covid-19 и столкнувшихся с его последствиями в виде клинических признаков недостатка витаминов группы В [31].

Ряд исследователей свидетельствуют об эффективности при восстановлении обоняния омега-3 жирных кислот (по 500–1000 мг в сутки) [26; 27; 32]. Согласно исследованиям других авторов, определенным эффектом обладает комбинация ретинола (витамин А) и цинка, однако к единому мнению относительно эффективности данного сочетания специалисты пока не пришли, и

очередные исследования поведутся в настоящее время [26; 27; 32; 33]. При назначении данных препаратов, пациента необходимо предупредить пациента о нежелательности длительного применения высоких доз ретинола.

Интраназальные глюкокортикостероиды рекомендуются к использованию лишь при сопутствующих признаках воспаления слизистой оболочки полости носа и соответствующем коморбидном фоне. Так, согласно положениям документа ВОЗ «ARIA» (*англ.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma - Аллергический ринит и его влияние на астму), разработанного Европейской академией аллергологии и клинической иммунологии [34], пациентам, перенесшим Covid-19 на фоне бронхиальной астмой, аллергического ринита и полипозного риносинусита необходимо продолжение базисной терапии ингаляционными и/или интраназальными кортикостероидными препаратами в обычном режиме. Отмена базисной терапии, например, при сезонном аллергическом рините способствует усилению симптомов, в частности чихания, и соответственно к распространению инфекции [34]. Кроме того, известно, что кортикостероиды способны повышать защитный потенциал эпителиального покрова верхних дыхательных путей, в том числе к воздействию вирусов [35; 36]. Дополнительную безопасность местного применения кортикостероидов обеспечивает их использование в дегидрированной форме.

Астения

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]. Как у пациентов трудоспособного возраста (39 ± 15 лет) со среднетяжелым течением коронавирусной инфекции, так и у пожилых больных, астенический синдром может возникать уже в дебюте заболевания в одинаковом проценте случаев - 63,3% [39]. У половины пациентов моложе 70 лет астенические проявления отмечаются через 1 месяц от начала заболевания, а в 40% случаев - через 2 месяца [39]. Особенно тяжёлые и выраженные постинфекционной астении наблюдаются более, чем у половины (55%) лиц старше 70 лет, перенёсших инфекцию Covid-19 [40].

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

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

Опросник MMPI включает в себя 566 различных утверждений, на которые испытуемому необходимо дать положительный или отрицательный ответ, на основании которых формируются десять основных клинических шкал, позволяющих сделать заключение о психологических характеристиках личности испытуемого. Кроме того, согласно результатам этого опросника, возможно формирование дополнительных шкал, которые способствуют обнаружению таких личностных особенностей исследуемого человека как склонность к употреблению алкоголя и к совершению преступлений, способность к обучению, эгоистичность, застенчивость, наивность и ряд других.

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

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

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

Среди медикаментозных средств при астении применяются адаптогены растительного происхождения: женьшень, родиола розовая, китайский лимонник, элеутерококк, пантокрин, а также препараты, содержащие комплексы витаминов (витамины группы В, С, РР) и микроэлементов (цинк,

магний, кальций). И, безусловно, при влиянии на постинфекционную астению необходимо ориентироваться на патогенетическую терапию, учитывая различные механизмы развития астенического состояния. В частности, по данным биохимических исследований показано, что витамин В₁₂ может ингибировать РНК-полимеразную активность вирусного белка NSP₁₂, участвующего в репликации SARS-CoV-2. В структуре NSP₁₂ место связывания витамина В₁₂ перекрывается с таковым у РНК, именно поэтому витамин В₁₂ может ингибировать активность вирусной РНК-полимеразы [43].

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

При выборе медикаментозных средств, способных обеспечить значительную стенизацию организма, необходимо опираться на патогенетические механизмы формирования астенического состояния, развивающегося на фоне коронавирусной инфекции, как то: оксидантный стресс, энергодефицит и другие. В частности, показано влияние комбинированного лекарственного средства, состоящего из янтарной кислоты, никотинамида, инозина и рибофлавина, - 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 [44]. Добавление курсового последовательного применения Цитофлавина (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) в схему комплексной реабилитации постковидного синдрома позволяло достоверно улучшить общее функциональное состояние организма, снизить выраженность астенического синдрома и повысить толерантность к физическим нагрузкам [45].

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

Когнитивные нарушения

Наиболее частыми проявлениями постковидного синдрома наряду с быстрой утомляемостью или слабостью, являются когнитивные нарушения (КН). В частности, по данным онлайн опроса 4182 пациентов, перенесших инфекцию Covid-19, показано, что 85,1% участников испытывали КН, описывая их как

«туман в голове» (*англ.* brain fog) [47]. При более подробном анализе когнитивной сферы выявлено, что чаще всего у пациентов наблюдалось снижение концентрации внимания (74,8%), при выполнении интеллектуальной работы (64,9%), нарушение управляющих функций (57,6%), проблемы в принятии решений (54,1%) и замедленность мышления (49,1%) [47]. Анализ российской популяции пациентов обнаружил схожую картину постковидных нарушений [48]: у 47,1% из 2649 госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом инфекции Covid-19 наблюдался хотя бы один симптом через 6–8 месяцев после выписки из стационара [48], причём лидирующими в этом перечне были астения (21,2%) и КН (9,1%). Нарушение внимания является одним из пяти самых частых проявлений перенесённой инфекции Covid-19, отмечаясь почти у половины (44%) пациентов [49].

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

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

Основными причинами развития КН являются [54; 55]:

- непосредственное поражение головного мозга вирусом SARS-CoV₂ с развитием энцефалита или энцефаломиелита

- постреанимационные осложнения в рамках синдрома последствий интенсивной терапии или ПИТ-синдрома, что в том числе связано с нахождением на искусственной вентиляции легких, медикаментозной седацией и применением ряда лекарственных средств;
- проявление цереброваскулярных заболеваний вследствие инфекции Covid-19, опосредованные эндотелиальной дисфункцией, нарушением гемостаза, системной воспалительной реакцией и другими факторами;
- постковидный синдром

Результаты проведенного Imperial College London исследования 84 285 людей, перенесших новую короновирусную инфекцию, свидетельствуют о том, что в ряде тяжелых случаев течения заболевания когнитивный дефицит может длиться месяцами, причём возникновение КН у этих пациентов может быть сопоставимо с последствиями старения мозга на протяжении 10 лет [56].

На сегодняшний день патогенез КН, связанных с инфекцией Covid-19, не до конца ясен, вместе с тем обсуждается мультифакторная природа возникновения данных нарушений, связанная с нейротропностью и нейроинвазивностью вируса SARS-CoV₂, а с другой стороны, с чрезмерным нейровоспалительным ответом организма на тяжелую системную инфекцию, при котором возникает усиленные и нерегулируемые иммунные реакции или «цитокиновый шторм», сопровождающийся выработкой чрезмерного количества провоспалительных цитокинов: TNF, IL-6 и др. Если такая реакция в организме стабильно продолжается, то возникает системное воспаление, нарушается проницаемость гематоэнцефалического барьера с дальнейшим повреждением церебральных нейронов и глиальных клеток. При тяжелом течении инфекции Covid-19 наблюдается чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов, а у выживших пациентов сохраняются осложнения заболевания со стороны ЦНС [57; 58].

Известно, что провоспалительные цитокины нарушают способность микроглиальных клеток фагоцитировать β -амилоид, при накоплении которого формируются амилоидные бляшки, и развивается болезнь Альцгеймера [59]. Данные нейровизуализационных исследований неоднократно демонстрировали повреждения различных структур головного мозга, связанные с новой короновирусной инфекцией [60], одним из наиболее чувствительных среди которых является гиппокамп. Наиболее часто (76%) отмечалось диффузное повреждение субкортикального и глубокого белого вещества головного мозга, реже – микроинфаркты (13%), инфаркты (10%) или внутримозговые кровоизлияния (6%), а также гипоксические повреждения и очаги демиелинизации [61]. Другими патогенетическими механизмами развития КН вследствие инфекции Covid-19 являются эндотелиальная дисфункция, коагулопатия, тромбообразование и другие нарушения гемостаза

[62; 63]. Предполагают, что сосудистые факторы могут ухудшать течение имеющейся цереброваскулярной патологии, что в свою очередь приведет к развитию КН или ухудшению имеющегося дефицита.

Важным фактором возникновения и дальнейшего прогрессирования КН у людей во время пандемии Covid-19 является социальная изоляция и одиночество. Ограничительные мероприятия при Covid-19 приводят к изоляции людей, негативному психологическому воздействию и последствиям в виде чувства растерянности, гнева и посттравматического стресса. Одиноким пациентам, уже имеющие КН, подвергаются более высокому риску психологической декомпенсации по сравнению с теми, кто не имеет этих расстройств и живет с семьей. В исследовании испанских коллег [64] было показано значительное ухудшение эмоционального статуса и когнитивного дефицита у 40 пациентов с легкой деменцией при болезни Альцгеймера и умеренными КН после 5 недель изоляции в виде апатии, тревоги, возбуждения и аберрантного двигательного поведения, что требовало терапевтической коррекции или назначения фармакологических препаратов.

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

Лекарственный препарат, содержащий фонтурацетам, Нанотропил Ново, зарекомендовавший себя как эффективное ноотропное средство в терапии когнитивных нарушений различной этиологии и купирования физической и умственно-психической утомляемости, также рассматривается в терапии пациентов с постковидными когнитивными и астеническими нарушениями. Механизм действия Нанотропила Ново связан с его положительным влиянием на обменные процессы (нейрометаболическое действие), с нейропротекторным действием, повышением уровня моноаминов (норадреналина, дофамина и серотонина) в головном мозге, влиянием на рецепторы NMDA, н-холинорецепторы и синаптическую передачу, что приводит к реализации ноотропного, антиастенического и адаптогенного действий.

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

Важными стратегиями при ведении этих пациентов являются немедикаментозные методы воздействия, коррекция факторов риска и прогрессирования КН, диагностика и терапия коморбидных состояний. В частности, широко встречаемый в популяции дефицит витамина В₁₂ значительно влияет на познавательные функции человека, вызывая потенциально обратимые КН, что обусловлено процессами демиелинизации в ЦНС и патологическими изменениями в белом веществе головного мозга (дисметаболической лейкоэнцефалопатией), нарушением структуры и трофики нервных клеток и развитием *гипергомоцистеинемии* [30; 65; 66]. С другой стороны, при инфекции Covid-19 и дефиците витамина В₁₂ наблюдаются схожие патогенетические механизмы развития патологического процесса в виде повышения окислительного стресса, уровня гомоцистеина и лактатдегидрогеназы, активации каскада свертывания, внутрисосудистого свертывания и тромбоза и возникновения тромбоцитопении, приводящих в итоге к поражению дыхательной системы, желудочно-кишечного тракта и ЦНС [30; 67]. В частности, в проведенном в Сингапуре исследовании было продемонстрировано, что применение витамина В₁₂, наряду с витамином D и магнием, позволяло у больных с инфекцией Covid-19 достоверно уменьшить выраженность проявлений заболевания и значительно снизить потребности в кислороде и других вариантах интенсивной терапии в стационаре [65]. Кроме того, при инфекции Covid-19 нарушается метаболизм кобаламина, что связано с дисфункцией кишечника, размножением микроорганизмов, вызывающих дефицит кобаламина и нарушение всасывания витамина В₁₂ [66]. Таким образом, применение адекватных суточных доз витамина В₁₂ (1000-2000 мкг/сутки на протяжении как минимум 3х месяцев) в комплексной терапии пациентов с постковидным синдромом патогенетически оправдано и позволяет уменьшить выраженность поражения органов и систем, связанные с инфекцией Covid-19 [30; 65].

Немедикаментозные методы воздействия (физическая активность, когнитивный тренинг и правильное питание) особенно актуальны на начальных стадиях когнитивного дефицита – при синдромах субъективных, легких и умеренных КН. Влияние физической активности на риск КН и деменции было проанализировано в метаанализе S. Guire и соавт., 2017 [68]. В метаанализ были включены результаты 45 проспективных наблюдений длительностью от 1 до 28 лет, в которых участвовало 117410 пациентов. В результате было получено, что активный в физическом отношении образ жизни ассоциируется со снижением риска деменции на 21–24%, что статистически значимо. В наибольшей степени физическая активность снижает риск развития болезни Альцгеймера (на 29–38%), в то время как ее влияние на риск сосудистой деменции оказалось недостоверным. Предполагается, что профилактический эффект физической активности связан со стимуляцией выработки церебральных нейротрофических факторов, что замедляет прогрессирование нейродегенеративного процесса.

Когнитивный тренинг представляет собой систематические упражнения по тренировке памяти, внимания и других высших мозговых функций, которые проводятся под руководством специалиста (обученного врача, нейропсихолога). Когнитивный тренинг может проводиться индивидуально или в группах, с использованием компьютерных программ или без них. Считается, что когнитивный тренинг, с одной стороны, помогает пациенту адаптироваться и частично преодолеть когнитивный дефект за счет сохранных функций, а с другой стороны, непосредственно влияет на морфофункциональные основы церебральных нейрорепаративных процессов. В систематическом обзоре Buttler M. и соавт. [69] были проанализированы результаты 11 проспективных исследований когнитивного тренинга у здоровых взрослых лиц и у пациентов с синдромом легких (умеренных) КН. Было показано, что у здоровых лиц когнитивный тренинг достоверно улучшает тренируемую функцию, в то время как у пациентов с легкими или умеренными КН – нет.

Тревожные, депрессивные расстройства и нарушение сна

Быстрое распространение инфекции Covid-19 и ограниченные возможности лечения этого заболевания приводят к повышению уровня тревожности, возникновению депрессивных расстройств и нарушению сна. Карантин, изоляция, социальная дистанция, а также эмоциональные реакции на самоизоляцию вносят весомый вклад в психологическое состояние каждого человека, нередко выражающееся неадекватным поведением, эмоциональным дистрессом и защитными реакциями, в частности, страхом, фрустрацией, чувствами гнева, одиночества, скуки, поведением избегания и злоупотреблением алкоголем [70]. Другими негативными психологическими реакциями являются негодование, постоянное беспокойство о здоровье близких и своем, повышенная чувствительность к социальным рискам, неудовлетворенность жизнью, различные фобии, замкнутость, как и компульсивное поведение, нарушение социального поведения и полиморфные соматические симптомы [70; 71].

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

время активной фазы инфекции Covid-19 и уменьшается по мере нормализации уровня цитокинов, независимо от использования антидепрессантов.

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

В условиях пандемии инфекции Covid-19 *тревожные расстройства* возникают в связи с определёнными обстоятельствами:

- с угрозой заражения и тяжелого течения заболевания, что приводит к устойчивому стрессу, особенно при повышенной тревожности и наличие хронических заболеваний;
- с необходимостью самоизоляции, резким изменением привычного уклада жизни, угрозой ухудшения финансового положения, резким снижением двигательной активности;
- с состоянием хронического стресса отрицательно влияет на функции иммунной системы, ухудшая течение хронических заболеваний – факторов риска тяжелого течения инфекции Covid-19.

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

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

Серьезное и значимое стрессовое событие в жизни может привести к нарушению сна и циркадных ритмов, в то время как здоровый сон особенно важен для адаптивного преодоления этого кризиса и неопределенности в отношении будущего. Вирус SARS-CoV-2 рассматривается как фактор, способный разобщать фазовую синхронность циркадных ритмов, тем самым снижая их амплитуду и провоцируя развитие внутреннего десинхроноза. Одно из первых исследований, направленных на изучение влияния пандемии Covid-19 на сон и психологические симптомы у 5 641 взрослых пациентов было проведено в Китае [79]. Онлайн-опрос китайских исследователей на предмет инсомнии, тревожных и депрессивных нарушений во время пика распространения Covid-19 продемонстрировал выраженное влияние пандемии на сон и психологическое состояние опрашиваемых. В частности, обнаружены очень высокие показатели клинически значимой инсомнии (20%), гораздо большие, чем в предшествующей пандемии период, острого стресса (15,8%), тревоги (18,5%) и депрессии (24,5%).

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

Особенности сна, характерные для пожилых людей, могут лежать в основе их повышенной восприимчивости к инфекции Covid-19 и тяжести заболевания. Пандемия и все связанные с ней обстоятельства (изоляция, социальное дистанцирование, чувство одиночества и т.д.) могут вызвать нарушение сна, как и хронизировать в дальнейшем инсомнию, кроме того, с учётом возможных долгосрочных последствий пандемии для психического здоровья, большая

вероятность стойких расстройств сна у ряда людей даже после окончания пандемии, что особенно верно для пожилых людей из-за уровня одиночества и самоизоляции в этих случаях.

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

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

Вирус SARS-CoV-2 способен значительно разобщать фазовую синхронность циркадианных ритмов и приводить к внутреннему десинхронозу, при этом лица пожилого возраста, пациенты с нейродегенеративными заболеваниями и синдромом обструктивного апноэ во сне находятся в группе высокого риска по восприимчивости к этому инфекционному агенту и развитию тяжелой формы инфекции Covid-19. Наиболее значимым последствием недосыпания при инфекции Covid-19 является нарушение иммунного ответа (как врожденного, так и приобретенного), что приводит к иммуносупрессии и увеличению риска вирусных и оппортунистических инфекций. Поэтому нормализация сна является значимой и необходимой терапевтической стратегией как у пациентов с инфекцией Covid-19, так и у людей, находящихся в группе риска развития инсомнии.

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

Среди нелекарственных методов терапии рассматриваются: лечебная физкультура, различные виды психотерапии (рациональная, телесно ориентированная, арт-терапия, групповая) и такие релаксационные методики, как аутогенная тренировка или биологическая обратная связь. Психофармакотерапевтическое воздействие включает назначение лекарственных средств из группы анксиолитиков, антидепрессантов и нейролептиков, способствующих уменьшению (или редукции) соматовегетативных и других нарушений, обусловленных тревожной или депрессивной симптоматикой [82; 83]. В частности, назначая антидепрессанты соматическим больным, необходимо учитывать феноменологические особенности тревожного или депрессивного расстройства и психическое состояние больного в целом; дополнительные клинические эффекты назначаемого антидепрессанта, а именно: нейротропный, вегетотропный, анальгетический, седативный, анорексигенный и т.д.; отсроченное начало антидепрессивного действия - обычно 2-3 неделя; у пожилых приблизительно в два раза медленнее (к 6-8 неделе), что требует избежать преждевременной

отмены препарата (из-за отсутствия клинического эффекта) и частой смены препаратов; индивидуальность дозы и длительность терапии. Учитывая повышенную чувствительность соматических больных к препаратам этой группы, им обычно назначается более щадящий режим терапии, чем при обычных эндогенных депрессиях. Эффективная терапевтическая доза у соматических больных, как правило, в два раза ниже, чем у психиатрических, при этом длительность приема антидепрессантов после регресса симптомов не должна быть меньше 4-5 месяцев во избежание развития ранних рецидивов; по возможности, минимальность взаимодействия антидепрессанта с другими препаратами; безопасность препарата при передозировке (включая случайную); простота режима приема, что значительно увеличивает приверженность больных лечению.

На сегодняшний день накоплены данные эффективного использования алимемазина (Тералиджен) у пациентов с различной степенью тяжести инфекции Covid-19. В частности, у 324 больных с подтвержденным диагнозом Covid-19 различной степени тяжести и психоэмоциональными расстройствами (тревожно-депрессивными, фобическими, обсессивно-компульсивными, вегетативными и нарушениями сна) применение в составе комбинированной терапии Тералиджена (5-10 мг в сутки в течение 10-20 дней) в стационаре и амбулаторных условиях позволило быстро и эффективно купировать имеющиеся нарушения [84], в том числе в случаях резистентности к другим лекарственным средствам [46], что безусловно важно для своевременной коррекции психоэмоциональных расстройств у данной категории пациентов. Тералиджен® – анксиолитическое и седативное средство. Оказывает мультимодальное действие, воздействуя на различные типы рецепторных систем (α -адренергическую, H1-гистаминовую, серотониновую, D2-дофаминовую, M-холинергическую). Тералиджен® обладает анксиолитическим, седативным, гипнотическим, вегетостабилизирующим и антигистаминным эффектами. Препарат уменьшает возбуждение, тревогу, фобию, беспокойство, агрессию, вегетативные/соматоформные и др. симптомы. Может применяться на различных этапах лечения пациентов с COVID-19 для коррекции широкого спектра заболеваний с психоэмоциональными, поведенческими, невротическими, вегетативными расстройствами, бессонницей, а также аллергическими реакциями различного генеза.

Тералиджен® (5-10 мг/сут в течение 10-20 дней) оказался эффективным для быстрого купирования нозогенных психических реакций, тревожно-фобических и вегетативных симптомов и гиперсимпатикотонии. Тералиджен® наряду с очевидным противотревожным и вегетолитическим эффектом, показал клинически сбалансированный снотворный, седативный и антигистаминный эффект.

Вегетативные нарушения

В настоящее время пристально изучаются механизмы влияния вируса SARS-CoV-2 на вегетативную нервную систему [85; 86]. Взаимосвязь между ними очевидна, поскольку хорошо известный «цитокиновый шторм» при инфекции Covid-19 является результатом симпатической активации и высвобождения провоспалительных цитокинов [86]. Вегетативная дисфункция, связанная с Covid-19, может быть опосредована как самим вирусом, так и иммунным ответом организма, в частности, ортостатическая гипотензия обусловлена выработкой аутоантител к α -, β -адренорецепторам и мускариновым рецепторам, что позволяет предположить аутоиммунный компонент хронической инфекции Covid-19 [86].

Показано, что коронавирус может также поражать вегетативную нервную систему [87]. Вегетативные нарушения после перенесённой инфекции Covid-19, обусловленные недостаточностью или избыточной активностью симпатических или парасимпатических систем, на сегодняшний день недостаточно изучены, вместе с тем, наблюдается широкий спектр их клинических проявлений, представленность которых, по данным разных авторов, составляет от 2,5% до 26% случаев [1; 88]. В частности, в периоде реконвалесценции у 26% пациентов наблюдается нарушение потоотделения [1]. У больных вследствие инфекции Covid-19 отмечается сочетанное возникновение гипергидроза и постуральной ортостатической тахикардии с устойчивым увеличением частоты сердечных сокращений ≥ 30 ударов в минуту в течение 10 минут после нахождения в вертикальном положении [89]. Среди нарушений ритма сердца, связанных с вегетативными нарушениями вследствие коронавирусного заболевания, выделяют также синусовую тахикардию и другие варианты наджелудочковой тахикардии [22; 23; 90; 91], а также, согласно данным метаанализа, устойчивое повышение артериального давления в периоде реконвалесценции [92].

Пациентам, перенесшим Covid-19, нередко необходима скрининговая диагностика нарушений вегетативной нервной системы как отдельного осложнения данного заболевания, значимо влияющего на течение и прогноз патологического состояния [20]. Следует тщательно обследовать всех лиц, у которых наблюдаются одышка, учащенное сердцебиение, усталость, боль в области груди, липотимические и синкопальные состояния. С этой целью применяют инструментальные методы исследования, включающие несколько простых неинвазивных кардиоваскулярных тестов, предложенных в конце 1970-х годов и до сих пор являющихся классическим методом диагностики поражения вегетативной нервной системы: тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест «30/15», ортостатическая проба и тест с использованием изометрической нагрузки [93]. Симпатическую дисфункцию выявляют два основных теста, основанных на изменениях артериального давления: систолический (ортостатическая проба) и диастолический (тест с использованием изометрической нагрузки). Для оценки нарушений парасимпатической

иннервации сердца применяются тест «глубокое дыхание», тест Вальсальвы, тест «30/15», основанные на принципах фотоплетизмограммы и выполняющиеся с помощью пульсоксиметра.

Дизавтономия вегетативной нервной системы (ДВНС) - это недостаточность или, напротив, повышенная активность симпатических или парасимпатических компонентов вегетативной нервной системы, имеет широкий спектр клинических проявлений, включая колебания артериального давления, ортостатическую гипотензию, импотенцию, дисфункцию мочевого пузыря и изменения функций кишечника. Острая дизавтономия наблюдается при вирусных инфекциях: при эпидемическом паротите, гепатите С, инфекционном мононуклеозе и ВИЧ, хроническая дизавтономия - при таких заболеваниях, как сахарный диабет, болезнь Паркинсона, алкоголизм и синдром Гийена-Барре. И достаточно часто у пациентов, перенесших инфекцию Covid-19, наблюдается ДВНС, при которой изменения в функционировании одного и более компонента вегетативной нервной системы отрицательно сказываются на здоровье, в частности, нарушение функции желудочно-кишечного тракта: боль и вздутие живота, гастропарез и тошнота или постуральная ортостатическая тахикардия с устойчивым увеличением частоты сердечных сокращений ≥ 30 ударов в минуту в течение 10 минут после стояния или наклона головы вверх. Кардиологические проявления могут включать боль в груди, выраженные колебания артериального давления (гипертонические кризы, чередующиеся с эпизодами гипотензии), непереносимость физических упражнений и непереносимость ортостаза [94]. Возможными механизмами возникновения ДВНС после инфекции Covid-19 являются повреждение афферентных барорецепторных путей, начиная с барорецепторов в каротидных телах и заканчивая волокнами блуждающего, языкоглоточного нервов и одиночного ядра тракта, поскольку эти области имеют сильную экспрессию ACE₂, и нарушение аутоиммунитета [94]. Предполагается, что острая дизавтономия в виде гемодинамической нестабильности, наблюдаемая у больных с инфекцией Covid-19, находящихся в критическом состоянии, может быть объяснена изначальной недостаточностью афферентного барорефлекса, вторичной по отношению к инфекции SARS-COV-2 и вторжению вируса в вышеуказанные церебральные структуры. В группу риска возникновения ДВНС после перенесенной короновиральной инфекции входят подростки в пубертатном возрасте во время гормональной перестройки, женщины с изначальной лабильностью вегетативной нервной системы и лица с хроническими сердечно-сосудистыми и аутоиммунными заболеваниями.

Лечение вегетативных нарушений у пациентов, перенесших инфекцию Covid-19, включает немедикаментозные и фармакологические направления, в частности, лекарственные средства, подавляющие каскад метаболических и сосудистых нарушений, блокирующие основные пути повреждения нервной системы при Covid-19 и стимулирующие регенеративные

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

Немедикаментозное лечение ортостатической гипотензии, развившейся у пациента с инфекции Covid-19, должно включать:

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

При выраженной ортостатической гипотензии и отсутствии артериальной гипертензии лежа возможно применение лекарственных средств, увеличивающих объем циркулирующей крови (минералокортикостероидов или агонистов α -1-адренорецепторов). Важно заметить, что сразу после перенесенной инфекции Covid-19 рекомендовано ограничить тяжелые физические нагрузки с акцентом на дозированную физическую активность и лечебную ходьбу.

