EDITORIAL

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

DOI: 10.56871/UTJ.2024.60.93.001
УДК 578.834.1+616-036.21+612.017.1+616-002.1

ПОСТ-COVID СИНДРОМ

© Сергей Григорьевич Щербак[1, 2], Андрей Михайлович Сарана[2, 3], Дмитрий Александрович Вологжанин[1, 2], Александр Сергеевич Голота[1], Татьяна Аскаровна Камилова[1], Станислав Вячеславович Макаренко[1, 2]

[1] Городская больница № 40 Курортного района. 197706, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9
[2] Санкт-Петербургский государственный университет. 199034, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9
[3] Комитет по здравоохранению Администрации Санкт-Петербурга. 191023, г. Санкт-Петербург, Малая Садовая ул., д. 1

Контактная информация: Александр Сергеевич Голота — к.м.н., доцент, начальник клинико-исследовательского сектора организационно-методического отдела по медицинской реабилитации. E-mail: golotaa@yahoo.com
ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

Для цитирования: Щербак С.Г., Сарана А.М., Вологжанин Д.А., Голота А.С., Камилова Т.А., Макаренко С.В. Пост-COVID синдром // Университетский терапевтический вестник. 2024. Т. 6. № 4. С. 7–22.
DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.60.93.001

Поступила: 20.04.2024 ***Одобрена: 29.05.2024*** ***Принята к печати: 01.09.2024***

РЕЗЮМЕ. Многие пациенты, перенесшие COVID-19, испытывают разнообразные стойкие симптомы, которые сохраняются месяцы и годы. Распространенность последствий COVID-19 оценивается в 10–30%. Этот многофакторный клинический синдром называют PACS (post-acute COVID syndrome) или «длинный COVID» («long COVID»). Пост-COVID синдром характеризуется изменениями в иммунной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной и вегетативной системах, что придает ему сходство с миалгическим энцефалитом / синдромом хронической усталости (МЭ/СХУ). Отсутствие в настоящее время эффективного лечения отражает неясные причины состояний после COVID-19, на которые нельзя должным образом воздействовать, пока не будет установлен патофизиологический механизм. Пандемия COVID-19 обнажила значительный пробел в знаниях о долгосрочных последствиях инфекционных заболеваний. Распутывание сложной биологии PACS опирается на идентификацию биомаркеров и фенотипов пациентов, у которых он развился. Для подтверждения диагноза, выявления механизмов, разработки мер профилактики и лечения PACS необходим всесторонний лонгитюдный мониторинг симптомов. Осложнения, сохраняющиеся в течение многих месяцев и лет после выздоровления от острой фазы COVID-19, наблюдаются во многих системах органов, а не только в дыхательных путях, и варьируют как по локализации, так и по тяжести. «Длинный COVID» представляет собой ряд различных поствирусных синдромов, которые требуют соответствующей классификации. Неадекватная и уникальная воспалительная реакция в острой фазе COVID-19 вызывает тяжелые респираторные симптомы, которые в дальнейшем могут сопровождаться поражением многих органов, таких как мозг, сердце и почки. Рассматривается роль нерегулируемого антиген-специфичного иммунного ответа на инфекцию коронавируса SARS-CoV-2, персистенции вируса в тканевых резервуарах, неразрешенного воспаления, гиперпродукции цитокинов и повреждения тканей в возникновении и развитии пост-COVID синдрома.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: последствия COVID-19, постинфекционный синдром, пост-COVID синдром, «длинный COVID», длительные пост-COVID симптомы, иммунитет, воспаление, биомаркер

POST-COVID SYNDROME

© Sergey G. Shcherbak[1, 2], Andrey M. Sarana[2, 3], Dmitry A. Vologzhanin[1, 2], Aleksandr S. Golota[1], Tatyana A. Kamilova[1], Stanislav V. Makarenko[1, 2]

[1] City Hospital No. 40 of the Kurortny District. 9 Borisov str., Saint Petersburg Sestroretsk 197706 Russian Federation
[2] Saint Petersburg State University. 7–9 Universitetskaya emb., Saint Petersburg 199034 Russian Federation
[3] Health Committee of the Administration of Saint Petersburg. 1 Malaya Sadovaya str., Saint Petersburg 191023 Russian Federation

Contact information: Aleksandr S. Golota — Candidate of Medical Sciences, Associate Professor, Head of the Clinical Research Sector of the Organizational and Methodological Department for Medical Rehabilitation. E-mail: golotaa@yahoo.com ORCID: https://orcid.org/0000-0002-5632-3963 SPIN: 7234-7870

For citation: Shcherbak SG, Sarana AM, Vologzhanin DA, Golota AS, Kamilova TA, Makarenko SV. Post-COVID syndrome. University Therapeutic Journal. 2024;6(4):7–22. DOI: https://doi.org/10.56871/UTJ.2024.60.93.001

Received: 20.04.2024 ***Revised: 29.05.2024*** ***Accepted: 01.09.2024***

ABSTRACT. Many COVID-19 survivors experience a variety of persistent symptoms that last for months or years. The prevalence of the consequences of COVID-19 is estimated at 10–30%. This multifactorial clinical syndrome is called PACS (post-acute COVID syndrome) or "long COVID". Post-COVID syndrome is characterized by changes in the immune, cardiovascular, gastrointestinal, nervous and autonomic systems, making it similar to myalgic encephalitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). The current lack of effective treatment reflects the unclear causes of post-COVID-19 conditions, which cannot be adequately addressed until the pathophysiological mechanism is established. The COVID-19 pandemic has exposed a significant gap in knowledge about the long-term consequences of infectious diseases. Unraveling the complex biology of PACS relies on identifying biomarkers and phenotypes of patients who developed PACS. Comprehensive longitudinal monitoring of symptoms is necessary to confirm the diagnosis, identify mechanisms, and develop prevention and treatment measures for PACS. Complications that persist for months and years after recovery from acute COVID-19 occur in many organ systems, not just the respiratory tract, and vary in both location and severity. "Long COVID" represents a number of different post-viral syndromes that require appropriate classification. The inappropriate and unique inflammatory response during the acute phase of COVID-19 causes severe respiratory symptoms, which can further lead to damage to multiple organs such as the brain, heart, and kidneys. The role of an unregulated antigen-specific immune response to infection with the SARS-CoV-2 coronavirus, persistence of the virus in tissue reservoirs, unresolved inflammation, hyperproduction of cytokines and tissue damage in the processes and development of post-COVID syndrome is considered.

KEYWORDS: consequences of COVID-19, post-infection syndrome, post-acute COVID syndrome, "long COVID", long-term post-COVID symptoms, immunity, inflammation, biomarker

ВВЕДЕНИЕ

В начале пандемии клиницисты заметили, что у значительной части выживших после COVID-19 часто сохраняются разнообразные стойкие симптомы, не исчезающие в течение многих недель и месяцев после выздоровления [19]. У некоторых выздоровевших от COVID-19 пациентов развиваются новые осложнения в течение месяцев или лет после разрешения острой фазы заболевания. Этот клинический синдром имеет много названий: синдром после острого COVID (post-acute COVID syndrome, PACS), пост-острые последствия COVID-19 (post-acute sequelae of COVID-19, PASC), «длинный COVID» («long COVID») и другие, но более известен он как пост-COVID синдром. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила код (U09.9) Международной классификации болезней, 10-й редакции (МКБ-10), «состояниям после COVID-19 (post-COVID conditions), которые возникают обычно через 3 месяца после начала заболевания COVID-19 с симптомами, которые длятся не менее двух месяцев и не могут быть объяс-

нены альтернативным диагнозом. Симптомы могут сохраняться после острого COVID-19 или возникать впервые после выздоровления от первоначального заболевания. Симптомы также могут флюктуировать или рецидивировать с течением времени» [38]. В медицинском и научном сообществе отсутствует уверенность в отношении стандартизированного определения пост-COVID синдрома, которое подходит как для клинических, так и для исследовательских целей. Вместо того, чтобы использовать определения, опубликованные крупными организациями общественного здравоохранения, такими как ВОЗ или центры по контролю и профилактике заболеваний Европейского Союза и США, большинство авторов разработали свои собственные определения или ссылаются на определения, использованные в других опубликованных исследованиях, что затрудняет сравнение полученных результатов [54]. PACS может возникать у больных с разными начальными проявлениями COVID-19, от бессимптомной инфекции до крайне тяжелого состояния. Выявлено более 200 симптомов с воздействием на различные системы органов. Не менее 65 миллионов человек в мире имеют симптомы «длинного COVID», и число случаев увеличивается с каждым днем [9]. Симптомы могут проявляться и комбинироваться непредсказуемым образом. Такие состояния наблюдались после других инфекций, в основном из-за персистенции иммунного ответа, продолжающегося воспаления и нарушения коагуляции [14].

Больные, у которых диагностирован пост-COVID синдром, сообщают о постоянной изнурительной усталости, мышечной слабости, постнагрузочном недомогании, одышке, различных когнитивных и вегетативных дисфункциях. Индивидуальный характер симптомов PACS предполагает, что для лечения пациентов могут потребоваться различные терапевтические подходы. Потенциально факторами, способствующими развитию PACS, являются постоянные резервуары коронавируса SARS-CoV-2 в тканях, нарушения коагуляции и иммунной регуляции, повреждение тканей затяжным воспалением, наличие сопутствующих заболеваний [1, 42].

Уже в ранних сообщениях показана высокая распространенность «длинного COVID» среди как госпитализированных, так и изолированных дома пациентов с легкой формой COVID-19, даже молодых людей и подростков [33]. Более 30% лиц, сообщивших о симптомах через 60 дней и более после заражения, не имели симптомов во время первоначального тестирования на коронавирус SARS-CoV-2 [19]. Острая симптоматическая инфекция COVID-19 прогрессирует до PACS почти у 50% пациентов с сопутствующими заболеваниями, в течение 6 месяцев — до 90%. Пациенты, перенесшие тяжелую форму COVID-19, с большей вероятностью будут иметь симптомы персистирующего COVID-19 [35], определяемого в настоящее время как ряд новых, возвращающихся или продолжающихся проблем со здоровьем в течение четырех недель или более после первоначального заражения коронавирусом SARS-CoV-2 [23].

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

Ключевая роль коагулопатии и эндотелиальной дисфункции в патогенезе как острого COVID-19, так и пост-COVID синдрома объясняет хроническую усталость и другие симптомы уменьшением доставки кислорода в ткани из-за сосудистой дисфункции и гиперкоагуляции, а также митохондриальной дисфункцией, нарушающей клеточную биоэнергетику [8]. Эти явления наблюдаются даже у вакцинированных лиц [43].

Данные мультигеномного анализа системной биологии более 200 человек, за которыми наблюдали в течение 2–3 месяцев после острого COVID-19, свидетельствуют о том, что с развитием PACS ассоциированы несколько факторов, включая ранее существовавший сахарный диабет, высокий уровень виремии SARS-CoV-2 и реактивацию вируса Эпштейна–Барр (ЭБВ) во время острой инфекции SARS-CoV-2 [40]. Обнаружены аутоантитела (ААТ), в том числе против интерферонов (IFN) типа I, которые могут предсказать развитие PACS. Анти-IFN-α2 и антинуклеарные ААТ коррелируют с пост-COVID респираторными и желудочно-кишечными симптомами. Авторы исследования предполагают вероятные механизмы, с помощью которых инфекция SARS-CoV-2 может вызывать стойкие симптомы. Например, высокая степень виремии SARS-CoV-2 отражает повышенную вероятность поражения органов-мишеней и органной дисфункции, которые могут сохраняться после выздоровления. Обнаружение у пациентов с острым COVID-19 анти-IFN-антител предполагает механизм, который может связать воедино ослабленный противовирусный ответ, усиленное воспаление и генерацию аутоиммунных процессов [28].