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

У 304 пациентов с сочетанным поражением головного мозга было продемонстрировано успешное применение этилметилгидроксипиридина

сукцината - препарата мексидол, длительная последовательная терапия которого (500 мг (10 мл) на 400 мл физиологического раствора внутривенно капельно - 14 дней с последующим пероральным приемом 250мг 3 раза в день - 2 месяца) обеспечивала статистически значимое улучшение нарушенных функций: более полное и раннее восстановление состояния когнитивной сферы (по шкале MoCA, $p < 0,01$), регресс астенических проявлений (по шкале MFI-20, $p < 0,05$) и нормализацию сна (по опроснику Шпигеля, $p < 0,01$) [96]. Антигипоксанта́ные, антиоксидантные и мембранопротекторные свойства, как и полимодальные механизмы действия этилметилгидроксипиридина (мексидол), позволяют таргетно воздействовать на базисные патологические процессы в клеточных структурах органов и тканей организма, возникающих при широком спектре различных гипоксических состояний, в том числе, при инфекции Covid-19 [96-97].

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

ЛИТЕРАТУРА:

1. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of Long-COVID: analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. preprints from medRxiv. Published: 21 October 2020.
2. Summary of ICD coding for COVID-19 // Issued by: South African WHO-FIC Collaborating Centre South African WHO-FIC Collaborating Centre. Published: 21 January 2021.
3. Covid-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline. Published: 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188
4. Davis H.E., Assafa G.S., McCorkella L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>
5. Chakraborty T., Jamal R.F., Battineni G. et al. A review of prolonged post-Covid-19 symptoms and their implications on dental management. *Int. J. Environm. Res. Pub. Health*. 2021; 18(10): 5131.
6. Iqbal F.M., Lam K., Sounderajah V. et al. Characteristics and predictors of acute and chronic post- Covid syndrome: A systematic review and meta-analysis. *E. Clin. Med*. 2021; 36: 100899.
7. Jacobson K.B., Rao M., Bonilla H. et al. Patients with uncomplicated Covid-19 have long-term persistent symptoms and functional impairment similar to patients with severe Covid-19: a cautionary tale during a global pandemic. *Clin. Infect. Dis*. 2021; ciab103.
8. Del Rio C., Collins L.F., Malani P. Long-term Health Consequences of COVID. *JAMA*. 2020; 324(17):1723. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.19719>
9. Carfi A., Bernabei R., Landi F., Gemelli. Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020 Aug 11;324(6):603-605. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
10. Lacobucci G. Long covid: Damage to multiple organs presents in young, low risk patients. *BMJ*. 2020;371:m4470. <https://doi.org/10.1136/bmj.m4470>

11. Weng L.M., Su X., Wang X.Q. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review. *J Pain Res.* 2021; 14:147-159. <https://doi.org/10.2147/JPR.S269206>
12. Hu F., Chen F., Ou Z. et al. A compromised specific humoral immune response against the SARS-CoV-2 receptor-binding domain is related to viral persistence and periodic shedding in the gastrointestinal tract. *Cell Mol Immunol.* 2020; 17(11):1119-1125. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-00550-2>
13. Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature.* 2020; 585(7825):339-341. <https://doi.org/10.1038/d41586-020-02598-6>
14. Maxwell E., Lead C., Poole R. A dynamic review of the evidence around ongoing Covid19 (often called Long Covid). National Institute of Health Research. Published:16 March 2021. https://doi.org/10.3310/themedreview_45225
15. Karaarslan F., Demircioğlu G.F, Kardeş S. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews. *Rheumatol Int.* 2021; 41(7): 1263-1271. <https://doi.org/10.1007/s00296-021-04882-8>
16. Murat S., Dogruoz Karatekin B. et al. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection. *Ir J Med Sci.* 2021 Aug;190(3):913-917. <https://doi.org/10.1007/s11845-020-02433-x>
17. Hoong C.W.S., Amin M.N.M.E., Tan T.C., Lee J.E. Viral arthralgia a new manifestation of COVID-19 infection? A cohort study of COVID-19-associated musculoskeletal symptoms. *Int J Infect Dis.* 2021 Mar;104:363-369. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.01.031>
18. Tuzun S., Keles A., Okutan D. et al. Assessment of musculoskeletal pain, fatigue and grip strength in hospitalized patients with COVID-19. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2021. <https://doi.org/10.23736/S1973-9087.20.06563-6>
19. Vroegop A.V., Eeckels A.S., Van Rompaey V., Abeele D.V. COVID-19 and olfactory dysfunction — an ENT perspective to the current COVID-19 pandemic. *B-ENT* 2 May 2020. <https://doi.org/10.5152/B-ENT.2020.20127>
20. Moein S.T., Hashemian S.M.R., Mansourafshar B. et al. Smell dysfunction: a biomarker for COVID-19. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2020. <https://doi.org/10.1002/alr.22587>
21. Hopkins C., Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection ENT UK. 2020. Date accessed: 26/03/2020. <https://www.entuk.org/sites/default/files/files/Loss of sense of smell as marker of COVID.pdf>
22. Карапетян Л.С., Свистушкин В.М. Обонятельная дисфункция и COVID-19 — текущее состояние проблемы. *Вестник оториноларингологии.*2020;85(6):100-104. <https://doi.org/10.17116/otorino202085061100>
23. Klopfenstein T., Kadiane-Oussou N.J., Toko L. et al. Features of anosmia in COVID-19. *Med Mal Infect.* 2020; 50(5): 436-439. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2020.04.006>
24. Hopkins C., Surda P., Whitehead E., Kumar B.N. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic — an observational cohort study. Version 2. *Otolaryngology Head and Neck Surgery.* 2020;49(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>
25. Brann D., Tsukahara T., Weinreb C., Lipovsek M., Berge K., Gong B., Chance R., Macaulay I.C., Chou H.-J., Fletcher R.B., Das D., Street K., Roux de Bezieux H., Choi Y.-G., Risso D., Dudoit S., Purdom E., Mill J., Hachem R.A., Matsunami H., Logan D.W., Goldstein B.J., Grubb M.S., Ngai J., Datta S.R. Non-neural expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory epithelium suggests mechanisms underlying anosmia in COVID-19 patients. 2020. <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2020.03.25.009084v1>
26. Information sur des formes cliniques atypiques de COVID-19 Paris: DGS-Urgent — Service pour les professionnels de la santé — Ministère des Affaires Sociales et de la Santé. 2020. Available at: Vroegop et al. COVID-19 and olfactory dysfunction B-ENT 2020.

27. Coronavirus disease 2019: World Health Organisation.
<https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/events-as-they-happen>
28. Chiesa-Estomba C.M., Lechien J.R., Radulesco T. et al. Patterns of smell recovery in 751 patients affected by the COVID-19 outbreak. *Eur J Neurol.* 2020;27(11):2318-2321.
<https://doi.org/10.1111/ene.14440>
29. Philpott C.M., Erskine S.E., Clark A. et al. A randomised controlled trial of sodium citrate spray for non-conductive olfactory disorders. *Clinical otolaryngology.* 2017;42(6):1295-1302.
<https://doi.org/10.1111/coa.12878>
30. dos Santos L.M.J. Can vitamin B₁₂ be an adjuvant to COVID-19 treatment? *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences.* 2020; 11(03): 001-005.
<https://doi.org/10.30574/gscbps.2020.11.3.0155>
31. Derin S., Koseoglu S., Sahin C., Sahan M. Effect of vitamin B₁₂ deficiency on olfactory function. *International Forum of Allergy & Rhinology.* 2016; 6 (10): 1051–1055.
<https://doi.org/10.1002/alr.21790>
32. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed Coronavirus disease (Covid-19): centers for disease control and prevention. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients>
33. Blakemore L.J., Trombley P.Q. Zinc modulates olfactory bulb kainate receptors. *Neuroscience.* 2020; 428:252-268. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2019.11.041>
34. Bousquet J., Akdis C., Jutel M. et al. ARIA-MASK study group. Intranasal corticosteroids in allergic rhinitis in COVID-19 infected patients: an ARIA-EAACI statement. *Allergy.* 2020.
<https://doi.org/10.1111/all.14302>
35. Riggioni C., Comberiati P., Giovannini M., Agache I. A compendium answering over 140 questions on COVID-19 and SARS-CoV-2. Preprint May 29, 2020.
<https://doi.org/10.22541/au.159076950.07819469>
36. Steelant B., Seys S.F., Van Gerven L., Van Woensel M. et al. Histamine and T helper cytokine-driven epithelial barrier dysfunction in allergic rhinitis. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology.* 2018; 141:951-963. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.08.039>
37. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv.* 2021: 2021.01.27.21250617.
<https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>
38. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One* 2020; 15 (11): e0240784.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784>
39. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al. Follow-up of adults with non-critical Covid-19 two months after symptoms' onset. *Clinical Microbiol and Infection.* 2021; 27(2): 258-263. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
40. Annweiler C., Sacco G., Salles N. et al. National French survey of Coronavirus disease (Covid-19) symptoms in people aged 70 and over. *Clinical Infectious Diseases.* 2021; 72(3): 490-494.
<https://doi.org/10.1093/cid/ciaa792>.
41. Рогов Е.И. Настольная книга практического психолога. Учебное пособие. – М.: ВЛАДОС, 1999. – 384 с.
42. Butcher J. N. Minnesota Multiphasic Personality Inventory // *The Corsini Encyclopedia of Psychology* / Eds.: I. B. Weiner, W. E. Craighead. – New Jersey: John Wiley & Sons, 2010.
43. Narayanan N., Nair D.T. Vitamin B₁₂ may inhibit RNA-dependent-RNA polymerase activity of nsp12 from the SARS-CoV-2 virus. *IUBMB Life.* 2020; 72 (10): 2112–2120.
<https://doi.org/10.1002/iub.2359>.

44. Орлов Ю.П., Говорова Н.В., Корпачева О.В. и др. О возможности использования препаратов группы сукцинатов в условиях гипоксии при Covid-19. *Общая реаниматология*. 2021; 17(3): 78-98. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-78-98>.
45. Терешин А.Е., Кирьянова В.В., Решетник Д.А. Коррекция митохондриальной дисфункции в комплексной реабилитации пациентов, перенесших Covid-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова* 2021; 121(8): 25-29. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112108125>.
46. Воробьева О.В. Комплексная терапия последствий коронавирусной инфекции COVID-19. *Доктор.Ру. Неврология Психиатрия*. 2021; 5:
47. Sudre C.H., Murray V., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long Covid. *Nat Med*. 2021; 27(4): 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y/>
48. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Risk factors for long-term consequences of Covid-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCovid cohort study. *medRxiv*. 2021: <https://doi.org/10.1101/2021.02.17.21251895>
49. Hellmuth J., Barnett T.A., Asken B.M. et al. Persistent Covid-19-associated neurocognitive symptoms in non-hospitalized patients. *The Journal of Neurovirology*. 2021; 27(1):191-195. <https://doi.org/10.1007/s13365-021-00954-4>.
50. Batty G.D., Deary I.J., Luciano M. et al. Psychosocial factors and hospitalisations for Covid-19: prospective cohort study based on a community sample. *Brain Behav. Immun*. 2020; 89: 569-78. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.06.021>.
51. Bianchetti A., Rozzini R., Guerini F. et al. Clinical presentation of Covid-19 in dementia patients. *J. Nutr. Health Aging*. 2020; 24(6): 560-562. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1389-1>.
52. Ward C.F., Figiel G.S., McDonald W.M. Altered mental status as a novel initial clinical presentation for Covid-19 infection in the elderly. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2020; 28(8): 808-811. <https://doi.org/10.1016/j.jagp.2020.05.013>.
53. Pinna P., Grewal P., Hall J.P. et al. Neurological manifestations and Covid-19: experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J. Neurol. Sci*. 2020; 415: 116969. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116969>.
54. Sasannejad C., Ely E.W., Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit. Care*. 2019; 23(1): 352. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2626-z>.
55. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. et al. Immediate and long-term consequences of Covid-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther*. 2020; 12(1): 69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>.
56. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R. et al. Cognitive deficits in people who have recovered from Covid-19 relative to controls: an n=84,285 online study. *MedRxiv*. 2020.10.20.20215863: <https://doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>
57. Yang Y, Shen C, Li J, et al. Plasma IP-10 and MCP-3 levels are highly associated with disease severity and predict the progression of COVID-19. *J Allergy Clin Immunol*. 2020 Jul;146(1):119-127.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.027>.
58. Chen G, Wu D, Guo W, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5): 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>.
59. Koenigsnecht-Talboo J., Landreth G.E. Microglial phagocytosis induced by fibrillar beta-amyloid and IgGs are differentially regulated by proinflammatory cytokines. *J. Neurosci*. 2005; 25(36): 8240-8249. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1808-05.2005>
60. Egbert A.R., Cankurtaran S., Karpiak S. Brain abnormalities in Covid-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review. *Brain Behav. Immun*. 2020; 89: 543-554. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.014>.

61. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. et al. Neuropathology of Covid-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1): 1-6. <https://doi.org/10.1007/s00401-020-02166-2>.
62. Kollias A., Kyriakoulis K.G., Dimakakos E. et al. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br. J. Haematol.* 2020; 189(5): 846-847. <https://doi.org/10.1111/bjh.16727>.
63. Ciceri F., Beretta L., Scandroglio A.M. et al. Microvascular Covid-19 lung vessels obstructive thromboinflammatory syndrome (MicroCLOTS): an atypical acute respiratory distress syndrome working hypothesis. *Crit. Care Resusc.* 2020; 22(2): 95-97.
64. Lara B., Carnes A., Dakterzada F. et al. Neuropsychiatric symptoms and quality of life in spanish patients with Alzheimer's disease during the Covid-19 lockdown. *Eur. J. Neurol.* 2020; 27(9): 1744–1747.
65. Tan C.W., Ho L.P., Kalimuddin S. et al. A cohort study to evaluate the effect of combination vitamin D, magnesium and vitamin B₁₂ (DMB) on progression to severe outcome in older COVID-19 patients. *Nutrition.* 2020; 79-80: 111017. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.111017>.
66. Wolffenbuttel B.H.R., Wouters H.J.C.M., Heiner-Fokkema M.R., Klauw M.M. The many faces of cobalamin (Vitamin B₁₂) deficiency. *Mayo Clinic Proceedings: Innovations, Quality & Outcomes.* 2020; 3(2): 200-214. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2019.03.002.
67. McCaddon A., Regland B. Covid-19: a methyl-group assault? *Medical Hypotheses.* 2021; 149: 110543. <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2021.110543>.
68. Guire C.B., Ibrahim N.A., Adam M.B., Said S.M. Impact of physical activity on cognitive decline, dementia and its subtypes: meta-analysis of prospective studies. *Biomed. Res. Int.* 2017; 2017: 90169. <https://doi.org/10.1155/2017/9016924>.
69. Butler M., McCreedy E., Nelson V.A. et al. Does Cognitive Training Prevent Cognitive Decline? A Systematic Review. *Ann Intern Med.* 2018; 168: 63–68. Talevi D., Socci V., Carai M. et al. Mental health outcomes of the Covid-19 pandemic. *Riv. Psichiatr.* 2020; 55(3): 137-144.
70. Lai J., Ma S., Wang Y. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open.* 2020; 3: e203976-e203976.
71. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R. et al. Bidirectional associations between Covid-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 Covid-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8(2): 130-140. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).
72. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J. et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild Covid-19. *Brain Commun.* 2020; 2(2): fcaa205. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205>.
73. Lee Y., Subramaniapillai M., Brietzke E. et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. *Ther Adv Psychopharmacol.* 2018; 8(12): 337-348. <https://doi.org/10.1177/2045125318791944>.
74. Мосолов С.Н. Проблемы психического здоровья в условиях пандемии Covid-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова.* 2020; 120(5): 7-15.
75. Bao Y., Sun Y., Meng S. et al. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet.* 2020; 395: e37-e38.
76. Kang L., Li Y., Hu S. et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7(3): e14.
77. Li H., Xue Q., Xu X. Involvement of the nervous system in SARSCoV-2 infection. *Neurotoxicity Res.* 2020; 38(1): 1-7.
78. Lin L.Y., Wang J., Ou-Yang X.Y. et al. The immediate impact of the 2019 novel coronavirus (COVID-19) outbreak on subjective sleep status. *Sleep Med.* 2021; 77: 348-354. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.018>.

79. De Mello L.J.V., Silva E.G., Rabelo G.O.C. et al. Neurologic Compromise in Covid-19: a literature review. *J. Neurol. Research*. 2020; 10(5): 164-172. <https://doi.org/10.14740/jnr619>
80. Cénat J.M., Blais-Rochette C., Kokou-Kpolou C.K. et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the Covid-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2021; 295: 113599. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113599>.
81. Steardo L., Steardo L., Jr Zorec, R. Verkhratsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of Covid-19. *Acta physiologica*. 2020; 229 (3): e13473. <https://doi.org/10.1111/apha.13473>.
82. Мосолов С.Н., редактор. Справочное руководство по психофармакологическим средствам и противоэпилептическим препаратам, разрешенным к применению в России. М.: Бином; 2004.
83. Sauer W.H., Berlin J.A., Kimmel S.E. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation*. 2001; 104(16): 1894-1898.
84. Бухтояров О.В., Самарин Д.М. Опыт сочетанного применения ронколейкина® и виферона® в лечении больных Covid-19. *Терапевт*. 2021; 2. <https://doi.org/10.33920/MED-12-2102-07>.
85. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M. et al. Autonomic dysfunction in 'long Covid': rationale, physiology and management strategies. *The Clinical Medicine (Lond)*. 2021; 21(1): e63-e67. <https://doi:10.7861/clinmed.2020-0896>.
86. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., et al. Covid-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1033–1034. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30628-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30628-0).
87. Davido B., Seang S., Tubiana R., de Truchis P. Post-Covid-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clinical Microbiology and Infection*. 2020; 26(11): 1448-1449. <https://doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.028>.
88. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in «long Covid»: rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med (Lond)*. 2021; 21(1): e63-e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
89. Umapathi T., Poh M.Q.W., Fan B.E. et al. Acute hyperhidrosis and postural tachycardia in a Covid-19 patient. *Clinical Autonomic Research*. 2020; 30(6): 571-573. <https://doi: 10.1007/s10286-020-00733-x>.
90. Desai A.D., Boursiquot B.C., Melki L., Wan E.Y. Management of arrhythmias associated with Covid-19. *Current Cardiology Reports*. 2020; 23(1): 2. <https://doi: 10.1007/s11886-020-01434-7>.
91. Kanjwal K., Jamal S., Kichloo A., Grubb B.P. New-onset postural orthostatic tachycardia syndrome following coronavirus disease 2019 infection. *The Journal of Innovation in Cardiac Rhythm Management*. 2020; 11(11): 4302-4304. <https://doi: 10.19102/icrm.2020.111102>.
92. Saeed S., Tadic M., Larsen T.H. et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications: focused clinical review. *Journal of Hypertension*. 2021; 39(7): 1282-1292. <https://doi: 10.1097/HJH.0000000000002819>
93. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and Covid-19. *Clinical Autonomic Research*. 2020; 30(4): 299-315. <https://doi: 10.1007/s10286-020-00714-0>.
94. Ewing D.J., Martyn C.N., Young R.J., et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*. 1985; 8: 491–498.
95. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19). Версия 12 (21.09.2021). 2021: 232. [Temporary guidelines. Prevention, diagnosis and treatment of coronavirus infection (Covid-19). Version

12. (14.10.2021). 2021: 237. <https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/058/211/original/BMP-13.pdf>
96. Ковальчук В.В., Ершова И.И., Молодовская Н.В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне Covid-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2021; 121(3.2): 60–66. <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103260>
97. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксанты – недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с Covid-19. Инфекционные болезни. 2020; 18(2): 97–102. <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
98. Щулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободно-радикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе Covid-19. Терапия. 2020; 5: 187–194. <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>

ПСИХИАТРИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ LONG- COVID ИНФЕКЦИИ

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

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

По данным большинства исследований, быстрая истощаемость и утомляемость – наиболее частые жалобы пациентов, перенесших COVID-19. Астения является основным симптомом постковидных психических расстройств, что в целом соответствует наблюдениям в прежних коронавирусных эпидемиях-пандемии гриппа 1889 и 1892 годов (русский грипп), пандемия испанского

гриппа (1918-1919)), при которых часто описывался синдром хронической усталости: наличие сильной усталости, не проходящей после длительного отдыха, головные боли, повышенная сонливость, снижение продуктивности, способности концентрироваться, мышечная слабость [14].

Важную роль в патогенезе психических нарушений при COVID 19 имеет компрометирование митохондрий. Учитывая высокие потребности в энергии и оксигенации в нервной ткани, митохондрии могут служить индикаторами ранней острой нейрональной дисфункции. SARS-CoV-2 может интегрировать свой геном в митохондрии и нарушать функцию митохондрий для снижения энергетического метаболизма. Мозг особенно уязвим к гипоксии, потому что когнитивные нейронные процессы плохо приспособляются к гипоксическим условиям. Гипоксия также является провоспалительной. Поэтому по мере увеличения вирусной нагрузки усиливаются когнитивные нарушения и спутанность сознания, состояние, известное как "туман в мозгу". Этот продолжающийся каскад нейрональной дисфункции является важным фактором в понимании долгосрочного патогенеза инфекции ЦНС SARS-CoV-2. Возникающие в результате когнитивные нарушения способствуют распространению вируса, поскольку инфицированные люди демонстрируют сниженное антиинфекционное поведение [15].

Выделяют несколько непосредственных механизмов поражения ЦНС и развития постковидных психических нарушений

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

2. **Системное воспаление**, как, например, при тяжелом сепсисе и других инфекционных заболеваниях, также оказывает влияние на ЦНС, в том числе в результате нарушения функции жизненно важных органов. При коронавирусной инфекции часто наблюдается развитие так называемого цитокинового шторма, обусловленного чрезмерным иммунным ответом организма на вирусную инфекцию и массивным выбросом провоспалительных интерлейкинов. Это вызывает активацию микроглии, стимуляцию глутаматергической системы и повышенную эксайтотоксичность, которая приводит к повреждению нейронов. В результате такой бурной реакции также меняется проницаемость гематоэнцефалического барьера, иммунные клетки и свободные радикалы проникают в мозг, способствуя развитию оксидативных реакций и нарушению нейротрансмиссии. Имеются предположения о связи данной реакции с развитием депрессии. Отмечается связь между воспалением, депрессией и нейропознанием у пациентов с COVID-19. Так нейрокогнитивные нарушения, тяжесть депрессивной психопатологии, а также скорость обработки, связанная с вербальной памятью и беглостью речи, с психомоторной координацией, коррелируют с базовым индексом системного иммунного воспаления (SII). Выявленные нарушения и биомаркеры указывают на

этиопатогенез пост-ковидной депрессии, аналогичной ведущей воспалительной гипотезе Большого Депрессивного Расстройства (MDD). Рассматривается иммуновоспалительная гипотеза большого депрессивного расстройства основана на обнаружении взаимной связи между иммунной и нервной системами [11].

3. Цереброваскулярные нарушения, которые являются следствием повреждения вирусом эндотелия сосудов и развивающейся дисфункции гемостаза. В результате могут развиваться геморрагический нейроваскулит с некротизирующей геморрагической энцефалопатией и гиперкоагуляция с микротромбозом сосудов головного мозга, приводящим к ишемическим инсультам [2].

4. Когнитивная дисфункция, включая нарушения исполнительной функции и памяти, а также астения и дисрегуляторный синдром с лобной симптоматикой при тяжелом течении заболевания могут быть вызваны респираторной и/или циркуляторной гипоксемией. Выявлены гипоксические повреждения, микрокровения и воспаления нейронов в различных областях мозга, и, в частности в стволе головного мозга. Ствол головного мозга содержит множество различных ядер и отделов, которые регулируют различные физиологические процессы: дыхательные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и неврологические. Нейроны с высокой метаболической потребностью в кислороде, таким образом, становятся дисфункциональными, что приводит к нарушениям когнитивных функций. Гипометаболизм в парагиппокампальной извилине, таламусе и некотором белом веществе может быть вторичным результатом гипоксического повреждения этих областей, приводящего к потере памяти и когнитивным дисфункциям [16].

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

6. Особенное значение имеют **побочные эффекты лекарственной терапии** COVID-19, в частности использование глюкокортикостероидов, интерферонов.

Возможные патогенетические механизмы формирования психических нарушений у больных, перенесших COVID 19 представлены на рис. 1.

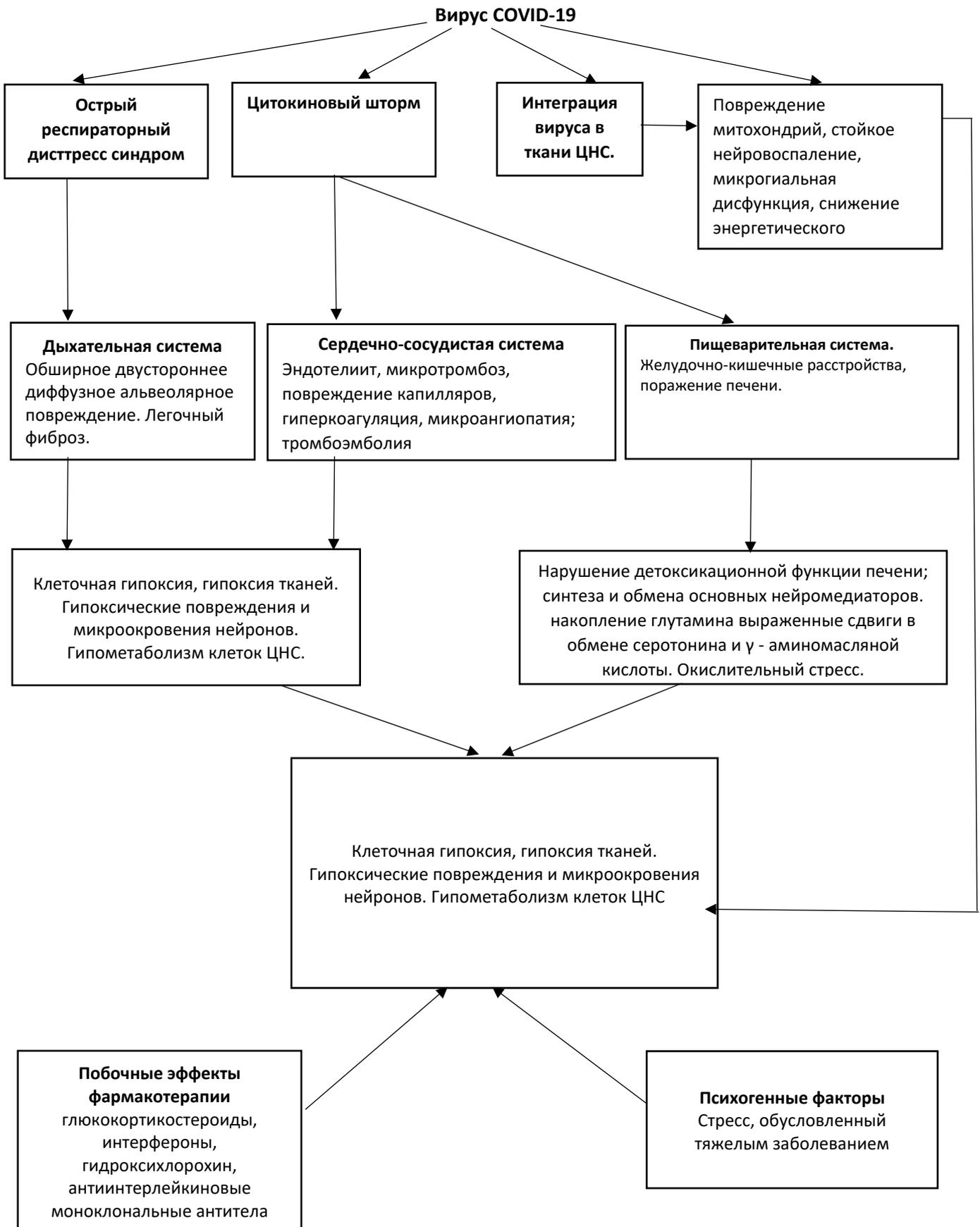


Рис. 1 Возможные патогенетические механизмы формирования психических нарушений у больных, перенесших COVID 19

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

Психофармакотерапия

Ведущими расстройствами в периоде long COVID у больных, перенесших COVID 19 является астеноневротический симптомокомплекс, который характеризуется выраженной астенией и когнитивной дисфункцией (нарушения памяти, внимания, исполнительских функций), к которым нередко присоединяются затяжная тревожно-депрессивная симптоматика и проявления ПТСР [2]. Астенические расстройства тесно связаны с метаболическими нарушениями на клеточном уровне, в частности с поражением митохондрий и развивающимся оксидантным стрессе. Для облегчения астенических и когнитивных нарушений рекомендуются средства из группы нейрометаболических стимуляторов (прежде всего антиоксидантов, акто- и ангиопротекторов), а также препаратов, стимулирующих нейропластичность и обладающих антиоксидантными и нейропротективными свойствами. Препаратами выбора являются гептрал, эссенциале, ноотропные препараты (церебролизин) показавшие хороший эффект в терапии астенических расстройств среди участников аварии на ЧАЭС, подвергшихся радиационному воздействию [1]. С этой же целью может быть рекомендован милдронат, обладающий антиоксидантным эффектом. Получены обнадеживающие результаты применения мультифункционального гормона эритропоэтина для коррекции когнитивной дисфункции [4].

Депрессивные расстройства

Всемирная федерация биологической психиатрии рекомендует препараты из группы СИОЗС. В частности, выявлено, что применение флувоксамина в острой фазе COVID-19 было ассоциировано со значительно меньшим числом астенических, тревожно-депрессивных и когнитивных жалоб больных в постковидном периоде [13]. Неинвазивная стимуляция мозга: транскраниальная

стимуляция постоянным током и транскраниальная стимуляция переменным током могут быть эффективны в лечении резистентных депрессий [3,10].

Тревожные расстройства. Всемирная федерация биологической психиатрии рекомендует, что хроническое лечение этих расстройств основано на препаратах из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в то время как бензодиазепины должны использоваться в течение первых недель при лечении кратковременного расстройства или “по мере необходимости”. Мониторинг потребления бензодиазепинов в таком контексте важен также для того, чтобы избежать респираторных побочных эффектов, которые могут иметь бензодиазепины.

Обсессивно-компульсивное расстройство. Большинство пациентов можно лечить с помощью СИОЗС. Альтернативой может быть кломипрамин. Важным предупреждением является повышенный риск у молодых людей и других уязвимых пациентов в отношении “активации”, возбуждения, дисфорических состояний или вновь возникающих, или возросших суицидальных мыслей, что приводит к рекомендации “начинать с малого и идти медленно”.

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) Всемирная федерация биологической психиатрии рекомендует использование препаратов из группы СИОЗС (эсциталопрам, флувоксамин), а также трициклических антидепрессантов (амитриптилин). Бензодиазепины могут быть использованы в коротком периоде, для коррекции нарушений сна.

Нарушения сна

Целевая группа Европейской КПТ-I (Когнитивно-поведенческая терапия бессонницы) Академия предложила практические рекомендации по лечению нарушений сна, вызванных пандемией COVID-19. Однако, в качестве второй линии лечения, если КПТ является неэффективны или недоступны, некоторые медикаментозные могут быть использованы бензодиазепины (золпиден, зопиклон) – для кратковременного использования. Или седативные антидепрессанты (агомелатина, доксепин, мirtазапин, тразодон, тримипрамин) [10].

Использование нейролептиков. Следует быть осторожным в использовании нейролептиков в терапии психических нарушений у больных с COVID 19, т.к. это связано с риском депрессии активности центральной нервной системы, увеличение интервала QT, инфекционных и тромбоемболических осложнений, а также с диагностическим риском ошибочного принятия побочных эффектов воздействия психотропных препаратов с симптомами COVID-19, что приводит к диагностической ошибке [10].

Психотерапия

Стратегия психотерапии будет включать в себя информирование пациентов о заболевании, методы релаксации, визуализации, арт-терапии и пр., направленные на снятие симптомов тревоги и депрессии, на развитие

эффективных стратегий совладания со стрессом вызванным болезнью, сопровождение в случае утраты близкого, со страхом смерти и другими фобиями, с восстановлением смысложизненных ориентаций. В целом психотерапия проводится в рамках представленного психического расстройства.

Общие рекомендации для пациентов с постковидным синдромом

Режим. Создание и поддержание режима. Включая баланс труда и отдыха, сна, приема пищи и проведения лечебных и реабилитационных мероприятий помимо общеукрепляющего эффекта, способствует снижению уровня тревоги.

Вербализация чувств. Проговаривание переживаний, чувств, эмоций во время болезни и текущих способствует снижению тревоги, отреагированию стресса и восстанавливает защитные силы организма.

Бережное отношение к себе. Избегать сверхнагрузок, и ставить небольшие цели и задачи. Обращаться за помощью к близким в случае необходимости. Ни в коем случае не обвинять себя, если Вы обнаруживаете, что что-то привычное стало трудно делать. А, наоборот, посочувствовать себе и позволить просто переждать, пережить этот период

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

Краткосрочное планирование. Строить планы на ближайшее время, учитывая те аспекты, которые находятся в зоне вашего личного контроля.

Обеспечить себе доступ к ресурсам. Занятие хобби, общение с друзьями, близкими, в различных формах. Просмотр фильмов, чтение и любые другие занятия, которые приятны и доставляют удовольствие.

Управление беспокойством. Не игнорируйте свое беспокойство, попробуйте оценивать реалистичное оно или гипотетическое. Отведите себе определенное время в течение дня (20-30 мин), когда вы будете беспокоиться, таким образом вы возьмете свое беспокойство под контроль. Записывайте тревожные мысли. Практикуйте медитации.

Работа с когнитивными функциями (память, внимание). Используйте когнитивные тренинги для восстановления когнитивных функций, они доступны в сети интернет.

Особенно нуждаются в помощи психиатра, психотерапевта пациенты с постковидным синдромом, которые: имели тяжелое течение коронавирусной инфекции (ОРВИ), имели психические расстройства до инфицирования, имеют сопутствующие тяжелые соматические расстройства, одновременно переживают утрату близкого.

Литература

1. Малыгин В.Л, Цыганков Б.Д. Психические нарушения радиационного генеза. - Москва: Клиника, патофизиология, терапия, 2005. – 231 С.
2. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. - Москва, Россия: Современная терапия психических расстройств, 2021. - Т. № 3. – С. 2-23.УДК 159.9DOI: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001.
3. Хадарцев А.А. Токарев А.Р., Иванов Д.В. и др. Транскраниальная электростимуляция в лечении стресса при COVID-19: методич. рекомендации для врачей. - [б.м.] : . – 2-е изд., испр. и доп. – М.: Индрик, 2021. - стр. 32.
4. Begemann M., Gross O., Wincewicz D. et al. Addressing the 'hypoxia paradox' in severe COVID-19: literature review and report of four cases treated with erythropoietin analogues. - 2021 Sep 26: Mol Med
5. Cai X., Hu X., Ekumi I.O. et al. Psychological Distress and Its Correlates Among COVID-19 Survivors During Early Convalescence Across Age Groups. Am J Geriatr Psychiatry. 2020 Oct;28(10):1030-1039. doi: 10.1016/j.jagrp.2020.07.003. Epub 2020 Jul 10. PMID: 32753338; PMCID: PMC7347493.
6. COVID-19 и клиническое лечение проблем психического здоровья . - [б.м.]: Оксфордская лаборатория прецизионной психиатрии.
7. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. - [б.м.]: doi: 10.1111/nyas.14506. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33009668; PMCID: PMC7675607, 2021 Feb.
8. Gouraud C., Bottemanne H., Lahlou-Laforêt K. et al. Association between Psychological Distress, Cognitive Complaints, and Neuropsychological Status after a Severe COVID-19 Episode: A Cross-Sectional Study. - [б.м.]: Front Psychiatry, 2021 Sep 3.
9. Ismael F., Bizario J.C.S., Battagin T. et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19 . - [б.м.]: Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry., 2021 Dec 20.
10. Javelot H., Straczek C., Meyer G. et al. Psychotropics and COVID-19: An analysis of safety and prophylaxis. - [б.м.]: Encephale, 2021 Sep.
11. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R. et al. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Rovere-Querini P, Benedetti F. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up . - [б.м.]: Brain Behav Immun, 2021 May. - Epub 2021 Feb 24. PMID: 33639239; PMCID: PMC7903920.
12. Menzies R., Neimeyer R., & Menzies R. Death Anxiety, Loss, and Grief in the Time of COVID-19. - [б.м.]: Behaviour Change, 2020.
13. Seftel D., Boulware D.R. Prospective Cohort of Fluvoxamine for Early Treatment of Coronavirus Disease 19 . - [б.м.]: Open Forum Infect Dis, 2021 Feb 1.
14. Stefano G.B., Ptacek R., Ptackova H. et al. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. - [б.м.]: doi: 10.12659/MSM.930886. PMID: 33487628; PMCID: PMC7845145, 2021 Jan 25.
15. Stefano G.B. Historical Insight into Infections and Disorders Associated with Neurological and Psychiatric Sequelae Similar to Long COVID. - [б.м.]: Med Sci Monit, 2021 Feb 26.
16. Yan Z., Yang M., Lai C.L. Long COVID-19 Syndrome: A Comprehensive Review of Its Effect on Various Organ Systems and Recommendation on Rehabilitation Plans [Книга]. - [б.м.]: doi: 10.3390/biomedicines9080966. PMID: 34440170; PMCID: PMC8394513, 2021 Aug 5.

ДЕТСКИЙ МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

Определение

Детский мультисистемный воспалительный синдром (ДМВС, синоним: мультисистемный воспалительный синдром у детей; код по МКБ-10 – М35.81 - мультисистемный воспалительный синдром), ассоциированный с COVID-19 – редкое острое жизнеугрожающее иммунопатологическое отсроченное, развивающееся через 1-6 недель, осложнение новой коронавирусной инфекцией COVID-19, протекающее с лихорадкой, артериальной гипотензией/шоком, системным васкулитом сосудов мелкого и среднего калибра и мультиорганным воспалением, поражающим кожу и слизистые оболочки, сердце, желудочно-кишечный тракт, нервную систему, легкие, почки. ДМВС, являющийся самым тяжелым, проявлением COVID-19 у детей, впервые был описан в апреле-мае 2020 г., когда в разных странах появились сообщения о случаях Kawasaki-подобного синдрома с последующим развитием полиорганной недостаточности и шока у детей, перенесших COVID-19 [1-4]. Кроме детей, мультисистемный воспалительный синдром как осложнение COVID-19 описывают и у взрослых.

Эпидемиология

По статистическим данным в США заболеваемость ДМВС в среднем составила 316 человек на 1 000 000 случаев заражения SARS-CoV-2, со значимыми различиями в зависимости от возраста и расы [5]. Чаще ДМВС встречается у мальчиков, медиана возраста 9 лет (от 3 месяцев до 17 лет), имеется этническая предрасположенность к развитию ДМВС. В Европейской части России ДМВС чаще, чем данные национальности представлены в популяции, развивается у евреев, представителей кавказских народов, монголоидов, арабов [6]; в США – у лиц африканского, афро-карибского и латиноамериканского происхождения, реже восточноазиатского, ДМВС встречается у 1 на 100 000 человек в возрасте до 21 года [7]. Частота госпитализаций детей с ДМВС коррелирует с уровнем заболеваемости COVID-19 в регионе.

Этиология, патогенез и патоморфология

Патофизиология ДМВС исследована недостаточно. Предполагается, что данный синдром возникает вследствие аномалии иммунного ответа на вирус, по некоторым характеристикам ДМВС схож с болезнью Kawasaki (БК) и синдромом активации макрофагов (СМ). Механизмы, при помощи которых SARS-CoV-2 провоцирует аномальный иммунный ответ, до конца неизвестны. У большинства детей с ДМВС результаты теста на SARS-CoV-2, выполненного

методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), отрицательные (60-80%), в то время как результаты серологического исследования положительные (80-90%), чаще выявляются IgG антитела [6-9]. Это служит дополнительным аргументом в поддержку предположения о том, что ДМВС связан с иммунной дисрегуляцией, возникающей после того, как острая фаза инфекции завершилась. Показано, что IgG к SARS-CoV-2 могут иметь важное патогенетическое значение для развития «цитокинового шторма» за счет стимулирующего влияния на продукцию провоспалительных цитокинов макрофагами [10]. Вместе с тем, воспалительная реакция при ДМВС может отличаться от «цитокинового шторма» при тяжелом остром COVID-19, имеет некоторые общие черты с БК, но также отличается от этого заболевания в отношении субпопуляций Т-клеток, интерлейкина (ИЛ) 17 и биомаркеров, связанных с повреждением артерий. В патогенез ДМВС вовлечены аутоантитела различной специфичности [11]. Обнаружение широкого спектра аутоантител, связывающихся с эндотелиальными, интерстициальными и иммунными клетками позволяет рассматривать ДМВС как своеобразную форму вирус-индуцированного аутоиммунного заболевания. Клинические и лабораторные проявления ДМВС – результат значительного повышения в крови уровня провоспалительных цитокинов, прежде всего, ИЛ-1, ИЛ-6, являющихся мишенями для биологической терапии, а также фактора некроза опухоли α , ИЛ-8, ИЛ-10, ИЛ-16, ИЛ-17, ИЛ-18, интерферона- γ [6, 8, 9, 12-16]. Имеются данные о способности S-белка SARS-CoV-2 напрямую активировать Т-клетки, что связано с присутствием в его структуре мотива, гомологичного с эндотоксином В стафилококка, являющегося суперантигеном, который потенциально может индуцировать гиперпродукцию провоспалительных цитокинов. Предполагается, что при ДМВС анти-SARS-CoV-2-антитела могут индуцировать провоспалительный фенотип иммунного ответа за счет механизмов антителозависимого усиления [15].

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

Патогенез и патологоанатомическая картина COVID-19 характеризуется развитием тромбовоспаления, генерализованной микроангиопатии в виде деструктивно-продуктивного вирусного васкулита и коагулопатии с вторичным поражением кожи, внутренних органов, ЦНС, гемофагоцитозом [14, 15]. В максимальной степени данные изменения у пациентов детского возраста выражены при ДМВС. При проведении аутопсии на макроскопическом уровне

основные изменения сводятся к проявлениям синдрома системного воспалительного ответа небактериальной природы с полиорганной недостаточностью. Основными пострадавшими органами являются легкие (имеют место признаки острой фазы диффузного альвеолярного повреждения), сердце (признаки миокардита), почки («шоковые» почки), головной мозг (отек, васкулит). Поражения сосудов протекают в виде полиангиита, преимущественно сосудов мелкого и среднего калибра. В среднекалиберных сосудах отмечается воспалительная клеточная инфильтрация их стенок, а в мелких - краевое стояние лейкоцитов и деструкция стенки сосудов, соответствующая микроскопическому паттерну лейкоцитокластического васкулита. Морфологическим выражением ДМВС являются многочисленные воспалительные инфильтраты (преимущественно лимфо-моноцитарно-макрофагальные, в меньшей степени гранулоцитарные) в различных органах, что полностью соответствует названию заболевания [9, 16].

Клиническая картина и диагностика

Основными клиническими проявлениями ДМВС являются персистирующая лихорадка и системное воспаление с вовлечением в патологический процесс различных органов и систем – кожи и слизистых оболочек, сердечно-сосудистой и нервной систем, системы крови, ЖКТ, почек. Прогрессирование воспалительного ответа может привести к развитию САМ, полиорганной недостаточности и гибели пациента. Лихорадка характеризуется рефрактерностью к антибактериальной терапии, возобновляется через 1-6 недель после перенесенного COVID-19. Диагностическую сложность представляют пациенты, перенесшие COVID-19 бессимптомно, что типично для детей. В этом случае для установления диагноза определяющее значение имеют данные эпидемиологического анамнеза, результаты лабораторных обследований детей, их родителей и окружения (результаты серологической диагностики, главным образом, обнаружение антител IgG). Характерно появление полиморфной сыпи, чаще пятнистой, пятнисто-папулезной, конъюнктивита, склерита, лимфаденопатии, отека ладоней и стоп, сближающей фенотип ДМВС с БК (чаще с неполной формой). Чем младше возраст ребенка, тем чаще проявления ДМВС у него соответствуют БК.

У пациентов могут отмечаться кашель, одышка, усиливающиеся в горизонтальном положении, десатурация, плевральный выпот, однако все респираторные проявления при ДМВС – результат недостаточности кровообращения, шока, а не поражения легких вследствие пневмонии, вызванной COVID-19. Кислородотерапия или ИВЛ необходимы таким больным для стабилизации гемодинамики. У большинства пациентов с ДМВС результаты рентгенографии органов грудной клетки в норме, могут определяться небольшой плевральный выпот, признаки разрешающейся или перенесенной пневмонии. Аналогичные изменения выявляются на компьютерных

томограммах, на них также могут определяться участки «матового стекла», признаки отека междольковых перегородок или в тяжелых случаях недостаточности кровообращения отека легких.

О вовлечении в патологический процесс сердца будут свидетельствовать также боли за грудиной, цианоз, отеки. Обязательным при обследовании пациентов с ДМВС является измерение и мониторинг артериального давления. ДМВС может приводить к артериальной гипотензии, шоку, миокардиту, перикардиту, коронариту, эктазиям и аневризмам коронарных артерий (КА), нарушению ритма сердца, острому коронарному синдрому, тромбозам. Данные кардиальные проявления ДМВС могут развиваться как в начале заболевания, так и на фоне нарастания воспалительной активности. Дистрибутивный шок часто рефрактерен к восполнению объема циркулирующей крови, требует применения вазопрессоров и, в редких случаях, ИВЛ. Острое повреждение миокарда сопровождается повышением маркеров повреждения миокарда (тропонин, N-терминальная часть прогормона мозгового натрийуретического пептида NT-proBNP или BNP), уровень которых необходимо контролировать в динамике до нормализации. При проведении эхокардиографии (ЭхоКГ) определяется систолическая дисфункция левого желудочка, о чем будет свидетельствовать снижение его фракции выброса, коронарит и в ряде случаев эктазии, аневризмы КА, перикардальный выпот. У детей с ДМВС результаты ЭКГ могут быть неспецифическими, хотя встречаются описания случаев аритмии и блокады сердца. У пациентов с ДМВС ЭКГ следует проводить не реже, чем каждые 48 ч во время госпитализации.

Гастроинтестинальные симптомы также могут быть одним из основных проявлений ДМВС. Они включают боль в животе, тошноту, рвоту, диарею, клиническая картина сходна с проявлениями острого вирусного гастроэнтерита, в ряде случаев симулирует острый аппендицит, что требует лапароскопии. Возможно развитие серозного перитонита. При УЗИ или КТ брюшной полости могут определяться скопление свободной жидкости, асцит, а также воспаление кишки и брыжейки, включая терминальный илеит, мезентериальную лимфаденопатию и перихолецистический отек, по данным колоноскопии – колит. В биохимическом анализе крови определяется повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ).

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

Частота кожных и кожно-слизистых, гастроинтестинальных, неврологических проявлений ДМВС, миокардита и БК зависит от возраста. У детей в возрасте до 5 лет чаще, по сравнению с другими возрастными группами, регистрируются кожные и кожно-слизистые симптомы БК, в то время как у подростков ДМВС чаще манифестировал в виде миокардита или неврологических симптомов [7]. В табл. 1 представлена частота основных

клинических и лабораторно-инструментальных признаков ДМВС на основании анализа наблюдений 245 госпитализированных пациентов в стационары Москвы и Екатеринбурга.

Таблица 1

Клинико-инструментальная характеристика наблюдаемых пациентов с ДМВС, ассоциированным с COVID-19 [6]

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

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

Отклонения в результатах лабораторных исследований при ДМВС, ассоциированном с COVID-19, свидетельствуют о высокой лабораторной активности, проявляющейся нейтрофильным лейкоцитозом (83,8% пациентов), лимфоцитопенией (88,2%), повышением СОЭ (70,5%), С-реактивного белка (СРБ, 98,4%), прокальцитонина (ПКТ, 74,3%), ферритина (78,5%), гипоальбуминемией (78,6%), повышением активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ, 32,1%). Большинство пациентов имеют коагулопатию, характеризующуюся повышением уровня D-димера (53,8%) и/или фибриногена (92,2%) [6]. Концентрация провоспалительных цитокинов также повышена, но их значение не должно влиять на метод применяемого лечения [7]. Таким образом, необходимо помнить, что как при COVID-19, так и при ассоциированном с ним ДМВС, лабораторные маркеры синдрома системной воспалительной реакции повышены без бактериальной инфекции, что затрудняет ее исключение, может быть причиной неоправданно широкого назначения антибиотиков [19].

Диагностические критерии и дифференциальная диагностика

Сообщения о новом заболевании у детей на фоне COVID-19 и накопление опыта ведения таких пациентов позволили экспертам Центров по контролю и профилактике заболеваний CDC (США) 14 мая [20] и ВОЗ 15 мая [21] 2020 г. опубликовать его диагностические критерии, представленные в табл. 2 в сравнении с фенотипически сходными заболеваниями, в том числе требующими исключения.

Таблица 2

Диагностические критерии детского мультисистемного воспалительного синдрома и фенотипически сходных заболеваний

Мультисистемный воспалительный синдром у детей (MIS-C), ассоциированный с COVID-19 (CDC, США) [20]
<ul style="list-style-type: none"> • Пациент в возрасте младше 21 года, поступающий с лихорадкой (температура тела ≥ 38 °C в течение 24 часов и более, либо сообщение пациента о лихорадке более 24 часов), лабораторными признаками воспаления, включающими (но не ограничиваясь) один или более из следующих признаков (повышение уровня нейтрофилов, СОЭ, СРБ, фибриногена, прокальцитонина, D-димера, ферритина, ЛДГ, ИЛ-6, снижение уровня лимфоцитов и альбумина) и клиническими признаками тяжелого заболевания, требующего госпитализации, с полиорганым поражением с вовлечением более 2 систем (сердечно-сосудистой, мочевыводящей, дыхательной, кровеносной, пищеварительной, нервной, кожи) И • Отсутствие альтернативных вероятных диагнозов И • Маркеры текущей или перенесенной COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или контакт с больным COVID-19 в течение 4 недель до начала симптомов <p><i>Некоторые пациенты могут удовлетворять полностью или частично критериям БК, о чем также нужно сообщать, если они подходят под критерии MIS-C. Иметь в виду возможность развития MIS-C при любом летальном исходе у детей при наличии признаков COVID-19.</i></p>

Мультисистемный воспалительный синдром (MIS) у детей и подростков, ассоциированный с COVID-19 (ВОЗ) [21]

Дети и подростки в возрасте от 0 до 19 лет с температурой тела $>38^{\circ}\text{C}$ 3 дня и более И наличие двух из следующих проявлений:

1. сыпь или двусторонний негнойный конъюнктивит или признаки воспалительных изменений слизистых оболочек и кожи (полость рта, верхние и нижние конечности);
2. артериальная гипотензия или шок;
3. признаки миокардиальной дисфункции, перикардит, вальвулит или поражение КА (результаты ЭхоКГ или повышенный уровень тропонина/NT-proBNP);
4. признаки коагулопатии (измененное протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, повышенный уровень D-димера);
5. острые желудочно-кишечные симптомы (диарея, рвота или боли в животе) И повышение уровня маркеров воспаления, таких как СОЭ, СРБ или прокальцитонин И исключение других инфекционных заболеваний, в том числе сепсиса, стафилококкового или стрептококкового токсического шока, И маркеры COVID-19 (ПЦР для обнаружения РНК SARS-CoV-2 или положительный серологический тест), или высокая вероятность контакта с пациентами с COVID-19

Болезнь Kawasaki (Американская кардиологическая ассоциация) [22]

1. Лихорадка, часто до 40°C и выше, длительностью минимум 5 дней (эссенциальный критерий).
 2. Изменения слизистых оболочек, особенно ротовой полости и дыхательных путей, сухие, в трещинах губы; «земляничный» или «малиновый» язык, гиперемия губ и ротоглотки.
 3. Изменения кожи кистей, стоп, в том числе плотный отек, покраснение ладоней и подошв, часто – яркая эритема над мелкими суставами кистей и стоп, в ранней фазе, а также генерализованное или локализованное шелушение в паховых областях и на подушечках пальцев рук и ног на 14-21-й день от начала заболевания.
 4. Изменения со стороны глаз, прежде всего, двусторонняя инъекция сосудов склер и конъюнктивы, без слезотечения и изъязвления роговицы; при осмотре глаза в проходящем свете может быть выявлен передний увеит.
 5. Увеличение размеров лимфоузлов (в 50% случаев), особенно шейных, чаще одиночный шейный болезненный лимфоузел диаметром более 1,5 см.
 6. Сыпь, которая появляется в первые несколько дней болезни и угасает через неделю; сыпь чаще диффузная, полиморфная - макулопапулезная, уртикарная, скарлатиноподобная или кореподобная без везикул или корочек.
- Полная форма БК: 5 из 6 критериев (обязательна лихорадка), или 4 критерия + АКА. Неполная форма БК: при меньшем количестве критериев при наличии признаков поражения сердца.*

Синдром шока при болезни Kawasaki [23]

- артериальная гипотензия;
- снижение систолического артериального давления на 20% и более от возрастной нормы;
- клинические признаки периферической гипоперфузии

Синдром активации макрофагов (синонимы: вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, гемофагоцитарный синдром) при системном варианте ювенильного идиопатического артрита [24]

Уровень ферритина сыворотки крови > 684 нг/мл И

2 из следующих признаков:

- число тромбоцитов крови $\leq 180 \times 10^9/\text{л}$;
- уровень АСТ сыворотки крови > 48 Ед/л;
- уровень триглицеридов сыворотки крови > 156 мг/дл;

<ul style="list-style-type: none"> • уровень фибриногена крови ≤ 360 мг/дл
<p>Стафилококковый токсический шок [25]</p> <p>Клинические критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • лихорадка: температура тела $\geq 38,9$ °C; • сыпь: диффузная эритродермия; • шелушение ладоней, подошв, кончиков пальцев рук и ног, возникающее через 1–2 недели после начала заболевания; • артериальная гипотензия: для взрослых - систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст.; для детей младше 16 лет ниже 5-го перцентиля по возрасту; ортостатическое снижение диастолического артериального давления на ≥ 15 мм рт. ст. при смене положения тела; синкопальные состояния или эпизоды головокружения при смене положения тела; • полиорганное поражение с вовлечением 3 или более из следующих систем: <ol style="list-style-type: none"> 1. желудочно-кишечный тракт (рвота или диарея в начале болезни); 2. поражение мышц (выраженные миалгии или повышение уровня КФК более чем в 2 раза); 3. поражение слизистых оболочек полости рта, половых органов, гиперемия конъюнктив; 4. почечный синдром (повышение концентрации мочевины или креатинина в сыворотке крови более чем в 2 раза; умеренная или выраженная лейкоцитурия (≥ 5 лейкоцитов в поле зрения) при отсутствии инфекции мочевыводящих путей); 5. поражение печени (повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза); 6. гематологические изменения (количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$/л); 7. неврологические нарушения (дезориентация или нарушение сознания без очаговых неврологических симптомов) <p>Лабораторные критерии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • наличие отрицательных результатов при: <ol style="list-style-type: none"> 1. бактериологическом исследовании крови, ликвора, отделяемого ротоглотки; в гемокультуре редко может быть выявлен <i>Staphylococcus aureus</i>; 2. серологическом исследовании с целью выявления антител к возбудителям кори, лептоспироза, пятнистой лихорадке Скалистых гор <p><i>Вероятный диагноз: при наличии всех лабораторных и 4 из 5 клинических критериев.</i> <i>Достоверный диагноз: при наличии всех лабораторных и клинических критериев.</i></p>
<p>Стрептококковый токсический шок [26]</p> <p>I. Обнаружение стрептококка группы А (<i>Streptococcus pyogenes</i>):</p> <p>A. в стерильных в норме биологических жидкостях (в крови, ликворе, брюшной полости, полости сустава, плевральной или перикардальной жидкости);</p> <p>B. в нестерильных локусах (в отделяемом ротоглотки, мокроте, влагалище, открытой хирургической ране или поверхностных повреждениях кожи).</p> <p>II. Клинические критерии тяжести:</p> <p>A. артериальная гипотензия: для взрослых - систолическое артериальное давление ≤ 90 мм рт. ст.; для детей младше 16 лет ниже 5-го перцентиля по возрасту И</p> <p>B. два или более из следующих признаков полиорганного поражения:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повреждение почек - уровень креатинина для взрослых ≥ 177 мкмоль/л; для детей - повышение уровня креатинина более чем в 2 раза; • признаки коагулопатии - количество тромбоцитов $\leq 100 \times 10^9$/л и/или ДВС-синдром (удлинение времени свертывания, низкий уровень фибриногена и наличие продуктов деградации фибрина); • поражение печени - повышение концентрации билирубина, АСТ или АЛТ более чем в 2 раза; • острый респираторный дистресс-синдром: острая диффузная легочная инфильтрация с гипоксемией при отсутствии сердечной недостаточности; • генерализованная эритематозная сыпь, возможно с шелушением; • некроз мягких тканей, в том числе некротический фасциит, миозит, или гангрена

У пациентов, которые не соответствуют вышеуказанным критериям ДМВС, следует исключать другие заболевания, продолжая при этом наблюдение в отношении возможности ДМВС, особенно в случае эпидемиологической связи с SARS-CoV-2. Однако у пациентов, которые соответствуют критериям ДМВС, также следует учитывать другие причины симптомов, поскольку данный синдром имеет много общих черт с различными заболеваниями, проявляющихся лихорадкой и поражениями кожи (включая инфекции, новообразования и воспалительные заболевания). Шок неясной этиологии в условиях пандемии COVID-19 требует полной диагностики в направлении ДМВС [7].