Исследование пациентов в течение года после выздоровления идентифицировало SARS-CoV-2-специфичную иммуноглобулиновую сигнатуру во время острой инфекции у тех пациентов, у которых впоследствии развился PACS. В частности, низкие титры иммуноглобулинов (Ig) M и IgG3 во время острой инфекции являются фактором развития PACS, связанным со снижением продукции IFN I типа, приводящим к нарушению переключения изотипов иммуноглобулинов. Используя эти лабораторные показатели в сочетании с клиническими факторами, C. Cervia и соавт. [4] создали прогностическую модель для выявления пациентов, у которых развился PACS. Q. Liu и коллеги обнаружили изменения в микробиоме кишечника, связанные с нейропсихиатрическими и легочными симптомами PACS [24]. Растущий массив таких данных свидетельствует о том, что комбинация факторов вируса и хозяина, включая персистенцию вирусного антигена, остаточное воспаление, микрососудистую дисрегуляцию и аутоиммунные явления может способствовать развитию PACS. У трети выздоровевших от COVID-19 вирусная РНК выявлялась в эндоскопических биоптатах через 3 месяца после первоначального диагноза COVID-19 [39]. Нуклеокапсидный белок и РНК вируса SARS-CoV-2 обнаружены в кишечнике, геморроидальных узлах, печени, желчном пузыре и лимфатических узлах пациентов через 180 дней после выздоровления от COVID-19 [6]. Обнаружение S-белка SARS-CoV-2 в образцах плазмы, взятых у пациентов с PACS через 2–12 месяцев после заражения, предполагает наличие резервуаров реплицирующегося вируса. Форма PACS, вероятно, зависит от ткани, в которой сохраняется вирусный резервуар [42].

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ «ДЛИННОГО COVID»

В клинической картине PACS преобладает сочетание одышки, слабости и когнитивных симптомов, таких как нарушение памяти и концентрации внимания, которые длятся более трех месяцев после начала острого COVID-19. Во всех постинфекционных синдромах постоянная патологическая усталость является ключевым симптомом. Некоторые симптомы, такие как нарушение вкуса/обоняния и одышка, характерны для «длинного COVID», что указывает на его концептуальное отличие от других постинфекционных синдромов [33, 35].

Другие распространенные симптомы — желудочно-кишечные расстройства, миалгия, головные боли, выпадение волос, депрессия, тревожность, расстройства настроения, посттравматический стресс, бессонница, хронический ринит, озноб, боль в горле. Персистенция и/или увеличение выраженности симптомов (лихорадка, головокружение, боль в груди, одышка, желудочно-кишечные симптомы) в раннем пост-остром периоде могут свидетельствовать о гипервоспалительном состоянии. Перечень последствий не является исчерпывающим. PACS является диагнозом исключения, и необходимо исключить альтернативные объяснения симптомов, прежде чем диагностировать их как последствия COVID-19. Пациенты, которые были более тяжело больны во время пребывания в больнице, имели более серьезные нарушения диффузионной способности легких и аномальные проявления при визуализации органов грудной клетки [23]. Физические и неврологические симптомы, с которыми сталкиваются пациенты с «длинным COVID», аналогичны симптомам у переживших сепсис или другие крайне тяжелые состояния, возникающие при нарушении иммунной регуляции [41].

У пациентов с PACS, выздоравливающих от тяжелой формы COVID-19, может быть повреждение легких или других органов в результате пневмонии или острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), или у них могут быть симптомы, характерные для пост-реанимационного синдрома. Для этой группы пациентов характерно длительное или неполное выздоровление. Другая группа пациентов с PACS включает в себя тех, чей синдром характеризуется необъяснимым снижением толерантности к физической нагрузке, изнурительной слабостью, когнитивными и сенсорными нарушениями, головными болями, миалгией и повторяющимися гриппоподобными симптомами. Основные черты этого синдрома имеют поразительное сходство с другими постинфекционными синдромами, включая миалгический энцефаломиелит / синдром хронической усталости (МЭ/СХУ). Этот синдром не связан с тяжестью острого COVID-19 и часто развивается после легкой или умеренной формы заболевания или даже после бессимптомной инфекции, и, в отличие от острого COVID-19 (которым чаще болеют пожилые мужчины), выявляется преимущественно у женщин среднего возраста. COVID-19 может выявить или спровоцировать другие расстройства, такие как синдром

Гийена–Барре, синдром постуральной ортостатической тахикардии и диабет. Были также выявлены пост-COVID нарушения коагуляции, приводящие к тромботическим явлениям после выздоровления. Примечательно, что PACS после COVID-19 легкой или средней степени тяжести характеризуются набором определенных основных симптомов: непереносимостью физической нагрузки, утомляемостью (патологической усталостью, обессиленностью), нейрокогнитивными и сенсорными нарушениями, гриппоподобными симптомами, невосстанавливающим сном, миалгией/артралгией и множеством неспецифических симптомов с разной степенью выраженности [8].

ОРГАНОСПЕЦИФИЧЕСКИЕ ФОРМЫ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

PACS уникален для каждого человека и может вызвать серьезные последствия для здоровья у одних людей и более легкие последствия у других. Индивидуальный характер симптомов PACS является причиной отсутствия общепринятой классификации типов этого синдрома и означает, что необходимы различные исследовательские и терапевтические подходы для оптимального лечения пациентов с этим диагнозом.

Пост-COVID синдром легочного типа. Легочные последствия инфекции SARS-CoV-2 включают в себя кашель, одышку и непереносимость физической нагрузки. К легочным осложнениям тяжелой формы COVID-19 относятся: 1) тромбоэмболия легочной артерии, особенно если одышка сопровождается вызванной физической нагрузкой гипоксемией; 2) пневмония; 3) нарушение диффузионной способности легких; 4) легочный фиброз; 5) нейромышечная слабость; 6) астма *de novo* или обострение астмы; 7) гиперреактивность бронхов из-за воспаления легочных сосудов. Продолжительность легочных симптомов, связанных с «длинным COVID», неизвестна. После инфекции SARS-CoV-1 нарушение функции легких наблюдается в течение 15 лет [17]. Легочная функция может улучшиться со временем, но фиброз легких необратим. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нарушение функции легких часто встречается через 6 месяцев после выписки [12].

Проспективное обсервационное когортное исследование выживших после COVID-19 с систематической оценкой симптомов и функциональных нарушений показало, что через 3 месяца после выздоровления постоянная одышка была у 46% пациентов, а кашель — у 21%; компьютерная томография (КТ) выявила стойкие аномалии у 56% участников исследования, при этом наиболее частыми были помутнение по типу «матового стекла» (48%) и полосы (37%). Тракционные бронхоэктазы и/или бронхиолэктазы и потеря объема, которые исследователи считают признаками фиброза, присутствовали у 12% участников исследования. У пациентов с наиболее обширными КТ-аномалиями имелись функциональные ограничения, ассоциированные с потребностью в ИВЛ и повышением уровней сывороточных маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) в острой фазе инфекции. Через год контрольная КТ показала уменьшение объема КТ-аномалий в среднем на 17,5% у 81% участников исследования, прогрессирование заболевания не отмечено ни у одного из участников. Снижение переноса окиси углерода было наиболее частым нарушением функции легких (36%) у участников с аномальной КТ. Количество пораженных долей с признаками тракционных бронхоэктазов на КТ негативно коррелирует с прогнозируемым объемом форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной емкостью легких и общей емкостью легких и положительно коррелирует с коэффициентом переноса окиси углерода [47]. Результаты, полученные B. Vijayakumar и соавт. [47], согласуются с результатами исследования X. Wu и соавт. [51], которые наблюдали за пациентами в течение года и обнаружили прогрессирующее улучшение у большинства, в то время как у 12% пациентов имелись остаточные функциональные нарушения и стойкие рентгенологические аномалии. Уменьшение помутнений по типу «матового стекла» и полос является важным открытием, которое ставит под сомнение предположение о том, что полосы отражают установившийся фиброз, учитывая тенденцию с готовностью присваивать диагноз «интерстициальное заболевание легких после COVID-19» или «фиброз, связанный с COVID-19» только на основании данных КТ [46].

Фиброз легких у пациентов с COVID-ассоциированным ОРДС может быть ятрогенным, вызванным баротравмой, поэтому некоторые особенности, видимые на КТ у реконвалесцентов, могут быть следствием повреждения легких, связанного с ИВЛ, а не с инфекцией коронавируса SARS-CoV-2. Однако полностью полагаться на КТ (без гистопатологического подтверждения) и расплывчатую неспецифическую терминологию проблематично.

B. Vijayakumar и соавт. [47] постулировали, что у выживших после COVID-19 затемнение по типу «матового стекла» (без тракционных бронхоэктазов) представляет собой разрешение диффузного альвеолярного повреждения или ОРДС, при котором наблюдается значительная гистопатологическая гетерогенность. Таким образом, диагноз установленного фиброза легких только на основании затемнения по типу «матового стекла» может привести к переоценке распространенности фиброза. Другие патологические процессы, например субсегментарный ателектаз и организующаяся пневмония (частая патологическая находка при COVID-ассоциированном ОРДС) [49], могут также проявляться на КТ.

Таким образом, симптомы, аномалии на КТ и изменения функции легких относительно часто встречаются после COVID-19 и могут сохраняться 12 месяцев и более после выписки. У 80% участников исследования рентгенологические аномалии на КТ регрессировали между 3-м и 12-м месяцами. Для пациентов с легочным типом PACS требуется более длительное наблюдение.

Пост-COVID синдром сердечно-сосудистого типа. Эпидемиологические данные показывают, что 10–30% людей могут испытывать длительные симптомы после инфекции SARS-CoV-2, связанные с сердечно-сосудистой системой и продолжающиеся ≥12 недель [50]. В когортном исследовании с участием 153 760 выздоровевших от COVID-19 получены доказательства того, что эти больные подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений (ССО), включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, острый инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, воспалительные заболевания сердца, сердечную недостаточность, ишемический инсульт, тромбоэмболию, независимо от факторов сердечно-сосудистого риска, таких как ожирение, гипертония, диабет, хроническое заболевание почек и гиперлипидемия. Анализ рисков ССО, проведенный в сроки от 30 дней до года после выздоровления от COVID-19, привел к двум ключевым выводам: 1) риски существуют у всех инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, включая тех, кто не был госпитализирован во время острой фазы заболевания; 2) риски постепенно увеличиваются по всему спектру тяжести острой фазы COVID-19. Таким образом, риск возникновения сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) выходит далеко за рамки острой фазы COVID-19 [52].

Предполагаемые механизмы, лежащие в основе связи между COVID-19 и развитием ССЗ в пост-COVID фазе заболевания, — гибель кардиомиоцитов и эндотелиит вследствие прямой вирусной инвазии, изменение транскрипции в клетках тканей сердца, комплемент-опосредованная коагулопатия, тромботическая микрососудистая ангиопатия, нарушение регуляции экспрессии ACE2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повреждение тканей сердца вследствие цитокинового шторма, активация сигнального пути TGF-β-SMAD, вызывающая фиброз и рубцевание сердечной ткани, а также любые их комбинации. Персистирующий гиперактивированный иммунный ответ, аутоиммунные реакции, интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека и экспрессия в виде химерных транскриптов, персистенция вируса в иммунопривилегированных участках организма также приводятся в качестве предполагаемых объяснений внелегочных (включая сердечно-сосудистые) последствий COVID-19 [52]. Повреждение миокарда может быть вызвано гипоксией. Хотя сопутствующие заболевания (метаболический синдром, гипертензия и другие ССЗ) могут потенцировать эти эффекты, они не являются обязательным условием поражения сердечно-сосудистой системы. PACS-ССЗ включает в себя миокардит и другие формы поражения миокарда, перикардит, новую или прогрессирующую ишемию миокарда вследствие обструкции коронарных артерий, микроваскулярную дисфункцию, неишемическую кардиомиопатию с вовлечением левого и/или правого желудочка, тромбоэмболию и аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистола, неустойчивая желудочковая тахикардия) [14]. Выяснить, начался ли PACS-ССЗ в острой фазе инфекции, во время выздоровления или как новое состояние после выздоровления, непросто.