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

ДМВС можно отличить от БК, не связанной с SARS-CoV-2, по некоторым эпидемиологическим, клиническим и лабораторным характеристикам:

- БК чаще встречается у выходцев из стран Азии, в то время как для ДМВС характерна другая этническая предрасположенность и он относительно редок у лиц азиатского происхождения;

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

- пациенты с ДМВС на момент возникновения симптомов обычно имеют более низкое количество тромбоцитов, более низкое абсолютное количество лимфоцитов и более высокую концентрацию СРБ, чем пациенты с БК [7]. Пациенты с положительными результатами теста на SARS-CoV-2 (или после контакта с лицом с COVID-19), которые соответствуют всем или части критериев диагностики БК, должны рассматриваться как пациенты с ДМВС, и им должна быть проведена стандартная терапия БК.

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

У всех детей с подозрением на ДМВС необходимо взять кровь для посева, до получения результатов которого должна проводиться эмпирическая

антибиотикотерапия. Антибиотикотерапия должна быть прекращена сразу после исключения бактериальной инфекции, если состояние ребенка стабилизировалось. Вовлечение сердца, особенно КА, нетипично для бактериального сепсиса и может быть одним из дифференциально-диагностических признаков.

К вирусным патогенам, инфекции вызванные которыми могут проявляться мультисистемным поражением и/или миокардитом, осложняться САМ, относятся вирус Эпштейна-Барр, парвовирус В19, цитомегаловирус, аденовирус и энтеровирусы. Эти вирусы редко вызывают острое мультисистемное поражение у иммунокомпетентных детей. Проведение серологического исследования (важно до трансфузии иммуноглобулинов) и ПЦР поможет отличить эти вирусные инфекции от ДМВС, ассоциированного с COVID-19 [15].

СКВ может проявляться фюльминантным мультисистемным заболеванием с преимущественным вовлечением в патологический процесс почек и ЦНС, что не является типичным признаком ДМВС. Кроме того, большинство пациентов с СКВ сообщает об усталости и плохом самочувствии на протяжении длительного периода времени до проявления симптомов тяжелого заболевания. По контрасту с СКВ, большинство детей с ДМВС здоровы до момента резкого развития лихорадочного состояния.

Терапия

Целью лечения ДМВС является стабилизация клинического состояния пациента в случае возникновения опасных для жизни состояний и предотвращение долгосрочных осложнений со стороны различных органов. Дети с ДМВС или подозрением на него должны быть госпитализированы. В отделение реанимации и интенсивной терапии должны госпитализироваться дети с нестабильностью гемодинамики (шок, аритмия), существенными респираторными нарушениями (потребность в кислородотерапии), поражением почек, печени, ЦНС, несущим потенциальную угрозу жизни. Лечение детей с ДМВС требует мультидисциплинарного подхода с привлечением детских инфекционистов, ревматологов, кардиологов, анестезиологов-реаниматологов, гематологов.

В настоящее время нет доказательных данных для непосредственного сравнения различных терапевтических вмешательств при ДМВС, основывающихся главным образом на опыте различных центров и экстраполировании лечения БК, САМ, тяжелого COVID-19. Актуальные рекомендации [7, 18] включают:

- иммуноглобулины для внутривенного введения (ИГВВ) и/или глюкокортикостероиды (ГКС) в качестве первой линии терапии;
- генно-инженерные биологические препараты, в том числе ингибиторы ИЛ-1 (например, анакинра), ИЛ-6 (тоцилизумаб) - в качестве второй линии терапии при неэффективности ГКС;

- антиагреганты (ацетисалициловая кислота, АСК или аспирин,);
- антикоагулянты (прямого действия – низкомолекулярный гепарин эноксапарин, непрямого действия – варфарин, для решения вопроса об их назначении состояние КА оценивается при ЭхоКГ с помощью Z-шкалы как при БК [28], табл. 3).

Таблица 3

Рекомендации по терапии ДМВС Американского колледжа ревматологии
(2-я версия) [7]

Иммуномодулирующее лечение
У пациентов, обследуемых в отношении ДМВС, без угрожающих жизни симптомов перед началом иммуномодулирующей терапии следует дополнительно исключить другие инфекционные и неинфекционные причины симптомов
Пациентам, обследуемым в отношении ДМВС, с угрожающими жизни симптомами может потребоваться иммуномодулирующая терапия до завершения полной диагностической оценки
Некоторым пациентам с легкими симптомами может потребоваться только тщательное наблюдение без иммуномодулирующего лечения
Интенсивность иммуномодулирующей терапии у пациентов с ДМВС следует постепенно увеличивать, начиная с введения ИГВВ в качестве лекарственного средства первого выбора; ГКС следует назначать как часть дополнительной терапии пациентам с тяжелой формой заболевания или при необходимости интенсификации лечения в случае резистентности к лечению
ИГВВ следует вводить пациентам с ДМВС, которые госпитализированы и/или соответствуют критериям диагноза БК
При лечении ДМВС следует использовать высокие дозы ИГВВ (обычно 2 г/кг массы тела)
Перед началом терапии ИГВВ у пациентов с ДМВС необходимо оценить функцию сердца и статус гидратации; пациентам с сердечной дисфункцией может потребоваться тщательное наблюдение и использование диуретиков во время введения ИГВВ
Некоторым пациентам с сердечной дисфункцией ИГВВ можно вводить по 1 г/кг/сут в течение 2 суток
Пациентам с ДМВС в состоянии шока и/или с органной дисфункцией в качестве дополнительной терапии вместе с ИГВВ следует назначать ГКС в низкой или средней дозе (1–2 мг/кг/сут)
Пациентам, которые не ответили на терапию ИГВВ и ГКС в низкой и средней дозе, можно рассмотреть возможность введения высоких доз ГКС в виде пульс-терапии (метилпреднизолон в/в 10–30 мг/кг/сут), особенно если назначаются высокие дозы лекарственного средства или несколько препаратов с положительным инотропным действием и/или вазопрессоров
Пациентам с ДМВС, резистентным к лечению, несмотря на введение однократной дозы ИГВВ, не рекомендуется вводить вторую дозу препарата из-за риска перегрузки объемом и гемолитической анемии, связанной с высокими дозами ИГВВ
Использование ГКС в низкой или средней дозе (1–2 мг/кг/сут) также может быть рассмотрено у пациентов с легкой формой ДМВС, у которых лихорадка и симптомы не исчезли после приема однократной дозы ИГВВ
Использование анакинры (>4 мг/кг/сут в/в или п/к) может рассматриваться при лечении пациентов с ДМВС, резистентных к ИГВВ и ГКС, с признаками САМ и противопоказаниями к длительному применению ГКС

Решение о снижении дозы лекарственного средства может быть принято после оценки ответа на иммуномодулирующую терапию на основании результатов множественных лабораторных и кардиологических исследований; для снижения дозы иммуномодулирующих препаратов может потребоваться 2–3 недели и более
Антиагрегантная и антикоагулянтная терапия
У пациентов с ДМВС следует использовать низкие дозы АСК (3–5 мг/кг/сут, максимальная доза 81 мг/сут); лечение следует продолжать до нормализации количества тромбоцитов и подтверждения отсутствия поражений КА ≥ 4 недель после установления диагноза; АСК не следует применять у пациентов с активным кровотечением, значительным риском кровотечения и/или количеством тромбоцитов $\leq 80\ 000$ /мкл
Пациенты с ДМВС, с аневризмой КА и z-score 2,5–10 должны получать АСК в низкой дозе, а пациенты с показателем z-score ≥ 10 — АСК в низкой дозе и антитромботически эноксапарин (целевая концентрация фактора Ха 0,5–1,0) или варфарин
Пациенты с ДМВС с подтвержденным тромбозом или фракцией выброса левого желудочка $< 35\%$ должны получать эноксапарин в течение как минимум 2 недель после выписки из стационара
Показанием к более длительному амбулаторному лечению эноксапарином является наличие аневризмы КА с z-score > 10 (лечение в течение неопределенного периода времени), документально подтвержденный тромбоз (лечение в течение ≥ 3 месяцев в ожидании разрешения тромба) или стойкая среднетяжелая или тяжелая дисфункция левого желудочка
У пациентов с ДМВС, которые не соответствуют указанным выше критериям, следует применять антитромбоцитарную и антитромботическую терапию в зависимости от индивидуального риска тромбоза

Реанимация детей с шоком должна проводиться в соответствии с положениями стандартных протоколов. Адреналин или норэдреналин являются вазоактивными агентами, предпочтительными при лечении шока, резистентного к жидкостной нагрузке, у детей; применение адреналина предпочтительно при наличии доказательств дисфункции левого желудочка. Для лечения детей с дисфункцией желудочка тяжелой степени может оказаться полезным добавление милринона. При фульминантном течении заболевания может потребоваться механическая гемодинамическая поддержка в форме проведения экстракорпоральной мембранной оксигенации [6, 9, 17].

Прогноз

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

Складывается впечатление, что дилатация КА при ДМВС в первую очередь связана с поверхностным воспалением или дисфункцией эндотелия и стойкие аневризмы КА в исходе данного синдрома, в отличие от БК, не формируются [6, 15, 16]. Вместе с тем, ЭхоКГ рекомендуется повторить как минимум через 7–14 дней и 4–6 недель после появления первых симптомов ДМВС. В случае сердечных нарушений в острой фазе заболевания проведение ЭхоКГ может быть рассмотрено через год после постановки диагноза данного синдрома. У

большинства пациентов с ДМВС функция левого желудочка очень быстро улучшается, но долгосрочные осложнения миокардита, например, фиброз или рубцевание, неизвестны, поэтому через 2–6 месяцев после установления диагноза ДМВС пациентам со значительной преходящей дисфункцией левого желудочка в острой фазе заболевания (фракция выброса левого желудочка <50 %) или стойкой дисфункцией левого желудочка может быть показана МРТ сердца, включая функциональную оценку, T1/T2-взвешенных изображения, T1-картирование и измерение внеклеточного объема, а также изображение с поздним усилением гадолинием [7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. et al. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020 Jun 6; 395(10239): 1771-1778.
2. Belhadjer Z., Méot M., Bajolle F. et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020 May 17. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.048360. Epub ahead of print.
3. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. et al. Clinical Characteristics of 58 Children With a Pediatric Inflammatory Multisystem Syndrome Temporally Associated With SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020 Jul 21;324(3):259-269.
4. Кантемирова М.Г., Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): актуальная информация и клиническое наблюдение. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): 219–229.
5. Payne A.B., Gilani Z., Godfred-Cato S. et al. Incidence of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Among US Persons Infected With SARS-CoV-2. *JAMA Netw Open*. 2021; 4(6): e2116420.
6. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19: результаты многоцентрового исследования. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (6): принято к печати.
7. Henderson L.A., Canna S.W., Friedman K.G. et al. American College of Rheumatology Clinical Guidance for Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated With SARS-CoV-2 and Hyperinflammation in Pediatric COVID-19: Version 2. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73(4): e13-e29.
8. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., и др. Клиническая, лабораторно-инструментальная характеристика, течение и терапия детского мультисистемного воспалительного синдрома, ассоциированного с COVID-19. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 73–82.
9. Новикова Ю.Ю., Овсянников Д.Ю., Абрамов Д.С., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): учебное пособие. Под ред. Д. Ю. Овсянникова, Е. Е. Петрайкиной. М.: РУДН, 2020: 62.
10. Hoepel W., Chen H.-J., Allahverdiyeva S. et al. Anti-SARS-CoV-2 IgG from severely ill COVID-19 patients promotes macrophage hyper-inflammatory responses. *bioRxiv preprint* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.07.13.190140> (дата обращения: 14.07.2020).

11. Consiglio C.R., Cotugno N., Sardh F. et al. The Immunology of Multisystem Inflammatory Syndrome in Children with COVID-19. *Cell*. 2020; 183: 968–981
12. Ahmed M., Advanib S., Moreira A. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children: A systematic review. *EClinicalMedicine*. 2020; Sep. 26: 100527. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100527.
13. Тихонович Ю.В., Ртищев А.Ю., Глазырина А.А. и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19, у пациентки 6 лет с манифестацией сахарного диабета 1-го типа диабетическим кетоацидозом. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2021; 100 (2): 295–300.
14. Зайратьянц О.В., Самсонова М.В., Михалева Л.М., и др. Патологическая анатомия COVID-19. Атлас. Под общ. ред. О.В. Зайратьянца. М.: ДЗМ, 2020: 116.
15. Каледа М.И., Никишина И.П., Федоров Е.С., Насонов Е.Л. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) у детей: уроки педиатрической ревматологии. *Научно-практическая ревматология*. 2020; 58(5): 469–479.
16. Овсянников Д.Ю., Новикова Ю.Ю., Абрамов Д.С., и др. Детский мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19): клинико-морфологические сопоставления. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2020; 99 (6): 119–126.
17. Александрович Ю.С., Алексеева Е.И., Бакрадзе М.Д., и др. Особенности клинических проявлений и лечения заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), у детей. Версия 2. *Педиатрическая фармакология*. 2020; 17 (3): 187–212.
18. Щедркина И.О., Овсянников Д.Ю., Глазырина А.А., и др. Астенический синдром у детей и подростков: выбор терапии. *Нервные болезни*. 2021; 2: 20-28.
19. Овсянников Д.Ю., Кузьменко Л.Г., Назарова Т.И., и др. Клинические и лабораторные маркеры бактериальной инфекции у детей разного возраста. *Педиатрия им. Г.Н. Сперанского*. 2019; 98 (1): 186-191.
20. Centers for Disease Control and Prevention. Emergency preparedness and response: health alert network. <https://emergency.cdc.gov/han/2020/han00432.asp> (дата обращения: 01.06.2020).
21. World Health Organization. Multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents with COVID-19. <https://www.who.int/publications-detail/multisystem-inflammatory-syndrome-in-children-and-adolescents-with-covid-19> (дата обращения: 01.06.2020).
22. McCrindle B.W., Rowley A.H., Newburger J.W. et al.; American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; and Council on Epidemiology and Prevention. Diagnosis, Treatment, and Long-Term Management of Kawasaki Disease: A Scientific Statement for Health Professionals From the American Heart Association. *Circulation*. 2017; 135(17):e927-e999.
23. Kanegaye J.T., Wilder M.S., Molkara D. et al. Recognition of a Kawasaki disease shock syndrome. *Pediatrics*. 2009 May;123(5):e783-9.
24. Ravelli A., Minoia F., Davì S. et al.; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Histiocyte Society. 2016 Classification Criteria for Macrophage Activation Syndrome Complicating Systemic Juvenile Idiopathic Arthritis: A European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative. *Arthritis Rheumatol*. 2016; 68(3): 566-76.

25. Wharton M., Chorba T.L., Vogt R.L. et al. Case definitions for public health surveillance. *MMWR Recomm Rep.* 1990;39(RR-13):1-43.
26. Defining the group A streptococcal toxic shock syndrome. Rationale and consensus definition. The Working Group on Severe Streptococcal Infections. *JAMA.* 1993; 269(3): 390-391.
27. Тамразова О.Б., Стадникова А.С., Рудикова Е.В. Поражение кожи у детей при новой коронавирусной инфекции COVID-19. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина.* 2021; 25 (1): 16–24.
28. Newburger J.W., Takahashi M., Gerber M.A. et al. Diagnosis, treatment and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association. *Circulation.* 2004; 110 (17): 2747-71.

МУЛЬТИСИСТЕМНЫЙ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ СИНДРОМ У ВЗРОСЛЫХ, АССОЦИИРОВАННЫЙ С COVID-19

Определение

Мультисистемный синдром взрослых, ассоциированный с Covid-19 (MIS-A) - редкое жизнеугрожающее иммунопатологическое осложнение новой коронавирусной инфекцией COVID-19, развивающееся у лиц старше 21 года в течение 12 недель от начала заболевания и характеризующееся развитием тяжелого поражения ≥ 1 органа или системы, за исключением органов дыхания, и наличием лабораторных признаков системного воспаления.

Первые публикации с описанием случаев системного мультивоспалительного синдрома у взрослых, перенесших новую коронавирусную инфекцию, стали появляться с лета 2020 года [1, 2].

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

Патогенез

Патофизиология MIS-A изучена недостаточно.

Известно, что острый период COVID-19 может протекать тяжело с развитием острого респираторного дистресс-синдрома, при этом триггером быстрого прогрессирования и полиорганной недостаточности является системное воспаление. Развитие MIS-C/A также характеризуется гипериммунной воспалительной реакцией и высвобождением цитокинов, имеющей определенное сходство с синдромом активации макрофагов. Также, возможно, определенную роль играет длительная экстрапульмональная персистенция вируса, который, как известно, обнаруживается во многих органах и тканях, включая сердце, печень, головной мозг, почки, желудочно-кишечный тракт. Важное значение может иметь вызванное вирусом SARS-CoV-2 повреждение эндотелия, тромботическая микроангиопатия, дисрегуляция иммунного ответа и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы [3].

Эндотелиальная дисфункция определенно является одним из основных патогенетических механизмов тяжелого течения острого периода COVID-19 [4]. Повреждение эндотелия, вызванное прямым действием вируса или развивающееся в рамках системного воспаления приводит к гиперкоагуляции, коагулопатии и тромбозам как в остром периоде коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде, в том числе при развитии MIS-A [5-8].

Особенности иммунного ответа у пациентов с MIS-A требуют дальнейших исследований. Однако очевидно, что определенную роль может играть

экстрафолликулярная активация В-лимфоцитов и агрессивная воспалительная реакция может быть ответственна за опосредованное иммунной системой повреждение тканей [9, 10]. В процессе формирования ответа на SARS-CoV-2 активируются моноциты и натуральные киллеры, продуцирующие большое количество провоспалительных цитокинов, что приводит к «цитокиновому шторму» и дисрегуляции РААС [11-14]

Также известно, что тяжесть течения и смертность при новой коронавирусной инфекции коррелирует с тяжестью лимфопении, при которой снижается число как CD4+, так и CD8+ субпопуляций Т-лимфоцитов. Причина лимфопении до конца неизвестна, возможно определенную роль играет прямое повреждающее действие вируса на Т-лимфоциты, как при MERS-CoV, или это влияние воспаления на секвестрацию Т-лимфоцитов [15-18]. Если индукция Т-клеточного иммунитета является обязательной для формирования эффективного противовирусного иммунитета, то дисрегуляция Т-клеточного ответа может вносить определенный вклад в развитие гипериммунного воспаления. [19].

По аналогии с мультисистемным воспалительным синдромом у детей, важную роль может играть нарушение интерферонового статуса с гиперпродукцией IFN-с [20]

Клиническая картина и диагностика

Основными клиническими проявлениями мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых являются персистирующая лихорадка (96%), гипотензия и другие нарушения со стороны сердечно сосудистой системы (60%), одышка (52%) и диарея (52%). Наиболее часто поражаются система крови, сердечно-сосудистая система, желудочно-кишечный тракт. Тяжелое течение мультисистемного воспалительного синдрома отмечается примерно у 50% больных, летальность составляет около 7% [21].

Что касается лабораторных данных, то в большинстве описанных к настоящему времени случаев у пациентов отмечалось повышение уровней Д-димера (91%) и лимфопения (86%). У большинства больных были повышены маркеры коагулопатии и/или воспаления (90%), такие как интерлейкин 6, ферритин, фибриноген, С-реактивный белок, натрийуретический пептид [21].

Vogel T.P. и соавт. (2021) предложены диагностические критерии MIS-A, согласно которым определенным случаем мультисистемного воспалительного синдрома у взрослых, ассоциированного с Covid-19, можно диагностировать при наличии следующих критериев: возраст от 21 года и старше, персистирующая лихорадка в течение 3 и более дней, ≥ 2 клинических признаков (поражение кожи и слизистых; поражение ЖКТ; шок, гипотензия; неврологические симптомы; миокардит и др.), лабораторные маркеры воспаления и коагулопатии (СРБ, Д-димер, фибриноген, ИЛ-6 и др.), ≥ 2 признаков активности заболевания (повышение уровней NproBNP и/или тропонина; нейтрофилия,

лимфопения и/или тромбоцитопения; изменения на ЭКГ и ЭхоКГ), подтвержденная связь с новой коронавирусной инфекцией Covid-19 [22].

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

Терапия

В настоящее время нет каких-либо четких рекомендаций по лечению MIS-A, основанных на принципах доказательной медицины. Основные терапевтические мероприятия включают применение системных глюкокортикостероидов и/или препаратов иммуноглобулинов для внутривенного введения в качестве терапии первой линии, применение генно-инженерных биологических препаратов – ингибиторов ИЛ-1, ИЛ-6 в качестве второй линии, антикоагулянтов и антиагрегантов [21].

ЛИТЕРАТУРА

1. Chau V.Q., Giustino G., Mahmood K. Cardiogenic Shock and Hyperinflammatory Syndrome in Young Males With COVID-19. *Circulation: Heart Failure* Volume 13, Issue 10, October 2020; Page e007485 <https://doi.org/10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007485>
2. Morris S.B. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection - United Kingdom and United States, March-August 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69(40):1450–1456.
3. Bامrah M.S., Schwartz N., Patel P. et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection-United Kingdom and United States, March–August 2020. *Morbidity/Mortality. Wkly. Rep.* 2020;69:1450–1456.
4. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med. Virol.* 2021;93:1320–1342. doi: 10.1002/jmv.26610.
5. Nazy I., Jevtic S.D., Moore J.C. et al. Platelet-activating immune complexes identified in critically ill COVID-19 patients suspected of heparin-induced thrombocytopenia. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1342–1347. doi: 10.1111/jth.15283.
6. Brodard J., Kremer H.J.A., Fontanam P. et al. COVID-19 patients often show high-titer non-platelet-activating anti-PF4/heparin IgG antibodies. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1294–1298. doi: 10.1111/jth.15262.
7. Kumar M.A., Krishnaswamy M., Arul J.N. Post COVID-19 sequelae: Venous thromboembolism complicated by lower GI bleed. *BMJ Case Rep.* 2021;14:e241059. doi: 10.1136/bcr-2020-241059.

8. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J. Thromb. Haemost.* 2021;19:1064–1070. doi:10.1111/jth.15267.
9. Kuri-Cervantes L/ et al. Comprehensive mapping of immune perturbations associated with severe COVID-19. *Sci Immunol* 2020;5.
10. Zhao J. et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients of novel coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis* 2020.
11. Zhou Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020: nwaa041.
12. Guo C. et al. Single-cell analysis of two severe COVID-19 patients reveals a monocyte-associated and tocilizumab-responding cytokine storm. *Nat Commun* 2020;11(1):3924.
13. Maucourant C et al. Natural killer cell immunotypes related to COVID-19 disease severity. *Sci Immunol* 2020;5(50).
14. Garvin M.R. et al. A mechanistic model and therapeutic interventions for COVID-19 involving a RAS-mediated bradykinin storm. *Elife* 2020;9.
15. Vabret N. et al. Immunology of COVID-19: current state of the science. *immunity* 2020;52(6):910–41.
16. Woodruff M., et al. Critically ill SARS-CoV-2 patients display lupus-like hallmarks of extrafollicular B cell activation. *medRxiv* 2020.
17. Chen G et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* 2020;130(5):2620–2629.
18. Gruber C.N. et al. Mapping systemic inflammation and antibody responses in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C). *Cell* 2020.
19. Zhou Y. et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* 2020: nwaa041.
20. Diorio C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and COVID-19 are distinct presentations of SARS-CoV-2. *J Clin Invest* 2020.
21. Patel P., DeCuir J., Abrams J. et al. Clinical Characteristics of Multisystem Inflammatory Syndrome in Adults. A Systematic Review. *JAMA Network Open.* 2021;4(9):e2126456. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.26456.
22. Vogel T.P., Top K.A., Karatzios C. et al. Multisystem inflammatory syndrome in children and adults (MIS-C/A): Case definition & guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data *Vaccine.* 2021 May 21; 39(22): 3037–3049. doi: 10.1016/j.vaccine.2021.01.054.

МЕДИЦИНСКАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ ПРИ LONG-COVID ИНФЕКЦИИ

После перенесенной коронавирусной инфекции разнообразные остаточные клинические симптомы, функциональные и рентгенологические изменения имеют различную выраженность и динамику и могут сохраняться в течение неопределенно долгого времени. Исследованиями показано, что 45% выписанных из больницы пациентов потребуют поддержки со стороны здравоохранения и социального обслуживания, и 4% потребуют восстановления в условиях продолжающегося стационарного лечения. Исследования предполагают, что легочный фиброз станет одним из главных осложнений в пациентах с инфекцией SARS-CoV-2 [1, 2]. Повреждение легкого, связанное с SARS-CoV-2, может привести к ухудшению альвеолярного газообмена и уменьшения легочной функции вентиляции [3]. В связи с этим системы здравоохранения должны запланировать и организовать мероприятия по подострой и хронической медицинской реабилитации пациентов, восстанавливающихся после новой коронавирусной инфекции COVID 19 (далее nCOV19). Учитывая тяжесть последствий инфекции у более чем 2% переболевших необходимо предусмотреть необходимость проведения мероприятий по медицинской реабилитации в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии [1].

Функциональные последствия nCOV19 связаны с непосредственным поражением вирусом органов и систем пациентов, последствиями развития цитокинового шторма, применения терапевтических стратегий (противовирусная терапия, глюкокортикоиды, ИВЛ, длительная мобилизация, своевременность назначения и начала восстановительных мероприятий и др.); индивидуальными особенностями реагирования организма пациентов на терапевтические воздействия, индивидуальными особенностями восстановления клеток, тканей, функций, деятельности; своевременности и адекватности проведения реабилитационных мероприятий. Данные различных исследований свидетельствуют о необходимости разработки протоколов восстановления пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию COVID 19 (nCOV19), чтобы профилактировать повторную госпитализацию и необходимость оказания постнеотложной помощи, развитие нарушений функций, значительно ограничивающих жизнедеятельность пациентов.

Комментарий: Универсальной программы медицинской реабилитации для пациентов с новой коронавирусной инфекцией предложить нельзя, [4] в том числе потому, что не существует какого-либо конкретного симптома или группы симптомов или признаков, которые бы были специфичны только для COVID-19. Программа должна строиться на основании индивидуального синдромно-патогенетического подхода, реализующего максимальное использование возможностей реабилитационных технологий в зависимости от имеющегося у пациента набора нарушений функций, ограничения жизнедеятельности, с учетом патогенеза заболевания на основании

сформулированной цели и задач медицинской реабилитации каждого конкретного пациента [4,5,6].

Рекомендовано направлять пациентов с п COVID 19 для выполнения мероприятий по медицинской реабилитации в отделения медицинской реабилитации II и III этапов согласно территориальным приказам по маршрутизации пациентов в процессе оказания помощи по медицинской реабилитации на основании рекомендаций врачей первичного звена, данных диспансерного обследования и наблюдения за пациентом^{2,3,4}.

Основные факторы, определяющие потребность в медицинской реабилитации у пациентов с COVID-19 на втором и третьем этапах реабилитации [4]:

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

Мероприятия медицинской реабилитации пациентов с перенесенной коронавирусной пневмонией следует проводить команде специалистов по медицинской реабилитации (далее - мультидисциплинарная реабилитационная команда - МДРК), состоящей из лечащего врача (врача физической и реабилитационной медицины), врача лечебной физкультуры (далее - врач ЛФК), врача физиотерапии (далее - врач ФЗТ), инструктора-методиста по лечебной физкультуре (далее - инструктора-методиста ЛФК), медицинского психолога, палатной медсестры, и других специалистов, прошедших подготовку в рамках специальных программ дополнительного профессионального образования (далее - программа ДПО), направленных на восстановление дыхательной функции бронхолёгочной системы на оптимальном для пациента уровне; максимальную активизацию диафрагмального дыхания; улучшение бронхиальной проходимости, мукоцилиарного клиренса и альвеолярной вентиляции; нормализацию вентиляционно-перфузионных отношений; нормализацию и регуляцию иммунологического статуса; восстановление толерантности к нагрузкам, психоэмоциональной стабильности, повседневной

² Порядок организации медицинской реабилитации взрослых (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н, зарегистрирован 25.09.2020 № 60039) С. 1-123.

³ Приказ министерства здравоохранения рф от 1 июля 2021 г. п 698н "об утверждении порядка направления граждан на прохождение углубленной диспансеризации, включая категории граждан, проходящих углубленную диспансеризацию в первоочередном порядке", зарегистрировано в минюсте рф 7 июля 2021 г. регистрационный п 64157

⁴ Письмо Министерства здравоохранения Российской Федерации и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 12 декабря 2019 г. NN 11-7/И/2-11779, 17033/26-2/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». URL <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73125469/>.

активности и участия [7,8,9,10,11]. Для достижения цели мультидисциплинарной реабилитационной команде потребуется объединить усилия и совместно скоординировать свои действия. Постановка цели реабилитации, ориентированной на восстановление конкретной активности повседневной жизни, при которой пациент контролирует симптомы своего заболевания является основой реабилитации [4,5,6].

Проведение реабилитационных процедур обязательно должно включать в себя тщательный контроль за состоянием пациента и наличием у него противопоказаний, особенно со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы [26].

«Стоп-сигналами» для проведения мероприятий по медицинской реабилитации на этапе лечения пациента с коронавирусной пневмонией в условиях круглосуточного отделения медицинской реабилитации являются: температура выше 38 градусов С, усиление одышки; повышение ЧСС более 50% от исходной величины или снижение ЧСС при нагрузке; $PO_2 < 90\%$ или снижение на 4 пункта во время выполнения реабилитационных мероприятий, ЧД > 25, чувство стеснения в груди, головокружение, головная боль, помутнение сознания, потливость, чувство нехватки воздуха [12].

Методами контроля эффективности медицинской реабилитации являются:

- оценка SpO_2 в покое и при физической нагрузке;
- оценка переносимости физической нагрузки по шкале Борга;
- оценка выраженности одышки по шкале MRC (одышка);
- оценка силы мышц по шкале MRC (мышцы);
- оценка интенсивности тревоги и депрессии по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS);
- оценка функциональных нарушений, трудностей в выполнении повседневных задачи степени необходимых усилий по шкалам BDI (исходный индекс одышки) и TDI (динамический индекс одышки);
- оценка качества жизни по результатам Европейского опросника качества жизни EQ-5.

2-й этап медицинской реабилитации рекомендовано организовывать преимущественно в отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации⁵ в зависимости от нарушений функции, приводящим к более значительным ограничениям жизнедеятельности.

Комментарий. *Учитывая эпидемиологию и динамику развития заражений коронавирусом, а так же статистику России по вылеченным пациентам и показанию Для выписки пациента с коронавирусной пневмонией из специализированного отделения [13], в каждом субъекте Российской Федерации для реализации мероприятий по*

⁵Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н). С. 1-84. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110>.

восстановлению функций, активности участия пациентов, а также в целях предотвращения вторичного инфицирования или распространения новой коронавирусной инфекции необходимо развернуть не менее 2100 коек 2-го этапа, или из расчета 1 койка на 70000 населения.

При этом не менее 70 % коек должны предусматривать возможность изоляции пациентов, поступивших на 2-й этап медицинской реабилитации при сохраняющейся положительной реакции на COVID-19 при выписке пациента из специализированного стационара, а также пациентов, чьи отрицательные результаты лабораторных тестов не получены, несмотря на отсутствие клинической картины COVID-19.

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

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

При госпитализации в отделение медицинской реабилитации 2-го этапа для пациентов с COVID-19 рекомендуется использовать следующие критерии:

- наличие реабилитационного потенциала (по оценке реабилитационной команды пациент может быть безопасно отлучен от ИВЛ, стабилен по витальным показателям);
- > 7 дней с момента постановки диагноза COVID-19;
- не менее 72 часов без лихорадки и жаропонижающих средств;
- стабильные показатели интервала RR по ЭКГ и SpO₂;
- отсутствие отрицательной динамики, подтвержденной инструментальными методами исследования (по данным КТ (рентгена) или УЗИ легких);
- с оценкой по шкале реабилитационной маршрутизации (ШРМ) 4-5 баллов (Приложения 3-5);
- пациенты, с оценкой по ШРМ 3-2 балла, нуждающиеся в медицинской реабилитации и подходящие по критериям для 3-го этапа, при отсутствии возможности посещать поликлинику, в том числе по социальным и эпидемическим причинам.

3-й этап медицинской реабилитации рекомендуется организовывать в отделениях медицинской реабилитации дневного стационара, амбулаторных отделениях медицинской реабилитации для пациентов с соматическими заболеваниями и состояниями медицинских организаций в соответствии с Порядком организации медицинской реабилитации⁶, а так же на дому с

⁶ Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н). С. 1-84. URL:

использованием телемедицинских технологий по направлению врачебной комиссии медицинской организации, оказывавшей помощь пациенту на 1-ом или 2-ом этапе или врачебной комиссии поликлиники, осуществляющей мероприятия по вторичной профилактике.

Комментарий. Специалисты МДРК (врач терапевт, врач ФРМ, врач по ЛФК, инструктор-методист по ЛФК или инструктор ЛФК, врач ФЭТ, мед. сестры по физиотерапии и массажу, медицинский психолог) оказывают помощь пациентам с учетом результатов лабораторной диагностики (ПЦР) в изолированных, хорошо проветриваемых помещениях, с использованием СИЗ, только индивидуально, а также с использованием телемедицинских технологии, дистанционно. Минимально необходимое количество специалистов реабилитационной команды для организации работы по медицинской реабилитации на 3-м этапе с учетом одновременной дистанционной работы с пациентами на дому - не менее одной МДРК на 15 пациентов. Все специалисты МДРК Должны пройти специальную подготовку в рамках программ ДПО по организации и технологиям индивидуальной реабилитации пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции (COVID-19).

Учитывая распространенность коронавирусной инфекции, длительное выделение РНК вируса и выраженное снижение функций организма, значительно ограничивающее активность и участие пациента с COVID, рекомендуется, на сколько возможно, проводить мероприятия по медицинской реабилитации 3 этапа дистанционно с использованием телемедицинских и информационных технологий [14,15]. Рекомендовано ограничить число процедур, для которых необходимо посещение пациентом поликлиник или стационара дневного пребывания. Рекомендуется использовать телереабилитацию как одну из основных форм проведения мероприятий по медицинской реабилитации пациентов с целью улучшения их функциональных возможностей и здоровья на всех этапах от острой фазы до домашнего наблюдения, чтобы обеспечить непрерывность реабилитационного процесса [16-19].

Рекомендуется структурировать программу реабилитационных мероприятий пациентов в домашних условиях с приоритетом на восстановление показателей дыхательной системы, толерантности к физическим нагрузкам, в режиме нарастающей нагрузки с клиническим контролем состояния [20,21].

На 3-й этап медицинской реабилитации рекомендовано направлять следующих пациентов с COVID-19.

- имеющих реабилитационный потенциал;
- ШРМ 2-3 балла;
- нуждающихся в реабилитации и подходящих по критериям для 3-го этапа и имеющих возможность безопасно получать дистанционную реабилитацию.

Пациенты, имеющие нарушение функций в следствии заболевании или состоянии центральной нервной системы, опорно-двигательного аппарата и

периферической нервной системы, сердечно-сосудистой системы в сочетании с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), должны получать медицинскую помощь по медицинской реабилитации в соответствии с более выраженными нарушениями функционирования по решению врачебной комиссии медицинской организации на основании мультидисциплинарной оценки.

Рекомендовано соблюдение всех противоэпидемических мероприятий во время оказания медицинской помощи по медицинской реабилитации пациентам на 2-ом и 3-ем этапах [22], осуществление необходимых мероприятий и использование для персонала и пациентов СИЗ в соответствии с действующими нормативными документами [13]. Для обработки помещений и палат для улучшения качества воздуха в помещениях рекомендуется применение ультрафиолетового облучения (УФО) [13].

Рекомендуется внести коррективы в региональные системы организации реабилитационной помощи для адаптации к появлению потока пациентов, перенесших COVID, чтобы обеспечить всем пациентам доступность медицинской помощи по медицинской реабилитации и персонализированный маршрут на этапы в зависимости от тяжести состояния

Рекомендуется осуществлять направление пациентов в медицинские организации посредством предварительного дистанционного консультирования для определения этапа осуществления медицинской реабилитации [22].

Для обеспечения реализации индивидуальной программы реабилитации (далее - ИПМР) в соответствии с ограничением жизнедеятельности рекомендовано использовать Шкалу реабилитационной маршрутизации (далее - ШРМ)^{7, 8}

Исследования так же показывают, что в течении длительного периода после дебюта новой коронавирусной инфекции, в том числе в период проведения реабилитационных мероприятий, у пациента могут развиваться тромбоэмболические осложнения, включая легочную эмболию, ишемические нарушения кровоснабжения миокарда, сердечная недостаточность и инсульт; воспалительные осложнения (миокардит, миозит и менингит), неврологические осложнения, такие как синдром Гийена-Барре, полиневропатия, дисфагия, афазия, anosmia, авгезия, энцефалит, паралич третьего и седьмого черепных нервов и др; [23, 24]. В этом случае пациенту необходимо оказывать

⁷ Порядок организации медицинской реабилитации взрослых (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 31 июля 2020 г. № 788н, зарегистрирован 25.09.2020 № 60039) С. 1-123.

⁸ Письмо Министерства здравоохранения РФ и Федерального фонда обязательного медицинского страхования от 12 декабря 2019 г. NN 11-7/И/2-11779, 17033/26-2/и «О методических рекомендациях по способам оплаты медицинской помощи за счет средств обязательного медицинского страхования». URL: <https://www.garant.ru/products/ipo/prime/doc/73125469//>.

медицинскую помощь в соответствии с утвержденными клиническими рекомендациями. Риск регоспитализации в специализированные отделения выше у мужчин и пациентов с коморбидными заболеваниями.

Рекомендуется для достижения наилучшего результата организовать выполнение ИПМР пациентами с новой коронавирусной инфекцией на третьем этапе медицинской реабилитации 3 раза в неделю. Два раза в неделю под наблюдением специалистов, один раз - без наблюдения.

В ИПМР следует включать как минимум 12 занятий под наблюдением специалистов. Рекомендованная длительность программ реабилитации составляет от 6 до 12 недель.

Всем пациентам, завершившим индивидуальную программу медицинской реабилитации после пневмонии в следствии COVID-19, следует рекомендовать продолжать занятия самостоятельно.

Повторный курс реабилитации следует проводить для пациентов, которые прошли курс реабилитации более 1 года назад [25].

Допуск к возобновлению физических тренировок, занятий фитнесом всем пациентам необходимо получить у врача-терапевта поликлиники или у врача спортивной медицины в соответствии с положениями Приказа №1144н 23.10.202г.

Для оценки спектра нарушений функций и ограничения жизнедеятельности, развившихся вследствие новой коронавирусной инфекции, необходимо провести разносторонне обследование пациентов. Стандартизованное обследование пациентов, перенесших инфекцию на всех этапах медицинской реабилитации должно включать, но не ограничиваться ими, следующие методы [23, 24]:

1. Оценка дыхательной функции (спирография, бодиплетизмография и определение диффузионной способности легких (DLco), оценка уровня SpO₂ крови кислородом методом пульсоксиметрии тесты на оценку переносимости гипоксии в нагрузке (Генчи, Штанге, упрощенный звуковой тест с произнесением цифр на спокойном продолжительном выдохе (чем больше счет, тем лучше показатель, но не менее 30), Серкина и Розенталя), выраженность одышки по шкале одышки MRS

2. Оценка функции миокарда (суточное мониторирование ЭКГ, эхокардиография далее - ЭхоКГ)

3. Оценка свертывающей функции крови, системного воспаления и функции печени (тромбоциты, эритроциты, цветной аоказатель, СОЭ, Д-димер, АЧТВ, МНО, АЛТ, АСТ), уровень калия и натрия крови, трансаминаз, общего белка, альбумина (при наличии возможности), С-реактивного белка, креатинина с подсчетом скорости клубочковой фильтрации по формуле СКD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

4. Общий анализ мочи и оценка суточной потери белка по показаниям

5. Оценка толерантности к нагрузке (Для оценки переносимости

физической нагрузки рекомендуется последовательно применять тест с шестиминутной ходьбой, кардиопульмональное нагрузочное тестирование (КПНТ) с газовым анализом на беговой дорожке или велоэргометре с использованием RAMP - протокола со ступенчато нарастающей нагрузкой от 10 до 30 ватт/мин с предварительным расчетом прироста мощности с учетом возраста, роста, веса и пола тестируемого, сопутствующих заболеваний и противопоказаний.

Комментарии. Тесты с дозированной физической нагрузкой или тесты на сердечно-легочную физическую нагрузку (СЛФН) считаются золотым стандартом в процессе респираторной реабилитации, поскольку они позволяют одновременно оценивать объективные (сердечно-легочные реакции, объем легких, сатурацию кислорода, АД, ЧСС и т.д.) и субъективные переменные (интенсивность одышки, ощущения дискомфорта в ногах).

К основным диагностическим показателям относятся: пиковое потребление кислорода (VO_2 peak) и пиковая продукция углекислого газа (VCO_2 peak), частота респираторного обмена ($RER - VCO_2/VO_2$), дыхательный объем (VT), минутная вентиляция (VE), частота сердечных сокращений (HR), кислородный пульс (VO_2/HR), Дыхательные эквиваленты кислорода и углекислого газа (EQO_2 и $EQCO_2$), аэробно-анаэробные пороги (дыхательные и лактатные), хронотропно-метаболический индекс (CMI), SpO_2 , вентиляционно-перфузионное отношение (VD/VT) и др.

Проведение CPET (cardiopulmonary exercise test) показано у пациентов с ограниченной переносимостью физической нагрузки, когда причины данного ограничения не были достаточно выяснены после тщательного исследования дыхательной системы или центральной гемодинамики в покое. Причинами ограничения переносимости физической нагрузки и одышки могут быть ишемия миокарда, периферические сосудистые заболевания, бронхиальная астма, ХОБЛ, интерстициальные заболевания легких, ожирение, малоподвижный образ жизни, психогенная одышка, заболевания опорно-двигательного аппарата.

6. Оценка силы мышц (шкала комитета медицинских исследований MRS, мануального мышечного теста, изокинетического мышечного теста и измерения диапазона движений суставов.)

7. Оценка баланса (шкала Берга)

8. Оценка дисфагии (трехлотковый тест с продуктами разной густоты)

9. Когнитивные способности (MMSI, MOCA)

10. Оценка депрессии (шкала Бека, Гамильтона)

11. Оценка мобильности (индекс мобильности Ривермид)

12. Уровень повседневной активности (шкала Бартель, ШРМ)

13. Рекомендуется оценивать психоэмоциональный статус (тест САН, тест Спилбергера)

Комментарий. Основой реабилитации на втором и третьем этапах реабилитации должна быть концепция контроля (управления) симптомов заболевания и своего состояния самим пациентом. Пациента следует обучить пониманию своего состояния, умению отличить симптомы одышки, связанные с тревогой от симптомов, связанных со снижением сатурации кислорода в крови. Пациент должен научиться регулировать физическую нагрузку, уровень активности повседневной жизни и своё эмоциональное состояние.

При необходимости пациент должен быть проконсультирован профильными специалистами (невролог, кардиолог, пульмонолог, ревматолог) [23].

Для формулировки реабилитационного диагноза и обоснованного формирования индивидуальной программы медицинской реабилитации должна быть использована международная классификация функционирования (МКФ) [13].

Следует использовать следующие домены МКФ: 260 Проприоцептивная функция; b280 Ощущение боли; b440 Функция дыхания; b445 Функция дыхательных мышц;

b450 Дополнительные дыхательные функции; b455 Функция толерантности к физической нагрузке; b710 Функции подвижности сустава; b730 Функции мышечной силы; b740 Функции мышечной выносливости; b760 Контроль произвольных двигательных функций s410; d4103 Изменение позы тела при положении сидя; d4100 Изменение позы тела при положении лежа; d415 Поддержание положения тела; d420 Перемещение тела; d450 Ходьба; d4600 Передвижение в пределах жилища.

Результаты обследования должны быть использованы для формулирования реабилитационного диагноза, цели реабилитации, для планирования индивидуальной программы медицинской реабилитации (ИПМР) и оценки безопасности планируемых реабилитационных мероприятий.

При построении программы реабилитации следует учитывать противопоказания к отдельным технологиям, их возможное взаимодействие, а также избегать полипрагмазии [26-28].

Оперативным методом контроля эффективности и безопасности реабилитационных процедур является показатель SpO_2 , который оценивается до начала, в процессе и после завершения каждого занятия. После занятий уровень SpO_2 может снижаться, но не более чем на 4% от исходного значения и возвращаться к исходной величине в течение 5 минут. В период занятий желательно поддерживать уровень SpO_2 выше 93% (лучше не ниже 95%), а при сопутствующих хронических заболеваниях легких в диапазоне 90-92% [29,30]. При снижении SpO_2 менее 90% (у больных с ХОБЛ и другими хроническими заболеваниями легких менее 88%) следует выполнять дыхательные и физические упражнения в условиях оксигенотерапии или респираторной поддержки. Чем выше уровень SpO_2 в конце занятия, тем они эффективнее.

Переносимость физической тренировки оценивается по модифицированной шкале Борга (10-балльная шкала, Borg CR10, Category Ratio scale) или оригинальной шкале Борга (20-балльная шкала, Borg RPE, Ratings of Perceived Exertion).

При реабилитации в условиях дома (на III этапе) больным рекомендуется вести дневник самоконтроля с регистрацией ЧСС, АД, уровня SpO_2 , глюкозы крови (при наличии СД посредством глюкометра).

Некоторые лекарства (противовирусные препараты), применяемые для лечения COVID-19, вызывают удлинение интервала QT, нарушение проводимости и развитие желудочковой тахикардии по типу пируэт. В группах больных с сопутствующими ССЗ любого возраста, у мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет без ССЗ важно осуществлять мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) как в покое, так и в период физической тренировки (проводиться дистанционный контроль ЭКГ) для исключения развития ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и контроля кардиотоксичности (оценка интервала QT (QTc)) [31].

Индивидуальная программа медицинской реабилитации должна учитывать все меры первичной и вторичной индивидуальной профилактики тромбозов и тромбоэмболий, регресса клинической симптоматики пневмонии, проявлений нарушения функций сердца, головного мозга, почек и др.

На втором и третьем этапах медицинской реабилитации необходимо оценить способность пациентов передвигаться безопасно самостоятельно. У пациентов может быть высокий риск падения, связанный с низкой толерантностью к физической нагрузке, общей слабостью и астенией, снижением силы из-за нейропатии или миопатии, страха падения, нарушения координации и атаксии. Скрининг падения проводится с использованием шкалы оценки риска падений Морзе или шкалы Хендрика.

По результатам исследования в ИПМР включаются стандартизированные мероприятия по профилактике риска падения пациента.

В отделении медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 реабилитационные мероприятия должны быть направлены на продолжение улучшения вентиляции легких, газообмена, дренажной функции бронхов, улучшению крово- и лимфообращения в пораженной доле/ях легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах в ней, профилактику возникновения ателектазов, спаечного процесса, повышение эластичности легочной ткани, восстановление адекватного метаболизма организма в соответствии с уровнем ежедневной активности, повышение общей выносливости пациентов, коррекцию мышечной слабости, преодолению стресса, беспокойства, депрессии, нормализацию сна, а так же продолжение проведения мероприятий вторичной профилактики.

Все реабилитационные мероприятия представлены следующими функционально ориентированными группами мероприятий, сочетание которых формирует индивидуальную персонифицированную программу медицинской реабилитации: респираторная реабилитация, кардиореабилитация, мышечно-скелетная реабилитация, нейро-когнитивная реабилитация, психологическая реабилитация, метаболическая реабилитация, образовательные мероприятия.

Специалисты МДРК подбирают для пациента, пережившего критическую фазу болезни, адекватную дыхательную и физическую нагрузку, составляют план

его мобилизации и социализации. Это способствует возвращению пациенту уровня преморбидной социальной активности, возможность возвращения к профессиональной деятельности.

Респираторная реабилитация.

Наиболее перспективными для респираторной реабилитации являются первые два месяца после острого периода коронавирусной инфекции - это период терапевтического окна [32].

Все пациенты с осложнениями SARS-CoV-2 почти всегда характеризуются дыхательными проблемами различной степени, поэтому, сердечно-легочный протокол восстановления должен быть включен в программы медицинской реабилитации всех пациентов, перенесших инфекцию [33,34].

Показания, противопоказания и порядок назначения процедур респираторной реабилитации подробно изложены в клинических и методических рекомендациях Российского научного медицинского общества терапевтов [26,28].