Комиссия Американского колледжа кардиологов различает PACS-ССЗ и PACS-CCC (PACS-сердечно-сосудистый синдром). PACS-CCC представляет собой гетерогенное заболевание с широким спектром сердечно-сосудистых симптомов без объективных признаков ССЗ, выявляемых с помощью стандартных диагностических тестов. Непереносимость физической нагрузки и тахикардия являются наиболее распространенными симптомами [14]. Дополнительные жалобы — боль и другие виды дискомфорта в груди, одышка с непереносимостью физической нагрузки

или без нее, утомляемость, ухудшение памяти, дефицит внимания и «туман в голове»; нарушение сна или невосстанавливающий сон. С PACS-CCC ассоциированы постуральная ортостатическая тахикардия [36] и стенокардическая боль [11]. Важно отметить, что хотя лечебная физкультура необходима для выздоровления, стандартные вертикальные упражнения (например, ходьба, бег трусцой) могут ухудшить состояние пациентов с PACS-CCC, отдаляя выздоровление, так как вертикальное положение усугубляет дезадаптацию, в том числе снижение объема крови, снижение венозного возврата и сердечную атрофию [34].

Ретроспективный анализ симптомов, клинических и биохимических данных взрослых пациентов (госпитализированных в острой фазе COVID-19), обратившихся с сердечно-сосудистыми симптомами в пост-COVID-кардиологическую клинику в среднем через 99 дней после диагноза COVID-19, установил, что наиболее частыми симптомами PACS были боль в груди (66%), сердцебиение (59%) и одышка при физической нагрузке (56%). У пациентов с этими симптомами (75,5%) обнаружены повышение артериального давления, синусовая тахикардия, снижение глобальной продольной деформации, увеличение индексированного конечно-диастолического объема левого желудочка по эхокардиограмме и/или результаты МРТ сердца, соответствующие активному или затихающему миокардиту. Прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшает выраженность таких симптомов, как учащенное сердцебиение, одышка и боль в груди. Как правило, это не снижает ЧСС до исходного уровня, а, скорее, сводит к минимуму широкие колебания ЧСС [25].

Важно отметить, что любая комбинация механизмов развития PACS-CCC (включая некроз кардиомиоцитов, воспаление, иммунную активацию, вирусную персистенцию, активацию латентных вирусов, эндотелиальную дисфункцию, нарушение метаболизма при физической нагрузке и глубокое ухудшение состояния сердца после вирусной инфекции) или все они могут проявляться у одного пациента.

Нейропсихиатрический тип PACS. Нейропсихиатрические осложнения COVID-19 могут сохраняться у части пациентов или рецидивировать позднее (в интервале от 4 недель до 6 месяцев после заражения SARS-CoV-2), что соответствует PACS. Пост-COVID нейропсихиатрические симптомы зарегистрированы у 91% болевших COVID-19 через 6 месяцев после госпитализации и у 25% лиц, перенесших COVID-19 без госпитализации. К наиболее распространенным пост-COVID психоневрологическим явлениям относятся когнитивные нарушения, тревожность, посттравматическое стрессовое расстройство, головная боль, слабость, нарушения сна, депрессия. В общей сложности эти симптомы выявлены у 56% выздоровевших после COVID-19 [13]. Общая умственная замедленность или затуманенность сознания («мозговой туман») при пост-COVID синдроме наблюдалась у 81% пациентов специализированной пост-COVID-клиники [18]. Такие симптомы могут характеризовать как острую фазу, так и период выздоровления, во время которых пациенты сообщают о неопределенном чувстве недомогания или неполного восстановления прежнего благополучия в физической, профессиональной или социальной сферах.

В крупном ретроспективном когортном исследовании с участием 4306 пациентов с пост-COVID синдромом и 43 060 участников без этого синдрома установлено, что пост-COVID синдром связан с повышенным риском возникновения расстройств психического здоровья, особенно таких как тяжелое депрессивное расстройство и генерализованное тревожное расстройство, включая возникшие *de novo*, независимо от демографии, факторов образа жизни и основных хронических заболеваний. Общий кумулятивный уровень заболеваемости психическими расстройствами был выше среди лиц с «длинным COVID», чем среди лиц без него ($p < 0{,}0001$). Это связано не только с соматической симптоматикой, но и с психологическим стрессом из-за страха перед повторным заражением или рецидивом, усиления изоляции, нарушения социальных связей, безработицы, который может существенно повлиять на самооценку человека, его способность работать или учиться и вызвать сдвиг в сторону суицида. Принимая во внимание огромное количество пациентов с «длинным COVID», расширенный скрининг психического здоровья у выживших после COVID-19 должен стать одним из приоритетов [55].

Риск когнитивного дефицита, деменции, психотического расстройства и эпилепсии или судорог оставался повышенным через 2 года после постановки диагноза COVID-19. По сравнению со взрослыми и пожилыми людьми у детей был особенно повышен риск эпилепсии или

судорог, энцефалита и поражения нервов, что приводило к значительно более высокой кумулятивной заболеваемости в течение двух лет в этой возрастной группе. Некоторые из них, вероятно, будут иметь пагубные последствия для здоровья, физического и образовательного развития детей. Разница в профилях рисков указывает на то, что патогенез последствий COVID-19 у детей отличается от такового у взрослых. Неврологические последствия COVID-19 у детей могут быть вызваны постинфекционным иммуноопосредованным механизмом, таким как острый диссеминированный энцефаломиелит. Повышенный риск когнитивного дефицита и деменции, психотических расстройств и эпилепсии или судорог через два года после заражения SARS-CoV-2 предполагает, что любой механизм должен быть постоянно активным после острой инфекции: например, эндотелиопатия может привести к повреждению или хрупкости церебральной сосудистой сети с риском тромботических событий или транссудации. Дети не подвержены повышенному риску аффективных или тревожных расстройств, возможное объяснение заключается в том, что COVID-19 провоцирует расстройства настроения и тревожность посредством кратковременного патогенетического механизма, связанного со стрессом, к которому дети менее восприимчивы [44].