Традиционно респираторная реабилитация включает в себя различные терапевтические положения (фасилитирующие дыхание, дренажные положения); дыхательные упражнения (статические, динамические, локализованные, звуковые, дренажные, специальные (Бутейко, Стрельниковой и др.); дыхание с помощью специальных аппаратов, изменяющих поток воздуха

	<p>облегчающих аэрацию определенных долей легких) Дренажные и лечебные положения Массаж грудной клетки Применение устройств для осцилляторной вибрации Применение индивидуальных ингаляторов Электростимуляция диафрагмы Нормоксическая баротерапия</p>	
Улучшение дренажной функции бронхов	<p>Активные дыхательные техники (дыхание через сомкнутые губы, прерывистое дыхание, хаффинг, тренировка экспираторных мышц, изменение скорости дыхания, дренажное дыхание, звуковая гимнастика), в т. ч. с постоянным или прерывистым давлением на выдохе Тренажеры иницирующие вдох; терапия с положительным сопротивлением (давлением) на выдохе (PEP-терапия, Positive Expiratory Pressure): основные устройства для откашливания - флаттер, акапелла (они не тренируют экспираторные мышцы); дыхательные тренажеры для тренировки экспираторных мышц. Дренажные и лечебные положения Вибрационно-перкуSSIONная терапия Ингаляции муколитика использование индивидуального компрессорного ингалятора СМТ-терапия Ультразвуковая терапия Галотерапия</p>	<p>врач ФРМ инструктор-методист ЛФК медсестра по физиотерапии</p>
Профилактика возникновения ателектазов, спаечного процесса	<p>Мотивирующие вдох спирометры Активные дыхательные техники Мануальная мобилизация грудной клетки Аэроионотерапия Электрофорез Ультразвуковая терапия Индуктотермия</p>	<p>врач ФРМ инструктор-методист ЛФК медсестра по физиотерапии</p>
Улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле/ях легкого, ускорение процессов рассасывания зон отека и/или уплотнения легочной ткани при воспалительных и иных процессах в ней	<p>Активные дыхательные техники Мануальная мобилизация грудной клетки Нормоксическая баротерапия Инфракрасное лазерное излучение Озонотерапия Аэроионотерапия Электромагнитное поле сверхвысокой частоты Низкочастотная магнитотерапия Индуктотермия</p>	<p>врач ФРМ инструктор-методист ЛФК медсестра по физиотерапии сотрудники отделения ГБО</p>
Увеличение подвижности грудной клетки	<p>Упражнения на растяжение (гибкость) Активные динамические упражнения для плечевого пояса и верхних конечностей</p>	<p>врач ФРМ инструктор-методист ЛФК</p>

Повышение общей физической выносливости пациентов	Аэробные циклические нагрузки Интервальная тренировка	врач ФРМ инструктор-методист ЛФК
Коррекция мышечной слабости	Мобилизация Силовые тренировки для мышц туловища, верхних и нижних конечностей Электронейростимуляция Электромиостимуляция Функциональная электростимуляция мышц	врач ФРМ инструктор-методист ЛФК
Коррекция боли	Высокочастотная импульсная магнитотерапия	врач ФРМ/ врач ФЗТ медсестра по физиотерапии
Преодоление стресса, беспокойства или депрессии	Психологическая/нейропсихологическая коррекция	Психолог/нейропсихолог
Способность передвигаться самостоятельно-увеличение мобильности	Режим дня Мобилизация Тренировка ходьбы по разным поверхностям Эргореабилитация	врач ФРМ (врач ЛФК), инструктор-методист ЛФК психолог

На основании КТ и УЗ исследований определяется локализация патологического очага и степень распространенности поражения легких. В зависимости от этих данных подбирается комплекс дыхательных упражнений, включающих специальные дыхательные упражнения, которые направлены на улучшение крово- и лимфообращения в пораженной доле легкого, улучшение дренажной функции пораженного легкого, ускорение процессов рассасывания воспалительных очагов в легочной ткани, а также на улучшение вентиляции здорового легкого. Зная место локализации очага, можно придать определенное положение грудной клетке, для более продуктивного выполнения упражнений.

Лечебная гимнастика при Covid-19 в случае преимущественного поражения легких обычно начинают в исходном положении (ИП) лежа на спине, с упражнений для мелких и средних мышечных групп (пальцы, кисти, стопы), в сочетании со статическими и динамическими дыхательными упражнениями. В последующем исходное положение подбирается с учетом функционального состояния пациента.

Упражнения выполняются в медленном темпе, постепенно увеличивают глубину вдоха и выдоха, не используют упражнения с форсированным и напряженным вдохом или выдохом, стараются избегать задержки как на вдохе, так и на выдохе. Во время процедуры пациенту предлагается откашляться в салфетку, которую после процедуры утилизируют. При возникновении боли, головокружения или иной негативной реакции у пациента делается пауза до устранения этих явлений.

Любая процедура ЛГ должна состоять из вводной, основной и заключительной части. Соотношение специальных дыхательных упражнений и упражнений для тренировки мышц конечностей 1:1. В последующем оно может меняться на 1:2; 1:3; 1:4.

Переносимость комплекса физической тренировки оценивается по модифицированной шкале Борга (10-балльная шкала, Borg CR10, Category Ratio scale) или оригинальной шкале Борга (20-балльная шкала, Borg RPE, Ratings of Perceived Exertion), а выраженность одышки по шкале одышки MRS . Необходимо строго контролировать безопасность физических занятий/тренировок с обязательным контролем SpO₂, ЧДД, АД, ЧСС. При реабилитации в условиях дома пациентам рекомендуется вести дневник самоконтроля с регистрацией ЧСС, АД, уровня SpO₂, глюкозы крови (при наличии сахарного диабета посредством глюкометра).

Комплексы лечебной дыхательной гимнастики III этапа не следует проводить при оценке по модифицированной шкале Борга 4 и более баллов.

С целью улучшения аэрации легких, эластичности легочной ткани и бронхов рекомендуется использование статического, динамического дыхания, элементов контролируемого полного дыхания йогов (пранайама), Цигун-терапии в сочетании с упражнениями на растяжение основных и вспомогательных дыхательных мышц [35].

Рекомендуется в комплекс реабилитационных мероприятий включать мобилизацию грудной клетки и ребер методами мануальной терапии, остеопатии, миофасциальный релиз дыхательных мышц, коррекцию мышечных триггеров дыхательной мускулатуры [36].

Комментарий. В качестве метода воздействия на диафрагму применяются техники мягкого миофасциального релиза. Миофасциальные техники рекомендуется выполнять с мягким давлением и продолжительно, пальпируя фасциальное ограничение, а затем оказывая давление непосредственно на кожу в направлении ограничения, пока не будет достигнут тканевой барьер с целью восстановления оптимальной длины диафрагмы [37].

С целью усиления отхождения мокроты улучшения функциональных и объемных показателей легких улучшения газообмена рекомендуется применять аппаратную вибрационно-перкусионную терапию A.Nicoloni et al. и R.Gloeck et al. [40,41]

Для улучшения вентиляции и отхождения мокроты рекомендуется применение ингаляции муколитика с использованием индивидуального компрессорного ингалятора, дренажных положений и дренажных дыхательных упражнениях с удлинённым форсированным выдохом в зависимости от тяжести состояния пациента и локализации процесса. Оправдано использование oPEP-терапии и ИПВЛ [26-28].

Пациентам рекомендуется выполнять дыхательные упражнения с постоянным или прерывистым положительным давлением на выдохе [40] в том числе с использованием PEP и oPEP-тренажеров. При сохранении дыхательной

недостаточности по показаниям необходимо использовать CPAP- или BiPAP-терапию [41].

МВС (мотивирующие вдох спирометры) «поточкового типа» (CliniFlo, Portex, Tri-Flo) уместно назначать у пациентов с ослабленным дыхательным драйвом и склонных к редкой ЧДД (рестриктивный тип дыхательной недостаточности с нормокапническим рисунком дыхания). МВС «объемного типа» (Coach, Voldyne) эффективен у пациентов с обструктивными нарушениями вентиляции, когда требуется контроль за дыхательным объемом, дыхательной частотой, минутным объемом дыхания [28].

Пациентам, которые получают долговременную не инвазивную вентиляцию легких по месту жительства по поводу хронической дыхательной недостаточности, должна быть предоставлена возможность заниматься с дополнительной кислородной поддержкой во время занятий лечебной физкультурой, если это приемлемо для пациента.

Не следует проводить долговременную не инвазивную вентиляцию по месту жительства с единственной целью улучшения результатов во время легочной реабилитации [49].

Рекомендуется проведение нормоксической баротерапии с целью насыщения тканей кислородом, увеличения органного кровотока, улучшения тканевого дыхания и уменьшения альвеолярной гипоксии с учетом противопоказаний к методу [42].

Комментарии. ГБО способствует снижению выработки и высвобождения провоспалительных цитокинов нейтрофилами и моноцитами, увеличивает продукцию FGF и синтез коллагена, уменьшает интерлейкин-1 (IL-1), интерлейкин-6 (IL-6) и фактор некроза опухоли альфа (TNF альфа) [44]. Гиперкий кислород приводит к увеличению оксигенации легких. Ранняя дополнительная ГБО может остановить ухудшение состояния пациента, когда кислородное дыхание в масках не может предотвратить снижение SpO₂ [44, 57].

с целью улучшения бронхиального клиренса, увлажнения слизистой бронхов рекомендовано применение индивидуально дозированной аэроионотерапии.

С целью улучшения микроциркуляции легочной ткани, противовоспалительного действия, восстановления ткани легкого рекомендуется применение на область локтевых сгибов (кубитальных вен), в области середины грудины, зон Кренига, межлопаточной области паравертебрально и на зону проекции воспалительного очага инфракрасного лазерного излучения с длиной волны 0,89-1,2 мкм (непрерывное - мощностью 40-60 мВт и импульсное - мощностью 3-5 Вт), частотой 50-80 Гц, по 1-2 мин. на одну зону, продолжительностью процедуры 10-12 мин., ежедневно, на курс 8-10 процедур [45-47].

Комментарий. Инфракрасное лазерное излучение назначают с 15 дня от начала этиотропной терапии на область кубитальных вен, с 25 дня на проекцию зон Кренига при состоянии средней и легкой степени тяжести пациента при отсутствии

противопоказаний и осложнений. Инфракрасное лазерное излучение проникает в ткани на глубину до 5–6 см, улучшает микроциркуляцию, уменьшает сосудистую проницаемость, подавляет патогенную микрофлору. Лазерный излучатель устанавливают на область проекции патологического очага. Кроме зоны очага поражения во время процедуры облучению подвергают 2–3 поля (экспозиция - по 4 минуты на каждое). 1-е поле-область проекции инфильтрата в межреберном промежутке; 2 – 7-е поля - паравертебральные зоны (3 слева и 3 справа) на уровне ThIV-ThVIII; 8–9-е поля - область надплечий (поля Кренига), зоны воздействия чередуют. На курс-10–15 ежедневных воздействий [48].

С целью увлажнения слизистой бронхов, улучшения мукоцилиарного клиренса рекомендовано проведение аэрозольтерапии (ингаляционная терапия с физиологическим раствором, 2% раствором натрия гидрокарбоната и другими лекарственными средствами, в зависимости от симптомов) [44]; вирицидного, иммунокорректирующего, противовоспалительного действия [49,50] - аэроионотерапии или озонотерапии в виде ингаляции (питья); противовоспалительного действия ЭМП СВЧ - электромагнитного поля сверхвысокой частоты (ДМВ, СМВ); противовоспалительного, противоотечного, репаративно-регенеративного действия; улучшения микроциркуляции, ускорения сроков рассасывания инфильтративных изменений [51,52] - низкочастотной магнитотерапии; противоболевого действия - высокочастотной импульсной магнитотерапии; спазмолитического действия, уменьшения бронхиальной обструкции, активации дренажной функции, стимуляции кашлевых рецепторов, расположенных в области бифуркации трахеи, поперечнополосатых, гладких и дыхательных мышц, улучшения эвакуации мокроты - СМТ-терапии (лечение синусоидальными модулированными токами); противовоспалительного, десенсибилизирующего, спазмолитического, дефиброзирующего действия, воздействия на гладкую мускулатуру бронхов, способствуя отхождению мокроты - ультразвуковой терапии; противовоспалительного, бронходрирующего, десенсибилизирующего, иммунокорректирующего действия, противомикробного действия [53] – галотерапии.

Кардиореабилитация

COVID-19 связан с такими осложнениями как аритмии и повреждения миокарда [54,55,56]. Развитие осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы имеет под собой многофакторную основу. Это и воздействие вируса, гипоксия, нарушение регуляции ACE2-рецепторов, гипотония, токсичность противовирусной терапии [55,56]. Наиболее серьезные осложнения наблюдались при тяжелом течении инфекции, которое требовало вентиляционной поддержки. Более высокие риски развития ССЗ осложнений и смертности были идентифицированы у пациентов мужского пола, преклонного возраста, имеющих другие сопутствующие заболевания включая гипертонию, сахарный диабет, цереброваскулярные болезни [56].

Исследование нарушения функции сердечно-сосудистой системы должно быть проведено всем пациентам независимо от тяжести течения инфекции [33]

и включать в себя ЭКГ, суточный мониторинг ЭКГ, ЭХОКГ, нагрузочное тестирование.

Программы кардиологической реабилитации для пациентов, перенесших COVID-19, должны быть составлены с учетом индивидуальных особенностей их сердечных осложнений и выявленных функциональных нарушений [33].

Всем пациентам с COVID-19 при выявлении нарушений толерантности к нагрузкам необходимо проводить специальную тренировку для ее восстановления. Аэробные циклические тренировки, направленные на восстановление выносливости, назначаются на основании проведенного на 2 этапе или в условиях дневного стационара или поликлиники нагрузочного тестирования. Инструмент для проведения нагрузочного тестирования выбирается в зависимости от функциональных возможностей пациента.

Комментарий. Пациенты со стабильным течением сердечно-сосудистого заболевания и низким риском осложнений согласно критериям стратификации риска реабилитации пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation могут начинать с тренировок, сопровождающихся непрерывным мониторингом ЭКГ, с переходом на прерывистый контроль электрокардиограммы, а затем на неконтролируемые тренировки после 6–12 сеансов или раньше, если МДРК сочтет это целесообразным [59].

Пациенты с установленным сердечно-сосудистым заболеванием и умеренным или высоким риском сердечных осложнений должны начинать с непрерывного мониторинга ЭКГ во время тренировок с постепенным переходом на прерывистый контроль электрокардиограммы или неконтролируемые тренировки после 12 сеансов или по мере необходимости, которая определяется мультидисциплинарной командой. При решении вопроса об уменьшении или отказе от ЭКГ контроля тренировок пациент должен понимать свой уровень физической активности, который является для него безопасным [59].

Для восстановления толерантности к физической нагрузке важно использовать циклические динамические физические упражнения, выполняемые в аэробной зоне энергообеспечения в интервале интенсивности от низкой до умеренной. Умеренная физическая активность способствует снижению смертности, повышению иммунитета, адекватного ответа на вакцинацию. Чрезмерная физическая активность и гипокинезия блокируют активность иммунокомпетентных клеток [60]. Пациенты с COVID-19, которые имеют тяжелую ангину, боли в теле, одышку, общую усталость, боль в груди, кашель или лихорадку должны избежать выполнения нагрузки мощностью более 3 METs в течении до 2-3 недель после исчезновения указанных симптомов.

Можно рассмотреть возможность занятия аэробной нагрузкой в исходном положении сидя, например, NuStep или упражнения на велотренажере в положении лежа или полулежа. Идеальная частота таких занятий для восстановления толерантности к физической нагрузке и физического качества выносливости составляет от 4 до 6 дней в неделю. Для прогрессивной тренировки предпочтительнее немного увеличивать нагрузку каждый день, чем постоянно использовать одну и ту же. Увеличение нагрузки должно быть обосновано адекватными физиологическими реакциями пациента на физические нагрузки [33].

Важно предупредить пациента об усложняющейся программе тренировок, чтобы он был согласен и готов на увеличение нагрузки. На втором этапе реабилитации для усложнения программ тренировки толерантности к нагрузке можно использовать

тренировки со ступенькой (степпером), ходьбу по лестнице, дозированную ходьбу и велотренажеры.

При выполнении всех упражнений, связанных с ходьбой по лестнице, должны учитывать состояние коленных и тазобедренных суставов, а также массу тела пациента [33].

Непрерывная и прерывистая программы тренировок на выносливость (аэробных циклических нагрузок) на III этапе медицинской реабилитации при COVID-19 (ходьба, степ-тренировка, велотренировка, тредмил-тренировка)

№ пп	Непрерывная нагрузка	Переменная нагрузка
Регулярность	3–4 дня в неделю	3–4 дня в неделю
Режим нагрузки	Постоянный	Режимы подходов: 30 секунд нагрузки, 30 секунд отдыха 20 секунд нагрузки, 40 секунд отдыха
Интенсивность	Исходно начать с 60-70% от пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 минут, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении велоэргометрической пробы (ВЭМ)	Исходно начать с 80-100% от пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 минут, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении велоэргометрической пробы (ВЭМ)
Длительность	Исходно начать с 10-15 минут на время первых 3-4 подходов	Исходно начать с 10-15 минут на время первых 3-4 подходов
Индивидуальное восприятие нагрузки	Попытаться достигнуть уровня в 4-6 баллов по 10-балльной шкале Борга	Попытаться достигнуть уровня в 4-6 баллов по 10-балльной шкале Борга
Увеличение нагрузки	Увеличить тренировочную нагрузку на 5-10% по мере переносимости	Увеличить тренировочную нагрузку на 5-10% по мере переносимости
	Поэтапно попытаться добиться увеличения до 80-90% от пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 минут, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении велоэргометрической пробы (ВЭМ)	Поэтапно попытаться добиться увеличения на 150% от исходных максимальных пороговой мощности последней ступени нагрузки, которую выполнил пациент в течение 3 минут, или показателя ЧСС на ее максимуме при выполнении велоэргометрической пробы (ВЭМ)
	Поэтапно увеличить длительность тренировки до 30-40 мин	Поэтапно увеличить длительность тренировки до 45-60 мин (с учётом времени отдыха)

Высота ступени лестницы, рассчитанная в соответствии с массой тела (кг) и функциональным классом, для больного с ИБС (Аронов Д.М., 1988 г.)

ФК больного	Вес, кг																
	60	64	66	68	70	72- 73	74- 75	76- 77	78	80- 83	84	88	90	92	94	96	98
	-	-	-	-	-				-	83	-	-	-	-	-	-	-
	63	65	67	69	71				79		87	89	91	93	95	97	101
Высота ступени лестницы, см																	
I ФК	28	19	18	18	17	24	23	22	22	21	20	19	19	18	18	18	17
II ФК	20	19	18	18	17	17	16	16	15	15	14	14	13	13	13	12	12
III ФК	8	7	7	7	7	7	7	6	6	6	6	6	5	5	5	5	5

Примечание: ФК – функциональный класс.

Дозированная ходьба предпочтительный и безопасный метод физической тренировки, при хорошей переносимости постепенное увеличение ее продолжительности - каждые 3-5 дней, например, на 1 минуту. Оптимальный темп дозированной ходьбы для каждого больного рассчитывается по формуле Аронова Д.М. [31]:

$$TX = 0,042 * M + 0,15 * ЧСС + 65,5,$$

где *TX* – искомый темп ходьбы (шагов в 1 мин.), *M* – максимальная нагрузка при ВЭМ-пробе в кгм/мин (нагрузку в Вт умножаем на 6), *ЧСС* - ЧСС на максимальной нагрузке при велоэргометрической пробе.

Максимально допустимый темп тренировочной ходьбы для больного ориентировочно составит: +10 шагов в минуту к величине, вычисленной по формуле Аронова Д.М.

Велотренировки на велотренажере с темпом вращения педалей до 60 оборотов в мин., но при тяжелой или среднетяжелой формах заболевания темп вращения педалей на старте произвольный с постепенным увеличением до 40 оборотов и далее на более поздних этапах реабилитации - до 60 оборотов. У больных, перенесших COVID-19 в тяжелой или среднетяжелой формах, при сопутствующих ССЗ или поствирусной СН и/или миокардите, у ослабленных больных велотренировки лучше начинать с нулевой мощности, а в дальнейшем рекомендовать больному самостоятельно выбирать режим всех параметров велотренировки (мощности нагрузки, скорости педалирования, продолжительности и интервала отдыха).[31]

Чтобы исключить кислородную десатурацию как причину одышки при

выполнении аэробных упражнений, пациентам с пониженной насыщенностью кислородом следует давать дополнительный кислород (как правило, если показатель SpO₂ <90%).

Дополнительный кислород не следует использовать регулярно для всех пациентов, проходящих реабилитацию при легочной патологии. Дополнительный кислород во время выполнения мероприятий ИПМР следует предлагать только тем, кто долгое время находится на ИВЛ или тем, у кого имеются клинические показания. Если пациентам прописан дополнительный кислород, но они отказываются использовать его во время тренировок, следует это четко указать в медицинской документации.

Рекомендуется организовать мониторинг сатурации кислорода у пациентов в покое, в том числе в ночное время, а по мере улучшения его состояния - при физической нагрузке (6-ти минутный тест-ходьба, СЛФН).

Некоторые лекарства (противовирусные препараты), применяемые для лечения COVID-19, вызывают удлинение интервала QT, нарушение проводимости и развитие желудочковой тахикардии по типу пируэт. В группах больных с сопутствующими ССЗ любого возраста, у мужчин старше 55 лет и женщин старше 65 лет без ССЗ важно осуществлять мониторинг электрокардиограммы (ЭКГ) как в покое, так и в период физической тренировки (проводиться дистанционный контроль ЭКГ) для исключения развития ишемии миокарда, нарушений ритма сердца и контроля кардиотоксичности (оценка интервала QT (QTc)) [31].

Аэробные нагрузки продолжительностью 20-30 минут должны производиться 3 раза в неделю на протяжении 8-12 недель. Интенсивность и вид аэробной тренировки (с постоянной нагрузкой или интервальная тренировка) должна подбираться индивидуально с учетом состояния пациента и его физических возможностей. Пациенты должны быть обучены контролю эффективности и безопасности физических нагрузок, знать «стоп-сигналы» [61].

У большинства пациентов со снижением функционирования предпочтительной является интервальная тренировка и должна включать 3-4 периода чередования 2-3 минут высокоинтенсивных упражнений [62,63,64,65].

Для пациентов, прошедших тестирование и обучение в условиях отделений кардиореабилитации на 3 этапе, проведение средне- и высокоинтенсивных интервальных тренировок в домашних условиях (при уверенности в их безопасности и при использовании контролирующих устройств: пульсометров или фитнес-браслетов) возможно только при обеспечении непрерывного мониторинга.

Пациенты, возвращающиеся к спорту высокого уровня или занятиям фитнес-тренировками после подтвержденного миокардита, требуют 3-6 месячного периода полного отдыха. Период отдыха зависит от тяжести перенесенного заболевания, продолжительности болезни, функции левого желудочка сердца по данным суточного мониторинга ЭКГ, функции почек .

наблюдения за состоянием сердца необходимо проводить не реже 1 раза в полгода в течении 2-х лет после перенесенной инфекции[33]. Следует принимать во внимание, что пациенты с различной степенью ожирения восстанавливаются медленнее на 42% [66].

Пациенты с бессимптомным течением инфекции должны продолжить тренировки в режиме, используемом до заболевания.

Типы реакции больных с ССЗ и COVID-19 на физические нагрузки в тренировочном режиме
(Аронов Д.М., Бубнова М.Г., 2020)

Показатель	Реакция		
	Физиологическая	Промежуточная	Патологическая
Клинические данные			
Утомление	Умеренное или выраженное, но быстро проходящее	Выраженное, проходящее в течение 5 мин.	Выраженное, длительно сохраняющееся.
Боль в области сердца	Нет	Нерегулярная, легко купируется (без нитроглицерина)	Боль снимается только нитроглицерином
Одышка	Нет	Незначительная, быстро проходит (3-5 мин)	Выраженная, длительно сохраняется
ЧДД	В пределах, рекомендуемых при физических тренировках, но ≤ 6 в минуту	Кратковременное (до 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (на ≥ 6 в мин.)	Длительное (более 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (на ≥ 6 в мин.)
АД	В пределах, рекомендуемых при физических тренировках (повышение САД на ≤ 20 мм рт.ст. и ДАД на ≤ 10 мм рт.ст. или снижение АД на ≤ 10 мм рт.ст. при сохранении уровня САД >90 мм рт.ст.)	Кратковременное (5 мин) превышение рекомендуемых пределов (САД на ≥ 20 мм ст.рт и ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. или снижение АД на ≥ 10 мм рт.ст., но при сохранении уровня САД >90 мм рт.ст) с периодом восстановления 5 -10 мин.	Длительное (более 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (повышение САД на ≥ 20 мм ст.рт и ДАД на ≥ 10 мм рт.ст. или снижение АД на ≥ 10 мм рт.ст.) с увеличением периода восстановления более 10 мин. или САД < 90 мм рт.ст.
ЧСС (пульс)	В пределах, рекомендуемых при физических тренировках (повышение на ≤ 20 уд/мин., при тяжелой форме COVID-19 - на ≤ 12 уд/мин)	Кратковременное (5 мин) превышение рекомендуемых пределов (повышение на ≥ 20 уд/мин., при тяжелой форме COVID-19 - на ≥ 12 уд/мин) с периодом восстановления 5 -10 мин.	Длительное (более 5 мин) превышение рекомендуемых пределов (повышение на ≥ 20 уд/мин., при тяжелой форме COVID-19 - на ≥ 12 уд/мин) с увеличением периода восстановления более 10 мин. или урежение ЧСС

SpO ₂	≥93% или снижение на ≤4% с периодом восстановления до 5 мин.	≥90% или кратковременное снижение на > 4% с период восстановления 5- 10 мин.	< 90% или длительное (более 5 мин) снижение на > 4% с с увеличением периода восстановления более 10 мин.
Электрокардиографические данные			
Смещение Сегмента ST	Не более 0,5 мм	Ишемическое, до 1 мм с восстановлением через 3- 5 мин.	Ишемическое, более 2 мм с восстановлением через 5 мин. и более
Аритмии	Нет	Единичные (4:40) экстрасистолы	Выраженные, пароксизмальные
Нарушение проводимости	Нет	Нарушение внутрижелудоч- ковой проводимости с шириной QRS не более 0,12 сек	Блокада ветвей пучка Гиса, атриовентрикулярная блокада

Мышечно-скелетная реабилитация

Длительная госпитализация, использование ИВЛ и пропозиции, длительная гиподинамия из-за астении, противовирусная терапия и применение высоких доз глюкокортикоидов, полинейропатия и миопатия приводят к дистрофии и атрофии мышц, системному воспалению мышечной и соединительной ткани, развитию гетеротопической оссификации, боли. Особенно ярко проявляются нарушения функции мышц у пациентов с вовлечением в патологический процесс нервной системы, печени, почек. Дозозависимым осложнением применения глюкокортикоидов является развитие остеонекроза [33,67]. Согласно Стенфордскому консенсусу пациенты, перенесшие SARS-CoV-2, могут иметь высокий риск скелетно-мышечных нарушений, таких как sarcopenia, dynapenia, нарушение синтеза белка мышц, кахексия и хрупкость котной ткани [33,68].

Все пациенты, перенесшие SARS-CoV-2 должны быть обследованы мультидисциплинарной командой для определения степени нарушения двигательной функции и мобильности [33].

Рекомендуется проведение упражнений, развивающих силу и силовую выносливость ведущих мышечных групп, направленных на восстановление основных двигательных навыков и активности, характерных для пациента до заболевания.

Для увеличения мышечной силы рекомендуются использовать тренировки с отягощениями, в которых используются относительно большие веса (60-70% от максимального веса, продемонстрированного в одной попытке (1 ПМ) и небольшое количество повторений (8-15 повторений), которые следует выполнять несколько раз в день (от двух до четырех подходов, с интенсивностью от 50% до 85% от максимума) 2-3 раза в неделю. Рекомендовано сочетать прогрессирующее мышечное сопротивление и аэробную нагрузку во время

занятий лечебной физкультурой.

Для увеличения выносливости мышц конечностей и устойчивости к мышечной усталости рекомендованы тренировки с меньшим весом (45-65% от 1 ПМ), но с большим количеством повторений (15-25 повторений).

Комментарии. Учитывая, что мышечная дисфункция конечностей у пациентов имеет разный характер, по-разному проявляясь мышечной слабостью, снижением выносливости или повышенной утомляемостью, необходимо индивидуально составлять план тренировок для каждого пациента. Для объективной оценки этих показателей могут использоваться тесты с продолжительной нагрузкой (удержание заданной позы или положения конечности до отказа от нагрузки, активные движения конечностей с заданной амплитудой и темпом, также до отказа от нагрузки). Результаты тестирования могут учитываться по времени в секундах или по числу движений.