Следует отметить, что факторы риска психоневрологических расстройств, которые возникают в острой фазе COVID-19 (пожилой возраст, мужской пол, европеоидная раса, тяжелое течение COVID-19) отличаются от факторов риска пост-COVID психоневрологических осложнений (средний возраст, женский пол, принадлежность к расовым и этническим меньшинствам). Общим фактором риска является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунных, неврологических и психических [13].

Механизмы нервно-психических осложнений при «длинном COVID» многофакторны и включают в себя прямое инфицирование ЦНС, а также вторичные эффекты SARS-CoV-2: гипоксемию, микроваскулит, нейровоспаление, гиперкоагуляцию, нарушение гематоэнцефалического барьера и/или баланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Это проявляется повреждением эндотелия, микрокровоизлияниями, нарушением базальной пластинки капилляров и экстравазацией фибриногена в паренхиму головного мозга. Неразрешившееся системное воспаление и оксидативный стресс на системном уровне приводят к дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, системы коагуляции, иммунитета, пула нейротрансмиттеров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также психосоциальному стрессу в ответ на пандемию COVID-19 [13, 53]. У пациентов с PACS-ассоциированными неврологическими симптомами обнаружены повышенные уровни белков грелина и аденозиндезаминазы, связанных с негативной регуляцией циркадного цикла сна/бодрствования. Интересно, что у пациентов с более чем тремя PACS-ассоциированными симптомами наблюдается дополнительное увеличение циркадного индекса. Обсуждаются также аутоиммунные механизмы развития психоневрологического PACS. После заражения SARS-CoV-2 у некоторых пациентов развивается острый диссеминированный энцефаломиелит, острый некротизирующий энцефаломиелит, синдром Гийена–Барре или поперечный миелит, которые, как считается, вызваны молекулярной мимикрией (гомологией белков SARS-CoV-2 с эпитопами белков организма человека). ЦНС-специфичный аутоиммунный ответ после инфекции SARS-CoV-2 подтверждает эту гипотезу [40].

Совпадение клинических симптомов пост-COVID синдрома (необъяснимая патологическая усталость / непереносимость физической нагрузки, невосстанавливающий сон, неспецифическая миалгия и головная боль, проблемы с мышлением/запоминанием, описываемые как «мозговой туман», нарушения вегетативной нервной системы и чувствительности) с МЭ/СХУ у некоторых пациентов указывает на потенциальную предрасположенность перенесших COVID-19 к развитию МЭ/СХУ [41].

У пациентов с пост-COVID синдромом и серьезными неврологическими (когнитивными и функциональными) нарушениями с помощью [^{18}F]DPA714 ПЭТ/МРТ показано глубокое распространенное нейровоспаление в таламусе, который является важным регулятором усталости и когнитивных функций: «Степень нейровоспаления у этих пациентов с “длинным COVID” впечатляет» [48].

В исследовании G. Douaud и соавт. [10] описано снижение когнитивных функций у пациентов с «длинным COVID», связанное с истончением коры и потерей объема серого вещества. У этих пациентов также обнаружено распространенное нейровоспаление по всему мозгу и значительные функциональные нарушения. Прижизненная количественная

[^{18}F]DPA-714 ПЭТ позволила получить пространственную информацию о нейровоспалении у пациентов с PACS и показала, что оно ассоциировано с персистирующими неврологическими симптомами.

Нефрологический тип PACS. Исследователи, занимающиеся изучением нефрологического типа PACS, приходят к выводу, что у пациентов без хронических болезней почек в анамнезе он обусловлен повреждением почечных тканей, включая паренхиму, протоки и сосуды, во время острой фазы COVID-19. Наблюдение в течение 5–6 месяцев позволяет констатировать, что у половины выживших после тяжелой формы COVID-19 пациентов острое повреждение почек (ОПП), даже требовавшее заместительной почечной терапии, полностью разрешилось, но у остальных оно переросло в хроническую болезнь почек (ХБП), и большинство пациентов с ХБП по-прежнему нуждаются в заместительной почечной терапии. Для всех пациентов, перенесших COVID-19 в отделении интенсивной терапии, обязателен тщательный амбулаторный мониторинг функции почек [5].

Повреждение эндотелия, вызванное вирусом SARS-CoV-2, инициирует активацию тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов и высвобождение в циркуляцию нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК), приводящих к быстрой окклюзии, нарушению микроциркуляции и повреждению органов. Возникающее в результате тромбовоспаление вызывает ишемически-реперфузионное повреждение органов-мишеней. У 15–30% пациентов имеется длительное повреждение почек, что повышает вероятность трансформации ОПП в ХБП [7].

ИММУНОЛОГИЯ ПОСТ-COVID СИНДРОМА

PACS всегда сопровождается иммунной дисрегуляцией и персистирующим полиорганным воспалением. Общими механизмами, лежащими в основе PACS, являются наличие персистирующего воспаления и стойкой иммунной активации [29]. Повышенные сывороточные уровни маркеров воспаления (С-реактивного белка, TNFα, IFNγ и IL-6) наблюдались у людей, выздоровевших от COVID-19, у которых наблюдалось развитие PACS, при этом количество воспалительных маркеров коррелировало с количеством симптомов PACS [9].