Пациентам рекомендовано, продолжать эффективную тренировку с отягощениями после окончания занятий под наблюдением. Специалисты МДРК - врач ЛФК и медицинский психолог должны убедиться, что пациенты могут и хотят продолжать заниматься лечебной гимнастикой самостоятельно. Рекомендуется формировать мотивацию пациентов на продолжение самостоятельных занятий и формирование здорового образа жизни. Важно стимулировать пациентов, чтобы у них была физическая нагрузка пять раз в неделю в течение 30 минут.

Пациентам, которые по каким-то причинам не могут или не хотят проходить активную программу реабилитации, при наличии признаков слабости четырехглавой мышцы и ягодичных мышц может быть предложена NMES (нервно-мышечная электростимуляция) [69].

Оптимальные параметры программы активных тренировок с преодолением сопротивления (тренировка силы) на III этапе медицинской реабилитации

Нагрузка	80-100% от повторения с максимальным весом	70-85% от повторения с максимальным весом	30-80% от повторения с максимальным весом
Объём работы	1-3 подхода из 1-8 повторений	3 подхода из 12 повторений	1-3 подхода из 20-30 повторений
Периоды отдыха	2-3 минуты	1-2 минуты	1 минута
Регулярность	4-6 дней в неделю	2-4 дня в неделю (1-2 отдыха в неделю)	2-4 дня в неделю
Увеличение нагрузки	На 2-10%	Начинающие: увеличение максимального веса на 60-70%	
Ожидаемые улучшения		Увеличение мышечной выносливости и способности переносить физ. нагрузку	Увеличение мышечной выносливости и способности переносить физ. нагрузку

Рекомендовано включение в программы упражнений на поддержание баланса и координации в различных исходных положениях для восстановления постуральной функции [70,71].

Метаболическая реабилитация

Ограничение подвижности, катаболические изменения, особенно в скелетных мышцах, а также снижение потребления пищи, которые могут дополнительно усугубляться у пожилых людей, приводят к мальнутриции [72-74]. Кроме того, воспаление и развитие сепсиса могут способствовать усилению всех вышеперечисленных изменений в присутствии инфекции SARS-CoV-2. Оценка пищевого статуса и грамотная его коррекция являются эффективными инструментами для снижения частоты осложнений и улучшения клинических исходов при различных условиях, включая полиморбидность и пожилой возраст, госпитализацию и пребывание в отделении интенсивной терапии, мероприятия карантина и последующие выраженные ограничения по самообслуживанию [70-71].

Пациенты с риском неблагоприятных исходов и более высокой смертности после заражения SARS-COV-2 (пожилые и полиморбидные пациенты) должны оцениваться на предмет мальнутриции с помощью критериев MUST (Malnutrition Universal Screening Tool) или NRS-2002. (Nutritional risk screening). Поскольку недостаточность питания определяется не только низкой массой тела, но и неспособностью сохранить здоровый состав тела и скелетно-мышечную массу, лица с ожирением должны оцениваться в соответствии с теми же критериями [75].

Рекомендуется потреблять 20-30 ккал/кг/сут в зависимости от тяжести заболевания (в соответствии с рекомендациями ESPEN - 27-30 ккал/кг/сут для пациентов в тяжелом состоянии или имеющих сопутствующие заболевания).

Суточная потребность в белке находится в диапазоне от 1,2 до 2,0 г/кг. Мышечная атрофия может развиваться у тяжелых пациентов вследствие увеличения катаболизма белка. В свою очередь, увеличение потребления белка может снизить показатели смертности [17-18]. Рекомендовано обеспечение пациентов пищевыми продуктами, характеризующимися высокой энергетической плотностью, высоким содержанием белка и высокой биодоступностью нутриентов [76].

Потребности в жирах и углеводах соответствуют потребностям в энергии, учитывая процентное соотношение энергии от жиров и углеводов 30:70 (пациенты без дыхательной недостаточности) и 50:50 (пациенты с респираторной поддержкой).

При неэффективности энтеральной нутритивной поддержки/питания рекомендуется своевременно рассмотреть возможность организации зондового или парентерального питания/докармливания пациента.

Нейро-Психологическая реабилитация

Физические и социальные последствия SARS-COV-2, такие как тяжесть течения заболевания, используемая терапия, карантин, минимальный контакт с семьей и друзьями увеличивают страх, напряжение и беспокойство. В совокупности с другими симптомами эта ситуация может привести к когнитивным расстройствам, связанным с уровнем сознания, принятием решения, решением повседневных проблем, памятью, вниманием, умственной работоспособностью, развитием чувства вины, «клеймлением», нарушением сна, развитием зависимости и изменением эмоционального контроля [77, 78]. При хроническом течении инфекции у 5-44% пациентов и 57% среднего медицинского персонала наблюдалось развитие посттравматических симптомов напряжения и посттравматических стрессовых расстройств. Применение глюкокортикоидов способствовало развитию психических расстройств [79,80].

Рекомендуется проведение индивидуальных мероприятий по психологической коррекции и психотерапии пациентов, семьи и близких пациента в том числе в дистанционной форме для профилактики развития пост стрессовых расстройств, депрессии, патологических зависимостей и психосоматических нарушений [81,82,83].

Для выявления когнитивной дисфункции и ее коррекции с помощью медикаментов или методов когнитивного тренинга может быть проведена консультация нейропсихолога.

Комментарий. *Необходимо учесть, что пожилые пациенты с деменцией, болеющие коронавирусной инфекцией склонны к делирию [British Geriatrics Society] [83].*

Всем пациентам, а главное – пациентам с деменцией, изолированным от родственников или привычных ухаживающих лиц, необходимо предоставлять возможность дистанционного общения с привычным им окружением.

Серьезное внимание уделяется стратегиям преодоления стресса, возникшего у пациента в связи с заболеванием. Высокую эффективность показали мероприятия, включающие познавательную поведенческую терапию, познавательную терапию Десенсибилизации и переработка движением глаз (ДПДГ) [33].

С целью улучшения настроения пациентов, суточных ритмов и качества сна могут быть назначены гипнотики, антидепрессанты, транквилизаторы и бензодиазепины. В некоторых случаях, по показаниям, необходимо рекомендовать консультацию психиатра [63].

Все пациенты с COVID-19 должны быть оценены для определения потребности в эрготерапии. Эрготерапия должна быть предоставлена всем пациентам, кто в ней нуждается [15,84].

Комментарий. *Необходимо проводить эргореабилитацию, в частности, оценку основных видов повседневной жизни (самообслуживание и*

бытовая жизнь), оценку способности пациентов выполнять привычные действия, восстановление или адаптацию пострадавших видов деятельности [81]. Необходимо как можно более рано обучить пациентов самостоятельному выполнению рекомендаций по реабилитации, связанных с самообслуживанием и движением [63]. Необходимо обучение и включение семьи в помощь, везде, где это возможно и безопасно, при этом возможно дистанционное обучение навыкам самообслуживания [63]. Следует проводить эрготерапевтические вмешательства дистанционно, в случаях, если контактное вмешательство опасно или невозможно [85].

Образовательные мероприятия для пациентов с последствиями COVID-19

Учитывая, что SARS-COV-2 является новым заболеванием и специалисты и пациенты накапливают данные о развитии и последствиях заболевания, мероприятия по разъяснению причин, механизмов повреждения организма и возможностей профилактики и реабилитации должны стать обязательной частью реабилитационных программ постковидной реабилитации. Пациенты должны получить информацию об индивидуальных условиях и стратегиях восстановительных мероприятий [33].

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker-Davies R.M, O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation, Br J Sports Med, 2020 Aug;54(16):949-959.doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.Epub 2020 May 31. PMID: **32475821**PMCID: PMC7418628 DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
2. Brouwers M.C., Kerkvliet K., Spithoff K. et al. The agree reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines. BMJ 2016;**352**:i1152.
3. Lau H.M.-C., Lee E.W.-C., Wong C.N.-C. et al. The impact of severe acute respiratory syndrome on the physical profile and quality of life. Arch Phys Med Rehabil 2005;**86**:113440.
4. Wade D.T. Rehabilitation After COVID-19: An Evidence-Based Approach // Clin Med (Lond) . 2020 Jul;20(4):359-365. doi: 10.7861/clinmed.2020-0353. Epub 2020 Jun 9. (DOI: 10.7861/clinmed.2020-0353)
5. Иванова Г.Е., Шмонин А.А., Мальцева М.Н. и др. Реабилитационная помощь в период эпидемии новой коронавирусной инфекции covid-19 на первом, втором и третьем этапах медицинской реабилитации Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 2. С. 98-117.
6. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (covid-19) Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. 2020. Т. 2. № 2. С. 140-189.
7. Порядок организации медицинской реабилитации (утв. приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 29 декабря 2012 г. № 1705н). С. 1-84. URL: <https://www.rosminzdrav.ru/documents/9110>.
8. Yang X., Yu Y., Xu J. et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [published correction appears in Lancet Respir Med. 2020 Apr;8(4): e26]. Lancet Respir Med. 2020;8(5):475-

481. doi:10.1016/S2213-2600(20)30079-5

9. Levy J., Léotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Ann Phys Rehabil Med.* 2020; S1877-0657(20)30077-4. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.002

10. Thomas P., Baldwin C., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations. *J Physiother.* 2020; 66(2):73-82. doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011

11. Мальцева М.Н., Шмонин А.А., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Помощь пациентам, имеющим поведенческие и психологические проблемы, получающим лечение от коронавирусной инфекции (сovid-2019) в условиях пандемии // Вестник восстановительной медицины. 2020. № 3 (97). С. 105-109.

12. Tingbo L., Hongliu C., Yu C. et al. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 2020. 60 p. Available at: http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/03/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf (accessed 11.05.2020).

13. "Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Версия 6 (28.04.2020)» (утв. Минздравом России). С. 1-18. URL: https://static-1.rosminzdrav.ru/system/attachments/attaches/000/050/122/original/28042020_%D0%9CR_COVID-19_v6.pdf

14. Grabowski D.C., Joynt Maddox KE. Postacute Care Preparedness for COVID-19: Thinking Ahead [published online ahead of print, 2020 Mar 25]. *JAMA.* 2020;10.1001/jama.2020.4686. doi:10.1001/jama.2020.4686

15. Salawu A., Green A., Crooks M.G. et al. A Proposal for Multidisciplinary Tele-Rehabilitation in the Assessment and Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *International journal of environmental research and public health*, 17(13), 4890. <https://doi.org/10.3390/ijerph17134890>

16. Formigo-Couceiro J., Juan-García F.J., & Alonso-Bidegain, M. Crisis de la enfermedad por coronavirus 2019. El reto para dar el paso definitivo a la telerrehabilitación [Coronavirus disease 2019 crisis. The challenge to take the final step to telerehabilitation]. *Rehabilitacion*, 54(4), 234–235. <https://doi.org/10.1016/j.rh.2020.05.001>

17. Crane S.J., Ganes, R., Post J.A., & Jacobson N. A. Telemedicine Consultations and Follow-up of Patients With COVID-19. *Mayo Clinic proceedings*, 95(9S), S33–S34. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.06.051>

18. Mukaino M., Tatemoto T., Kumazawa N. et al. An Affordable, User-friendly Telerehabilitation System Assembled Using Existing Technologies for Individuals Isolated With COVID-19: Development and Feasibility Study. *JMIR rehabilitation and assistive technologies*, 7(2), e24960. <https://doi.org/10.2196/24960>

19. Rosen K., Patel M., Lawrence C. & Mooney B. (2020). Delivering Telerehabilitation to COVID-19 Inpatients: A Retrospective Chart Review Suggests It Is a Viable Option. *HSS journal : the musculoskeletal journal of Hospital for Special Surgery*, 16(Suppl 1), 1–7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1007/s11420-020-09774-4>

20. Ambrosino N., Fracchia C. The role of tele-medicine in patients with respiratory diseases. *Expert Rev Respir Med.* 2017;11(11):893-900. doi:10.1080/17476348.2017.1383898

21. Donner C.F., Raskin J., ZuWallack R. et al. Incorporating telemedicine into the integrated care of the COPD patient a summary of an interdisciplinary workshop held in Stresa, Italy, 7-8 September 2017. *Respir Med.* 2018; 143:91-102. doi: 10.1016/j.rmed.2018.09.003

22. Fuke F., Amatya B. Medical Rehabilitation in Pandemics: Towards a New Perspective. *J Rehabil Med.* 2020; 52(4): jrm00043. Published 2020 Apr 14. doi: 10.2340/16501977-2676

23. Rehabilitation and COVID-19: the Cochrane Rehabilitation 2020 rapid living systematic

review Eur J Phys Rehabil Med, 2020 Oct;56(5):642-651.doi: 10.23736/S1973-9087.20.06501-6.Epub 2020 Jul 24.

24. Clinical management of COVID-19 patients: living guidance, 25 January 2021

25. Поляев Б. А. Практическое руководство по детским болезням. Т. 10. Восстановительное лечение в педиатрии [Электронный ресурс] / Б. А. Поляев, О. А. Лайшева. - М.: Медпрактика-М, 2008. - 492 с. - Режим доступа: <https://www.books-up.ru/ru/book/prakticheskoe-rukovodstvo-po-detskim-boleznyam-t-10-voosstanovitelnoe-lechenie-v-pediatrii-3647681/>

26. Малявин А.Г., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Губернаторова Е.Е., Уварова О.В. Медицинская реабилитация больных, перенесших COVID-19 инфекцию. Методические рекомендации. Терапия. 2020; 5 (приложение): 1—48. Doi: <https://dx.doi.org/10.18565/therapy.2020.5suppl.1-48>

27. Малявин А.Г. Епифанов В. А., Глазкова И. И. Реабилитация при заболеваниях органов дыхания // «ГЭОТАР-Медиа» 2010 г. - 352 с.

28. Малявин А.Г., Мартынов А.И., Адашева Т.В., Бабак С.Л., Горбунова М.В., Рассулова М.А. Физиотерапия и кислородотерапия пациентов с дыхательными расстройствами и нарушением мукоцилиарного клиренса Клинические рекомендации. Терапия, 2019, 5. Приложение: 101-152

29. Авдеев С.Н., Царева Н.А., Мерзоева З.М., др. Практические рекомендации по кислородотерапии и респираторной поддержке пациентов с COVID-19 на дореанимационном этапе. Пульмонология. 2020; 30 (2): 151–63 [Avdeev SN, Tsareva NA, Merzhoeva ZM, et al. Practical guidelines for oxygen therapy and respiratory support for patients with COVID-19 in the pre-life support. Russian Pulmonology. 2020; 30 (2): 151–63 (in Russian)]. DOI: 10.18093/0869-0189-2020-30-2-151-163.

30. Liang T. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. The First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine. 2020;1–60. https://esge.org/documents/Handbook_of_COVID-19_Prevention_and_Treatment.pdf.

31. Новая коронавирусная инфекционная болезнь covid-19: особенности комплексной кардиологической и респираторной реабилитации Бубнова М.Г., Шляхто Е.В., Аронов Д.М., Белевский А.С., Герасименко М.Ю., Глезер М.Г., Гордеев М.Н., Драпкина О.М., Иванова Г.Е., Иоселиани Д.Г., Карамнова Н.С., Космачева Е.Д., Кулешов А.В., Кукшина А.А., Лядов К.В., Лямина Н.П., Мещерякова Н.Н., Макарова М.Р., Никитюк Д.Б., Пасечник И.Н. и др. CardioСоматика. 2021. Т. 12. № 2. С. 64-101.

32. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary Rehabilitation Post-Acute Care for Covid-19 (PACER). Available at: https://youtu.be/XjY_7O3Qpd8 (accessed 11.05.2020).

33. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation, Br J Sports Med, 2020 Aug;54(16):949-959.doi: 10.1136/bjsports-2020-102596.Epub 2020 May 31. PMID: **32475821**PMCID: PMC7418628 DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596

34. Tansey C.M., Louie M., Loeb M. et al. One-Year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. Arch Intern Med 2007;**167**:131220.doi:10.1001/archinte.167.12.1312pmid:http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17592106

35. Ватутин Н.Т. Смирнова А.С., Тарадин Г.Г., Гасендич Е.С. Лечебная реабилитация в комплексном лечении пациентов с хронической обструктивной болезнью легких: место глубокого йоговского дыхания. Вестник восстановительной медицины. 2016; (2): 62-65.

36. Yao S., Hassani J., Gagne M. et al. Osteopathic manipulative treatment as a useful adjunctive tool for pneumonia. / J Vis Exp. 2014 May 6;(87):50687. doi: 10.3791/50687

37. Bordoni B., Zanier E. Understanding Fibroblasts in Order to Comprehend the Osteopathic Treatment of the Fascia. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2015;2015:860934. doi:10.1155/2015/860934
38. Nicolini A., Cardini F., Landucci N. et al. Effectiveness of treatment with high-frequency chest wall oscillation in patients with bronchiectasis. *BMC Pulm. Med.* 2013; 13 (1): 21. DOI: 10.1186/1471-2466-13-21.
39. Gloeck R., Heinzeimann I., Baeuerle S. et al. Effects of whole body vibration in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Respir. Med.* 2012; 106 (1): 75–83. DOI: 10.1016/j.rmed.2011.10.021.
40. Tingbo L., Hongliu C., Yu C. et al. Handbook of COVID-19 Prevention and Treatment. 2020. 60 p. Available at: http://education.almazovcentre.ru/wp-content/uploads/2020/03/Spravochnik_po_profilaktike_i_lecheniju_COVID_19.pdf (accessed 11.05.2020).
41. Бабак С.Л., Горбунова М.В., Малявин А.Г. Алгоритм кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких у пациентов с COVID-19. *Терапия.* 2020.5. 117-124
42. Conti P., Ronconi G., Caraffa A. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by COVID19: anti-inflammatory strategies. *Biol Regul Homeost Agents.* 2020 14;34(2)].
43. Zhong X.L., Tao X.L., Tang Y.C. et al. Effect of hyperbaric oxygen therapy to treat hypoxia in Severe novel coronavirus pneumonia patients: First case report. *Chin J Nauti and Hyperb Med.* 2020,27 (2020-02-24).<http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182641.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-6906.2020.0001.].
44. Ehrmann S., Luyt C.E. Optimizing aerosol delivery of antibiotics in ventilated patients. *Current Opinion in Infectious Diseases.* 2020: 33(2): 197-204. DOI: 10.1097/QCO.0000000000000633.
45. Кондрахина Е.Н. Влияние излучения гелий-неонового лазера на клиническое течение и гемореологические показатели у пациентов острой пневмонией. Автореф. дис. канд мед. наук. Москва. 1992. С. 28.
46. Оленская Т.Л., Николаева А.Г., Соболева Л.В. Реабилитация в пульмонологии. Учебно-методическое пособие. Витебск. 2016. С. 90-104.
47. Бурдули Н.М., Аксенова И.З., Крифариди А.С. Микроциркуляторные нарушения при хронической обструктивной болезни легких и внутривенное лазерное облучение крови как метод патогенетической коррекции. *Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация.* 2017; 19 (268): с. 1-9.
48. Бубнова М.Г., Аронов Д.М. Обеспечение физической активности граждан, имеющих ограничения в состоянии здоровья: методические рекомендации / Под ред. С.А. Бойцова. *Кардиосоматика.* 2016:1:5-50.
49. Fernández-Cuadros M. E.r, Albaladejo-Florín M., Peña-Lora D. et al. Ozone (O3) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Comp Clin Med.* 2020 Jul 7 : 1–9. doi: 10.1007/s42399-020-00328-7],
50. Cattel F., Giordano S., Bertiond C. et al. Ozone therapy in COVID-19: A narrative review. *Virus Res.* 2021 Jan 2; 291: 198207 Published online 2020 Oct 25 doi: 10.1016/j.virusres.2020.198207
51. Бодрова Р.А., Кучумова Т.В., Закамырдина А.Д., Юнусов Э.Р., Фадеев Г.Ю. Эффективность низкочастотной магнитотерапии у пациентов, перенесших пневмонию, вызванную COVID-19. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры.* 2020;23(6):11–16. <https://doi.org/10.17116/kurort20209706111>
52. Пономаренко Г.Н., Ковлен Д.В. Физическая и реабилитационная медицина.

Клинические рекомендации, основанные на доказательствах: 3-е изд-е, перераб., доп. // Г.Н. Пономаренко, Д.В. Ковлен/ ред акад.А.Н.Разумов. - М.: Наука, 2020 – 000 с. - ISBN 978-5-02-040770-1

53. Mallett S., Allen A.J., Graziadio S. et al. At what times during infection is SARS-CoV-2 detectable and no longer detectable using RT-PCR-based tests? A systematic review of individual participant data. *BMC Med* 18, 346 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01810-8>

54. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:10038.doi:10.1111/jce.14479 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270559>

55. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., et al. Potential effects of coronaviruses on the cardiovascular system: a review. *JAMA Cardiol* 2020. doi:doi:10.1001/jamacardio.2020.1286. [Epub ahead of print: 27 Mar2020].pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32219363>

56. Wang D., Hu B., Hu C. et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA* 2020;323:1061.doi:10.1001/jama.2020.1585pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32031570>

57. The Outcomes of Hyperbaric Oxygen Therapy to severe and critically ill patients with COVID-19 pneumonia. Ruiyong Chen, Xiaoling Zhong, Yanchao Tang, Yi Liang, Bujun Li, Xiaolan Tao, Changbo Liao

58. Bartlo P., Bauer N. Pulmonary Rehabilitation Post-Acute Care for Covid-19 (PACER). Available at: https://youtu.be/XjY_7O3Qpd8 (accessed 11.05.2020).

59. American College of Sports Medicine, s guidelines for exercise testing and prescription. Tenth edition. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer Health, 2018. 651 p

60. Zhu W. Should, and how can, exercise be done during a coronavirus outbreak? an interview with Dr. Jeffrey A. woods. *J Sport Health Sci* 2020;9:105–7.doi:10.1016/j.jshs.2020.01.005

61. Kochi A.N., Tagliari A.P., Forleo G.B. et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2020;31:10038.doi:10.1111/jce.14479 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32270559>

62. Levy J., Léotard A., Lawrence C. et al. A model for a ventilator-weaning and early rehabilitation unit to deal with post-ICU impairments with severe COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020; S1877-0657(20)30077-4. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.002

63. Simpson R., Robinson L. Rehabilitation following critical illness in people with COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 10]. *Am J Phys Med Rehabil*. 2020;10.1097/PHM.0000000000001443. doi:10.1097/PHM.0000000000001443

64. Yang F., Liu N., Hu J.Y. et al. Pulmonary rehabilitation guidelines in the principle of 4S for patients infected with 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*. 2020 Mar 12; 43 (3): 180-182. doi: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.03.007.

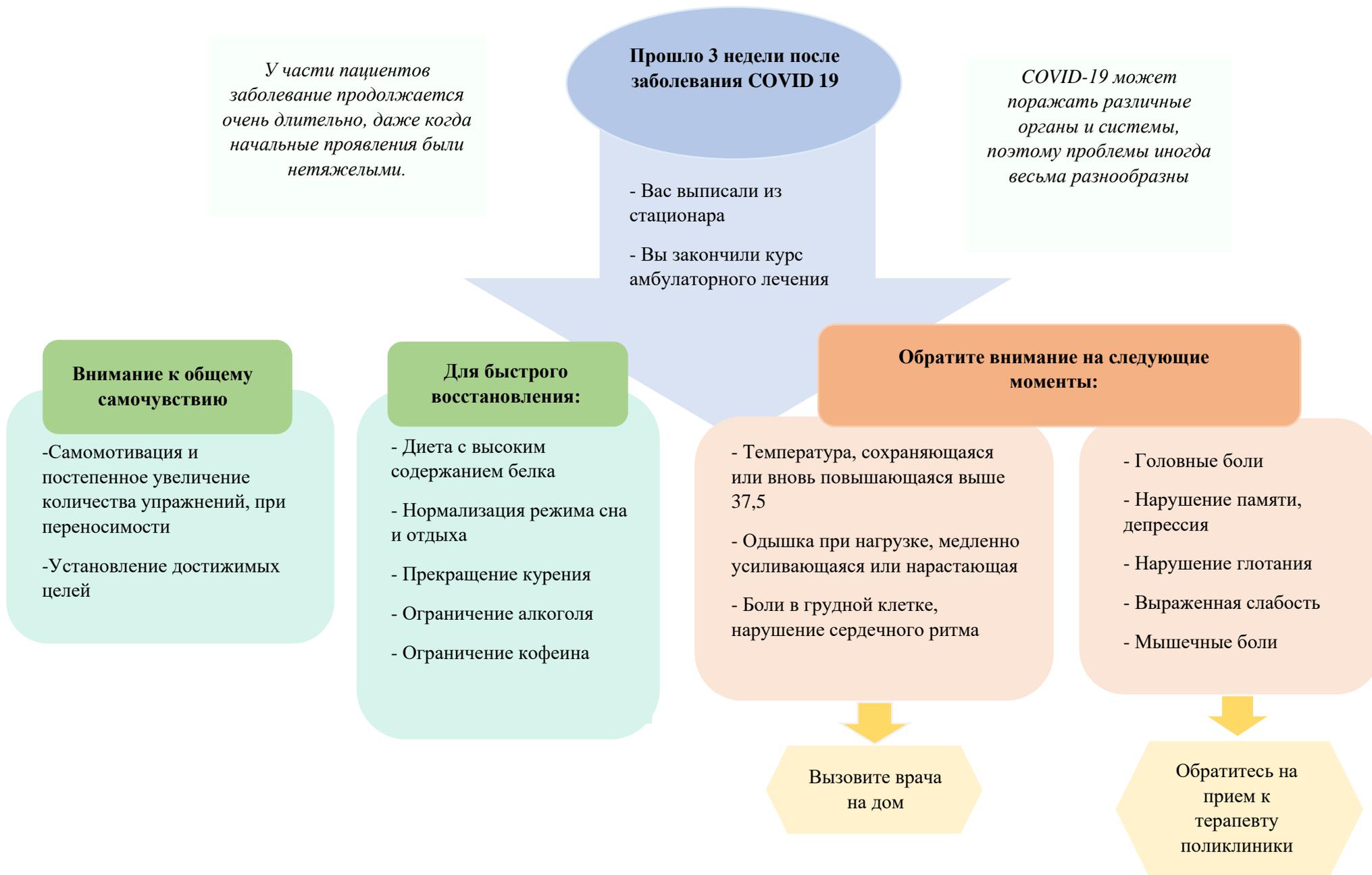
65. Carda S., Invernizzi M., Bavikatte G. et al. The role of physical and rehabilitation medicine in the COVID-19 pandemic: the clinician's view [published online ahead of print, 2020 Apr 18]. *Ann Phys Rehabil Med*. 2020; S1877-0657(20)30076-2. doi: 10.1016/j.rehab.2020.04.001

66. Maier H.E., Lopez R., Sanchez N. et al. Obesity increases the duration of influenza A virus shedding in adults, 2018:1537–6613.