C. Phetsouphanh и соавт. описали стойкую иммунную дисфункцию через 8 месяцев после нетяжелой инфекции SARS-CoV-2, характеризующуюся высокоактивированными сигнатурами врожденного иммунитета и высокой экспрессией IFN I и III типа [30]. Стойкий дисбаланс врожденного иммунитета подтверждается повышенными уровнями так называемых нейтрофильных внеклеточных ловушек (сетей внеклеточной нейтрофильной ДНК, вызывающих окклюзию капилляров, нарушение микроциркуляции и повреждение органов) в плазме пациентов с нетяжелой и тяжелой формами COVID-19, а также пациентов с пост-COVID синдромом по сравнению со здоровыми людьми [31]. Продукция SARS-CoV-2-специфичных антител через 6–8 недель после острой инфекции независимо ассоциирована с симптомами «длинного COVID» через 6 месяцев наблюдения, что предполагает наличие биологической связи между иммунным ответом и «длинным COVID» [2].

PACS может проявляться истощением иммунных клеток или индукцией рефрактерной воспалительной реакции с сохранением локальной дисфункции тканей. Замечена тенденция к повышению секреции воспалительных цитокинов IL-6 и TNFα у пациентов с PACS. Цитокин IL-6, который считается главным медиатором цитокинового шторма, показан как фактор долговременных нейропсихиатрических симптомов у выживших после COVID-19 [41]. При этом комбинация медиаторов воспаления обладает большей прогностической силой [30], поэтому для дальнейшего изучения PACS необходим мониторинг цитокинов в динамике.

В поиске иммунологических основ PACS проведено продольное мультиомное исследование пациентов с COVID-19 в момент первоначального клинического диагноза (T1), выздоровления от острого COVID-19 (T2) и через 2–3 месяца после появления начальных симптомов (T3). У большинства участников группы T3 обнаружены антитела против S(spike)-белка вируса SARS-CoV-2. Титры нейтрализующих антител коррелировали с тяжестью острого заболевания. Это свидетельствует о том, что у большинства пациентов группы T3 сохраняется сильный гуморальный ответ против SARS-CoV-2 [40].

SARS-CoV-2 способен сохраняться в определенных тканях. Дисрегуляция и персистирующее воспаление не требуют постоянного присутствия вирусного антигена после острого вирусного заболевания. Тем не менее исследования указывают на существование

постоянного резервуара антигенов SARS-CoV-2. В то время как инфекционный SARS-CoV-2 обычно присутствует в дыхательных путях только в течение первой недели после появления симптомов, вирусные РНК и белковые антигены обнаруживаются в головном мозге, кишечнике, лимфоидных органах, репродуктивной системе, сердечно-сосудистой системе, мышцах, глазах, аппендиксе, тканях молочной железы, печени, легких, плазме, стуле и моче в течение недель или месяцев после разрешения острых симптомов [6, 16, 39, 45]. Циркулирующий S-антиген SARS-CoV-2 обнаружен у 60% пациентов с PACS через 12 месяцев после постановки диагноза по сравнению с 0% у инфицированных SARS-CoV-2 без симптомов «длинного COVID» [42].

Функциональная избыточность при патогенных процессах может способствовать развитию хронических симптомов. Латентные патогены, способные реактивироваться в условиях нарушенной вирусом SARS-CoV-2 иммунной регуляции, изменяют экспрессию генов и метаболизм человека посредством тех же механизмов, которые использует коронавирус для уклонения от иммунного надзора и подавления иммунного ответа инфицированного человека. При этом регуляция иммунитета оказывается нарушенной в большей степени, чем в случае одной инфекции. Вследствие этой функциональной избыточности активность одного патогена может поддерживать вирулентность другого. Например, SARS-CoV-2 экспрессирует белки, которые нарушают регуляцию интерферонового ответа хозяина. Вирусы гепатита С и простого герпеса также подавляют интерфероновый сигналинг и экспрессию интерферон-стимулируемых генов. Из этого следует, что у пациентов — носителей этих вирусов может быть больше проблем с формированием иммунного ответа на SARS-CoV-2. Различные патогены могут совместно с SARS-CoV-2 поддерживать гипоксическую среду, способствующую долгосрочным сосудистым и связанным с ними метаболическим расстройствам у пациентов с PACS. Гипоксическая среда, в свою очередь, может стимулировать активность латентных патогенов, например индуцировать реактивацию вируса Эпштейна–Барр. Высокий уровень функциональной избыточности, с помощью которой различные патогены модулируют экспрессию генов человека, иммунитет и метаболизм, означает, что каждый пациент с хроническими симптомами, возникающими в результате их активности, уникален. Вместе с тем способность различных патогенов инфицировать один и тот же тип клеток может привести к общим симптомам у пациентов с разными микробными патогенами. Например, инфицировать блуждающий нерв и вызвать сходные наборы хронических симптомов у разных пациентов. Активность персистирующих возбудителей является формой предрасположенности к COVID-19. Это связано с тем, что пожизненная необходимость контролировать вирулентность таких патогенов ложится значительным бременем на иммунную систему. Таким образом, латентная инфекция увеличивает вероятность развития PACS [32].

Функциональный анализ для идентификации антигенной специфичности Т-клеточных рецепторов (T-cell receptor, TCR) и исследования динамики транскрипции SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток идентифицировал 150 000 TCR, специфичных для 600 эпитопов, охватывающих весь протеом вируса SARS-CoV-2. Эти функциональные TCR интегрированы с данными секвенирования транскриптомов и эпитопов в одиночных клетках, чтобы выявить транскриптом SARS-CoV-2-специфичных Т-клеток CD8. У пациентов с желудочно-кишечным PACS SARS-CoV-2-специфичные цитотоксические Т-клетки CD8 продемонстрировали недифференцированные фенотипы во время острой фазы COVID-19, а у пациентов с респираторно-вирусными PACS — противоположную тенденцию. Эта расходящаяся динамика для различных типов PACS предполагает, что желудочно-кишечный PACS и респираторно-вирусный PACS могут иметь разные патогенетические пути. Анализ транскрипционных отличий между цитотоксическими Т-клетками CD8 в острой фазе заболевания, которые превратились в эффекторные Т-клетки памяти через 2–3 месяца после выздоровления, и теми, которые клонально сократились, показал, что в предшественниках Т-клеток памяти активированы гены, которые ингибируют воспаление или предотвращают чрезмерную активацию, например *DUSP2* (dual specificity phosphatase 2) и ген транскрипционного фактора *JUNB*, контролирующего пролиферацию и дифференцировку Т-клеток. Напротив, в эффекторных клонотипах, предназначенных к удалению путем апоптоза, активированы гены, связанные с воспалительными реакциями. Подобные генные сигнатуры наблюдались в Т-клетках CD4. Цитомегаловирус-специфичные Т-клетки CD8 пациентов