67. World Health Organisation Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19), 2020. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>

68. Johnston C.L., Maxwell L.J., Alison J.A. Pulmonary rehabilitation in Australia: a national survey. *Physiotherapy* 2011;97:284–90. doi:10.1016/j.physio.2010.12.001 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22051584>
69. Johnston C.L., Maxwell L.J., Alison J.A. Pulmonary rehabilitation in Australia: a national survey. *Physiotherapy* 2011;97:284–90.
70. Huang C., Wang Y., Li X. et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020;395:497–506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31986264>
71. Denehy L., Elliott D. Strategies for post ICU rehabilitation. *Curr Opin Crit Care* 2012;18:5038. doi:10.1097/MCC.0b013e328357f064 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22914429>
72. Gomes F., Schuetz P., Bounoure L. et al. ESPEN guideline on nutritional support for polymorbid internal medicine patients. *Clin Nutr* 2018;37:336e53.
73. Volkert D., Beck A.M., Cederholm T. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition and hydration in geriatrics. *Clin Nutr* 2019;38:10e47.
74. Singer P., Blaser A.R., Berger M.M. et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48e79.
75. Cederholm T., Barazzoni R., Austin P. et al. ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clin Nutr* 2017;36:49e64.
76. Caccialanza R., Laviano A., Lobascio F. et al. Early nutritional supplementation in non-critically ill patients hospitalized for the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): Rationale and feasibility of a shared pragmatic protocol, *Nutrition*, Volume 74, 2020, 110835, ISSN 0899-9007, <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110835>.
77. Dalal H.M., Doherty P., Taylor R.S. Cardiac rehabilitation. *BMJ*. 2015;351:h5000. doi:10.1136/bmj.h5000 pmid:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26419744>
78. Gardner P.J., Moallem P. Psychological impact on SARS survivors: critical review of the English language literature. *Canadian Psychology/Psychologie canadienne* 2015;56:123–35. doi:10.1037/a0037973
79. World Health Organisation Report of the WHO-China joint mission on coronavirus disease 2019 (COVID-19), 2020. Available: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/who-china-joint-mission-on-covid-19-final-report.pdf>
80. NICE Post traumatic stress disorder, 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng116>
81. Brugliera L., Spina A., Castellazzi P. et al. Rehabilitation of COVID-19 patients. *J Rehabil Med*. 2020; 52 (4): jrm00046. Published 2020 Apr 15. doi:10.2340/16501977-2678
82. Ahmed M.Z., Ahmed O., Aibao Z. et al. Epidemic of COVID-19 in China and associated Psychological Problems. *Asian J Psychiatr*. 2020 Apr 14; 51:102092. doi: 10.1016/j.ajp.2020.102092.
83. British Geriatrics Society. COVID-19: Dementia and cognitive impairment. URL: <https://www.bgs.org.uk/resources/covid-19-dementia-and-cognitive-impairment>
84. Esquinas A.M., Egbert Pravinkumar S., Scala R. et al. Noninvasive mechanical ventilation in high-risk pulmonary infections: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2014; 23 (134):427-438. doi:10.1183/09059180.00009413
85. The Canadian Association of Occupational Therapists (CAOT) Telehealth Guidelines 2020 Occupational Therapy Australia (OTA). URL: <https://www.caot.ca/site/pt/COVID-19?nav=sidebar>

АЛГОРИТМЫ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ НА РАЗНЫХ ЭТАПАХ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ И МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ САМОИДЕНТИФИКАЦИЯ «ПРОДЛЕННОГО COVID-19» (памятка для пациента)



**СПИСОК ЛАБОРАТОРНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ ПРОДЛЕННОГО COVID-19
И ПОСТКОВИДНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРАТЕГИИ МАРШРУТИЗАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ
(ОПЦИОНАЛЬНО)**

<i>Исследования</i>	Усталость	Артралгия	Миалгия	Боль в груди	Кашель	Одышка	Аносмия	Головная боль	Расстройство пищеварения	Дизгевзия
Общий анализ крови с лейкоцитарной формулой	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
СРБ/СОЭ/ферритин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Д-димер	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Na/K	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
АЛАТ, АСАТ, билирубин, ГГТП	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Мочевина, креатинин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ТТГ, Т3, Т4	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Общий белок, альбумин	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Амилаза				+					+	
Найтрийуретические пептиды				+		+				
Тропонины, КФК, КфК МВ, ЛДГ			+	+		+				
Кортизол	+									
Ревматоидный фактор/ANA, ANCA		+	+							
АТ к трансаминазам									+	

**СПИСОК КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, НЕОБХОДИМЫХ ДЛЯ ВЕРИФИКАЦИИ
ПРОДЛЕННОГО COVID-19 И ПОСТКОВИДНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ, ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ СТРАТЕГИИ
МАРШРУТИЗАЦИИ И ЛЕЧЕНИЯ (ОПЦИОНАЛЬНО)**

<i>Исследования</i>	Усталость	Артралгия	Миалгия	Боль в груди	Кашель	Одышка	Аносмия	Головная боль	Расстройство пищеварения	Дизгевзия
Контроль витальных функций (ЧСС, пульс, ЧДД, АД, температура тела)	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Сатурация	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
ЭКГ	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Рентген ОГК	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Спирометрия	+			+	+	+				
РКТ ОГК/ РКТА ОГК				+		+				
Фундоскопия								+		
УЗИ суставов		+								
УЗИ ОБП									+	
Кал на скрытую кровь									+	
Эндоскопия ЖКТ									+	
УЗДС вен н/конечностей		+	+	+		+				

МАРШРУТИЗАЦИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19 С РЕЦИДИВОМ РЕСПИРАТОРНЫХ ЖАЛОБ



**ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ СТАЦИОНАРНОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПОСЛЕ COVID-19 С ЖАЛОБАМИ
КАРДИОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

Декомпенсация ранее имевшегося заболевания сердечно – сосудистой системы или манифестация заболевания сердечно – сосудистой системы или:

Показатель	Возможный порог/референсные значения
<i>Лабораторные показатели</i>	
Д-димер	> 1000 нг/мл (в норме <500 нг/мл)
Удлинение протромбинового времени	На 3 сек и более
Число тромбоцитов	< 100 x10 ⁹ /л
Фибриноген	>4 г/л
<i>Инструментальные методы диагностики</i>	
Электрокардиографические или данные ХМ ЭКГ	Пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий;
	Пароксизмы наджелудочковой желудочковой тахикардии;
	Брадиаритмии (СА и АВ блокады) в сочетании с клиническими проявлениями (синкопальные состояния)
	Ишемические изменения в сочетании с клиническими проявлениями и изменениями уровня маркеров некроза
Эхо КГ	Снижение фракции выброса левого желудочка в сравнении с данными до перенесенного COVID 19 в сочетании с клиническими проявлениями сердечной недостаточности;
	Снижение фракции выброса левого желудочка менее 50 % при первичном Эхо КГ в сочетании с клиническими проявлениями сердечной недостаточности;
	Дисфункция правого желудочка, повышение уровня АД в легочной артерии выше 30 мм рт.ст.
Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки	Наличие выпота/фибрина в полости перикарда с расхождением листков перикарда более 10 мм, с признаками коллабироваия правых отделов сердца
	Наличие жидкости в полости перикарда в сочетании с клиническими проявлениями и признаками сдавления полостей сердца на Эхо КГ
	Признаки тромбоэмболии легочной артерии в сочетании с данными Эхо КГ (повышение СДЛА более 30 мм рт.ст. и дисфункция правого желудочка)

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ВРАЧОМ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 (КАРДИОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ)

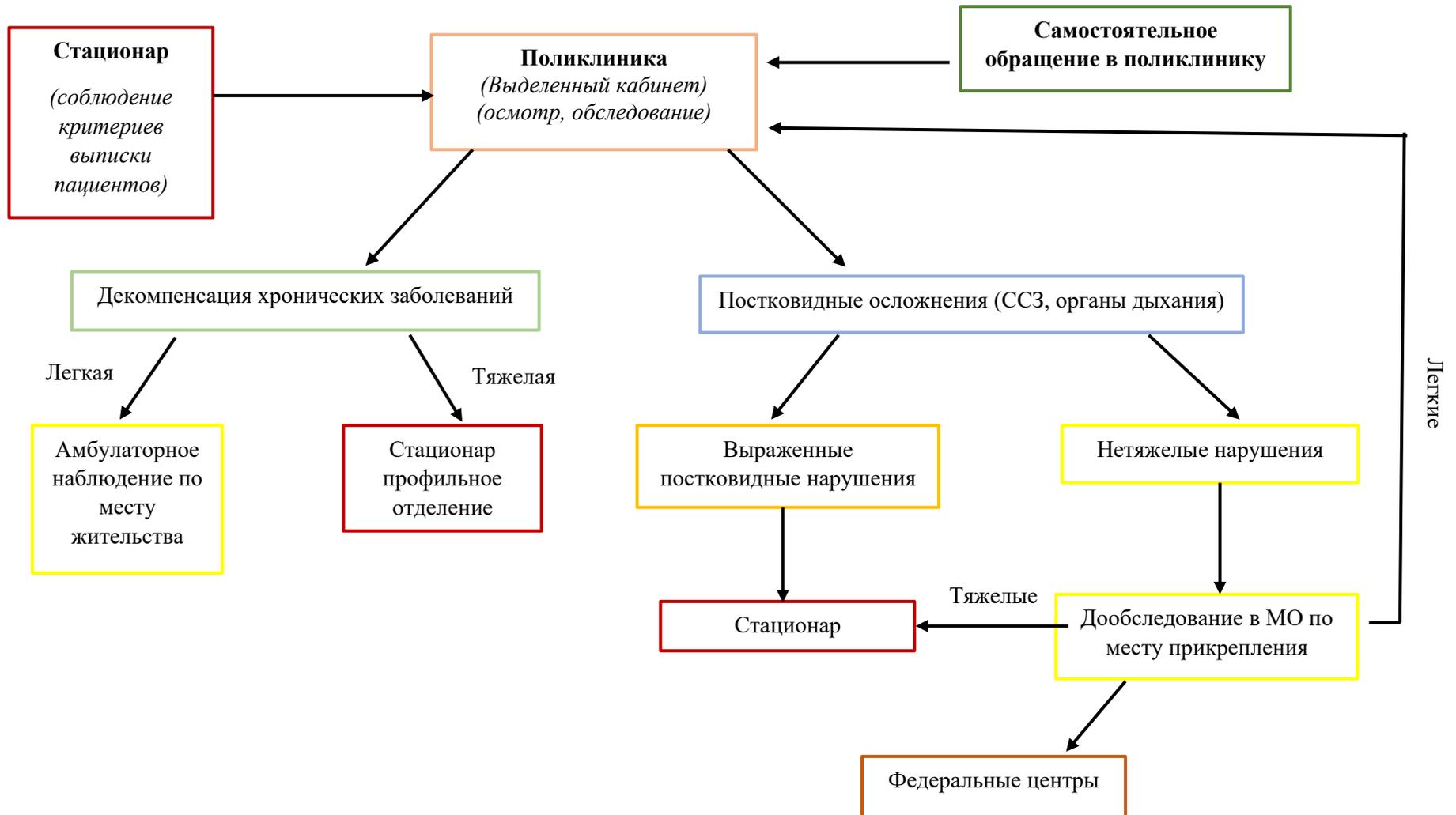
Пациент подлежит направлению для углубленного обследования к врачу-кардиологу, если у него имеются следующие клинические признаки через 4 недели от дебюта COVID-19:	
Отметить необходимое	Критерии
<input type="checkbox"/>	<p>1. Клинические:</p> <p>1.1. Одышка (выше 20 в минуту в покое или при привычных бытовых нагрузках, повышенная утомляемость, увеличение времени восстановления после обычных физических усилий, боли в грудной клетке, перебои в работе сердца;</p> <p>1.2. Учащенное сердцебиение (более 90 уд в минуту) в покое, отечность лодыжек и стоп, приступы ночного удушья, тяжесть и распирание в правом подреберье, увеличение объёма живота.</p>
<input type="checkbox"/>	<p>2. Лабораторные:</p> <p>2.1. Снижение уровня гемоглобина, отклонения от референтных значений уровня лейкоцитов и лейкоцитарной формулы, повышение уровня СОЭ.</p> <p>2.2. Отклонения от референтных значений параметров свертывающей системы крови.</p> <p>2.3. повышение уровня С реактивного белка.</p> <p>2.4. Повышение нормы уровня тропонина I (Т) – выше верхней границы при количественном определении и (+) результат при качественном определении.</p> <p>2.5. Повышение выше референтных границ уровня NT-pro-BNP (при возможности определения)</p>
<input type="checkbox"/>	<p>3. Электрокардиографические или данные ХМ ЭКГ:</p> <p>3.1. Тахикардии:</p> <p>4.1.1. Синусовая тахикардия более 90 уд в минуту;</p> <p>4.1.2. Частые наджелудочковые и желудочковые экстрасистолы;</p> <p>4.1.3. Пароксизмы наджелудочковой тахикардии;</p> <p>4.1.4. Пароксизмы фибрилляции/трепетания предсердий;</p> <p>4.1.5 Пароксизмы желудочковой тахикардии;</p> <p>3.2. Брадиаритмии:</p> <p>4.2.1. СА блокады;</p>

	<p>4.2.2. АВ блокады I, II, III степени;</p> <p>3.3. Нарушение внутрижелудочковой проводимости:</p> <p>4.3.1. Появление блокады правой или левой ножки пучка Гиса;</p> <p>4.3.2. Сочетание блокады правой и левой ножек пучка Гиса;</p> <p>4.3.3. Удлинение интервала QT (в том числе на фоне приема препаратов).</p> <p>3.4. Ишемические изменения:</p> <p>4.4.1. Депрессии или элевации сегмента ST;</p> <p>4.4.2. Изменения амплитуды, формы и полярности зубца T.</p>
□	<p>4. Эхокардиографические (при наличии у пациента данных Эхо КГ):</p> <p>4.1. Снижение фракции выброса левого желудочка в сравнении с данными до перенесенного COVID 19;</p> <p>4.2. Снижение фракции выброса левого желудочка менее 50 % при первичном Эхо КГ.</p> <p>4.3. Дисфункция правого желудочка, повышение уровня АД в легочной артерии выше 30 мм рт.ст.</p> <p>4.4. Утолщение перикарда, плевры</p> <p>4.5. Наличие выпота/фибрина в полости перикарда.</p>
□	<p>5. Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки (при наличии у пациента данных КТ, R):</p> <p>5.1. Увеличение размеров структур сердца;</p> <p>5.2. Наличие жидкости в полости перикарда;</p> <p>5.3. Косвенные признаки тромбоэмболии легочной артерии.</p>

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ВРАЧОМ АМБУЛАТОРНОГО ЭТАПА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ ПЕРВИЧНОГО ОСМОТРА ПАЦИЕНТОВ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНАВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19 (ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ)

Пациент подлежит направлению для углубленного обследования к врачу-пульмонологу если у него имеются следующие клинические признаки через 4 недели от дебюта COVID-19	
Отметить необходимое	Критерии
<input type="checkbox"/>	1. Клинические: 1.1. Одышка (выше 20 в минуту в покое или при привычных бытовых нагрузках) или боли в грудной клетке; 1.2 Кровохарканье; 1.3 Температура выше 37.5, сохраняющаяся или рецидивировавшая с момента выписки из стационара или позже 21 дня от начала клинических проявлений; 1.4 Сатурация ниже 95%
<input type="checkbox"/>	2. Лабораторные: 2.1. Повышение уровня ферритина, ЛДГ выше границ нормы 2.2. Гиперкоагуляция (АЧТВ менее нижнего референтного предела или уровень D-димера выше верхнего референтного предела) 2.3. Повышение уровня С реактивного белка более 10 мг/л.
<input type="checkbox"/>	3. Компьютерная томография, рентгенография органов грудной клетки (при наличии у пациента данных КТ, R): КТ 3-4 объем поражения

СХЕМА МАРШРУТИЗАЦИИ ПАЦИЕНТОВ ПО УРОВНЮ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ



АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, ПЕРЕНЕСШИХ НОВУЮ КОРОНОВИРУСНУЮ ИНФЕКЦИЮ COVID-19, ПОТРЕБОВАВШУЮ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ, НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

1. Контроль объективных параметров (сатурация, ЧСС, АД, ЧДД, температура тела) не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца после выписки или окончания амбулаторного лечения.
2. Контроль общего анализа крови (развернутый), биохимического анализа крови (глюкоза, АсАТ, АлАТ, креатинин, холестерин, ЛПНП) через месяц после выписки, далее 1 раз в 6 месяцев.
3. Тест 6 минутной ходьбы с определением сатурации.
4. ЭКГ 1 раз в месяц в течение 3 месяцев, далее 1 раз в 3 месяца в течение года наблюдений или при появлении жалоб: боли в грудной клетке, нарушения ритма сердца (перебои в работе сердца, приступы учащенного сердцебиения), нарастание одышки.
5. Эхо КГ 1 раз в 6 месяцев в течение года наблюдения или при появлении жалоб: нарастание одышки, нарушения ритма сердца (приступы сердцебиений, «срывы ритма»).
6. ХМ ЭКГ 1 раз в год или при появлении жалоб: нарушения ритма сердца, эпизоды потери сознания, боли в грудной клетке стенокардитического характера.
7. Реабилитационные мероприятия:
 - аэробные нагрузки – ходьба: 1 неделя по 5 минут 5 раз в день, 2 неделя по 10 минут 3 раза в день, 3 неделя по 15 минут 3 раза в день, в дальнейшем ходьба 30-40 минут ежедневно;
 - коррекция индекса массы тела.

АЛГОРИТМ НАБЛЮДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С COVID-19 -АССОЦИИРОВАННЫМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГОЧНОЙ ТКАНИ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ (ПАЦИЕНТЫ С ПЕРИОДОМ ГИПОКСИИ В АНАМНЕЗЕ)

1. Контроль объективных параметров (сатурация, ЧДД, температура тела) не реже 1 раза в неделю в течение первого месяца после выписки или окончания амбулаторного лечения.
2. Контроль общего анализа крови, биохимии крови: общий белок, АСАТ, АЛАТ, креатинин, триглицериды, глюкоза крови, ферритин, Д-димер, СРБ через 7 дней после выписки у пациентов с эпизодом длительной гипоксии по анамнезу или уровнем поражения легочной ткани более 50% (КТ-2), у прочих пациентов через 1 месяц после выписки. Контроль патологических результатов.
3. РКТ контроль органов грудной клетки через 2 месяца после выписки из стационара или окончания амбулаторного лечения (при отсутствии в назначениях глюкокортикостероидов на амбулаторный этап), через 1 месяц (при наличии глюкокортикостероидов в рекомендациях на амбулаторный этап).
4. Тест с 6 минутной ходьбой при первичном обращении.

АЛГОРИТМ ПРИНЯТИЯ РЕШЕНИЙ ПРИ ОБСЛЕДОВАНИИ ПАЦИЕНТА, ПЕРЕНЕСШЕГО COVID-19 АССОЦИИРОВАННУЮ ИНФЕКЦИЮ СРЕДНЕЙ ТЯЖЕСТИ И ТЯЖЕЛОГО ТЕЧЕНИЯ, СОПРОВОЖДАЮЩУЮСЯ ДЛИТЕЛЬНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Исключение ассоциированных состояний	Диагностика		Лечение
1. Исключить диагноз ТЭЛА	- КТ-АПГ - УЗДС вен нижних конечностей - D-димер - АЧТВ - Фибриноген - МНО - Консультация сосудистого хирурга, кардиохирурга	Подтвержден	Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений, 2015 Рекомендации ESC и Европейского респираторного общества (ERS) по диагностике и лечению острой легочной эмболии, 2019
Исключен			
2. Исключить диагноз COVID19-ассоциированного поражения сердечной мышцы	- Тропонин ВЧ - КФК-МВ - NT-proBNP - ЭХО-КГ - ЭКГ - Консультация кардиолога	Подтвержден	Российские клинические рекомендации «Хроническая сердечная недостаточность», 2020 Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности, 2018 Российские клинические рекомендации «Миокардиты», 2020 Опционально: - Омакор 4 г в сутки - Аторвастатин 40 мг/сутки
Исключен			
3. Исключить диагноз сепсиса и бактериальной пневмонии	- Анамнез назначения ГКС, моноклональных антител (оценка потенциального уровня иммуносупрессии) - Прокальцитонин - Общий анализ крови - СРБ - ЭХО-КГ - УЗИ органов брюшной полости	Подтвержден	Международные рекомендации по лечению сепсиса и септического шока, 2016 Клинические рекомендации «Нозокомиальная пневмония у взрослых», 2016

Исключен	- Посев крови и мочи			
4. Исключить диагноз грибковой суперинфекции (кандидоз, аспергиллез)	- Посев крови и мочи - Анамнез назначения ГКС, а/б препаратов, моноклональных антител (оценка потенциального уровня иммуносупрессии) - Оценка видимых слизистых - Посев крови и мочи, отделяемого с катетеров - ИФА аспергиллез (Ig Aspergilla fumigatis) опционально - РКТ органов грудной клетки		Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, 2016	
Исключен				
5. Исключить продленную гиперовоспалительную реакцию (цитокиновый шторм)	- ПЦР COVID19 - IgM COVID19 (опционально) - Ферритин, - С-реактивный белок, - Д-димер - ЛДГ - ИЛ-6 (опционально) - РКТ органов грудной клетки	Подтвержден	Ферритин > 1000 мкг/л и/или СРБ более 40 мг/л	Исключить вторичный гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз* При подтверждении: - Этопозид 50 мг/м ² 1 раз в неделю ±Гемодиафильтрация/плазмообмен
			Ферритин < 1000 мкг/л но выше	- Барицитиниб 0,4 1 раз в день

			нормы и/или СРБ 10-40 мг/л	- Метилпреднизолон 1 мг/кг 2 раза в день в/в ±Гемодиализация/плазмообмен ± Гипербарическая оксигенация
Исключен			Острофазовые показатели в норме; SpO2 <95% при рентгенологическом паттерне КОП	Дексаметазон 8-16 мг в сутки в/в Ацетилцистеин 1200 мг/сутки ±Гипербарическая оксигенация (рассмотреть вопрос о назначении антифибротических препаратов)
6. Декомпенсация коморбидных состояний	Лечение согласно текущим клиническим рекомендациям			

*Критерии ГЛГ:

- Лихорадка >38,5 °C >7 дней.
- Спленомегалия >3 см из-под края реберной дуги.
- Цитопения в ≥ двух линиях.
- Гемоглобин <90 г/л, тромбоциты <100x10⁹/л, нейтрофилы <1x10⁹/л.
- Гипертриглицеридемия и/или гипофибриногенемия.
- Триглицериды >2,0 ммол/л или >3SD фибриноген <1,5 г/л.
- Ферритин >500 мкг/л.
- sCD25 >2500 Ед/л.
- Снижение активности НК-клеток.

- Гемофагоцитоз в костном мозге, лимфатических узлах или ликворе.

Для установления диагноза гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза необходимо наличие 5 из 8 критериев. Важными дополнительными критериями являются умеренный мононуклеарный плеоцитоз, повышенная концентрация белка в спинномозговой жидкости, билирубина и ЛДГ (>1000 МЕ/л) в сыворотке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Connors J.M.; Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood* 2020, 135, 2033–2040. [CrossRef] [PubMed]
2. Richardson S.; Hirsch J.S.; Narasimhan M. et al. The Northwell COVID-19 Research Consortium. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes among 5700 Patients Hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA* 2020, 323, 2052–2059.
3. Zhang H., Liao Y.-S., Gong J. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: A report of 164 cases. *Dig. Liver Dis.* 2020, 52, 1076–1079. [CrossRef] [PubMed]
4. Lapostolle F., Schneider E., Vianu I. et al. Clinical features of 1487 COVID-19 patients with outpatient management in the Greater Paris: The COVID-call study. *Intern. Emerg. Med.* 2020, 15, 813–817.
5. Lechien J.R.; Chiesa-Estomb C.M.; Place S. et al. Clinical and epidemiological characteristics of 1420 European patients with mild-to-moderate coronavirus disease 2019. *J. Intern. Med.* 2020, 288, 335–344.
6. Argenziano M.G., Bruce S.L., Slater C.L. et al. Characterization and clinical course of 1000 patients with coronavirus disease 2019 in New York: Retrospective case series. *BMJ* 2020, 369, m1996.
7. Guan W.J.; Liang W.H.; Zhao Y. et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: A nationwide analysis. *Eur. Respir. J.* 2020, 55, 2000547.
8. Zhang J., Wang X., Jia X. et al. Risk factors for disease severity, unimprovement, and mortality in COVID-19 patients in Wuhan, China. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020, 26, 767–772. [CrossRef] [PubMed]
9. Sudre C.H., Lee, K., Ni Lochlainn, M. et al. Symptom clusters in Covid19: A potential clinical prediction tool from the COVID Symptom study app. *medRxiv* 2020.
10. Rubio-Rivas M., Corbella, X., Mora-Luján J.M. et al. Predicting Clinical Outcome with Phenotypic Clusters in COVID-19 Pneumonia: An Analysis of 12,066 Hospitalized Patients from the Spanish Registry SEMI-COVID-19. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 3488.
11. NICE. COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19. Available online: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (accessed on 13 January 2021).
12. Rimmer A. Covid-19: Impact of long term symptoms will be profound, warns BMA. *BMJ* 2020, 370, m3218 /
13. Greenhalgh T., Knight M.; A’Court, C. et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020, 370, m3026. [CrossRef] [PubMed] 26. Ramos-Casals, M.; Brito-Zerón, P.; Mariette, X. Systemic and Organ-Specific Immune-Related Manifestations of COVID-19. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2021, in press.
14. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network—United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 2020, 69, 993–998.
15. Daher A., Balfanz P., Cornelissen C. et al. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir. Med.* 2020, 174, 106197.
16. Rosales-Castillo A., Ríos C.G.D.L., García J.D.M. Persistent symptoms after acute COVID-19 infection: Importance of follow-up. *Medicina clínica. Med. Clínica* 2021, 35–36.
17. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients after Acute COVID-19. *JAMA* 2020.
18. Mandal S., Barnett J., E Brill S. et al. ‘Long-COVID’: A cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax* 2021, 76, 396–398.
19. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine* 2020, 25, 100463.
20. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y. et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020, 81, e4–e6.
21. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS ONE* 2020, 15, e0240784.

22. Milanese M., Corsic A.G., Bellofiore S. et al. Suggestions for lung function testing in the context of COVID-19. *Respir. Med.* 2021, 177, 106292.
23. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al. Follow-up of adults with non-critical COVID-19 two months after symptoms' onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2020.
24. Lambert N.J., Survivor Corps. COVID-19 "Long Hauler" Symptoms Survey Report. Indiana University School of Medicine, Indianapolis, USA. Available online: <https://dig.abclocal.go.com/wls/documents/2020/072720-wls-covid-symptom-study-doc.pdf> (accessed on 25 January 2021).
25. Cho R.H.W., To Z.W.H., Yeung Z.W. et al. COVID-19 Viral Load in the Severity of and Recovery from Olfactory and Gustatory Dysfunction. *Laryngoscope* 2020, 130, 2680–2685. [CrossRef] [PubMed]
26. Caronna E., Ballvé A., Llauradó A. et al. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution. *Cephalalgia* 2020, 40, 1410–1421. [CrossRef] [PubMed]