с COVID-19, которые сохраняются после выздоровления, ассоциированы с желудочно-кишечным PACS, что подтверждает экспрессия генов *GNLY* (granulysin), *GZMB* (granular enzyme B) и *PRF1* (perforin 1), используемая в качестве суррогатного маркера цитотоксичности [40].

Многие фенотипы иммунных клеток, связанные с тяжелым COVID-19, в разной степени остаются после выздоровления и ассоциированы с PACS. Например, супрессорные клетки миелоидного происхождения, которые вызывают иммунный паралич (вторичный иммунодефицит на фоне избыточной стимуляции) и служат предиктором летальности в острой фазе COVID-19, остаются активными после выздоровления у пациентов с PACS, основным симптомом которого является отделение мокроты. Аналогично, наличие после выздоровления субпопуляции NK-клеток, напоминающих клетки памяти, ассоциировано с PACS, основным симптомом которого является кашель. Регуляторные Т-клетки, активированные в острой стадии COVID-19, ассоциированы с множеством различных типов PACS, включая желудочно-кишечные, респираторные и неврологические [40].

Анализ транскриптомов выявил группы пациентов с четырьмя различными иммунными эндотипами. Эндотип 1 обогащен Th1-сигнатурами в Т-клетках CD4, M1-подобными воспалительными сигнатурами в моноцитах, цитотоксическими эффекторными сигнатурами в Т-клетках CD8 и NK-клетках и сигнатурами памяти в В-клетках. Эндотип 2 обогащен Th2-сигнатурами Т-клеток CD4, M2-подобными (противовоспалительными) моноцитарными сигнатурами и сигнатурами плазматических В-клеток. Эндотип 3 (промежуточный) демонстрировал переходный иммунный статус между эндотипами 1 и 2, а эндотип 4 (наивный) — сигнатуры наивных Т- и В-клеток и покоящихся NK-клеток. Изучение функциональности Т-клеток CD8 и CD4 после выздоровления показало различную степень стойкой первичной иммунной активации у всех пациентов. Группа пациентов с эндотипом 2 характеризуется самым высоким уровнем госпитализации. Это означает, что иммунитет типа 2 неэффективен с точки зрения элиминации вируса. Исследование эволюции иммунитета от момента постановки диагноза COVID-19 до выздоровления показало, что уже на ранних стадиях течения инфекции пациенты предрасположены к развитию определенных PACS. Это предполагает наличие у этих пациентов факторов PACS во время диагностики COVID-19. После выздоровления пациенты эволюционируют в один из четырех иммунных эндотипов, и это можно предвидеть на основании данных, полученных на момент постановки диагноза COVID-19. Многие факторы риска PACS можно измерить на ранней стадии заболевания, хотя ассоциации между факторами PACS и эндотипами установлены лишь частично. Следует отметить промежуточную «гибридную» группу, которая обновляет каноническую дихотомию иммунной поляризации Th1/Th2. Этот промежуточный эндотип требует дальнейшего изучения, поскольку он ассоциирован как с реактивацией латентного ЭБВ, так и с образованием ААТ против IFNα2. Кроме того, тот факт, что в группе пациентов с наивным (наименее активированным/поляризованным) эндотипом после выздоровления наблюдается меньше случаев PACS, подтверждает гипотезу о связи стойкой иммунной активации и PACS [32].

Исследователи из Австрии представили модель, рассматривающую альтернативно поляризованные макрофаги M2 как основной вклад в молекулярные изменения, характеризующие пост-COVID состояние. Протеомика плазмы продемонстрировала низкие уровни белков острой фазы и секретируемых макрофагами провоспалительных цитокинов у пациентов с «длинным COVID» по сравнению с полностью выздоровевшими, что указывает на отсутствие провоспалительной активности. Дополнительные доказательства противовоспалительного статуса получены при анализе липидома, который показал повышенные уровни противовоспалительных липидных метаболитов, способствующих толерогенной поляризации макрофагов. Таким образом, системное торможение воспалительных процессов, наблюдаемое в пост-COVID состоянии, может быть результатом преобладания альтернативно поляризованных макрофагов M2 [22].

Аутоиммунитет в патофизиологии пост-COVID синдрома. Участники 13 Международного конгресса по аутоиммунитету (AUTO13, Афины, июнь 2022 г.) называли SARS-CoV-2 «аутоиммунным вирусом» [26]. Для этого имеются веские основания. Аутоантитела (ААТ) обнаружены в различных тканях пациентов с COVID-19 и вовлечены в развитие пост-COVID синдрома. Из-за его способности вызывать гиперстимуляцию иммунной системы коронавирус SARS-CoV-2 связан с несколькими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Кавасаки, болезнь Грейвса, системная красная волчанка

(СКВ) и многими другими [27], стимулирует выработку множественных ААТ, что, в свою очередь, может привести к опасным для жизни аутоиммунным заболеваниям [3]. ААТ негативно коррелируют с антителами против SARS-CoV-2 и ассоциированы с различными паттернами PACS. Образование ААТ, особенно анти-IFNα2 и антинуклеарных (антител против компонентов клеточного ядра, например рибонуклеопротеинов), ассоциировано с иммунной дисфункцией и летальностью от COVID-19 [37].

Эти наблюдения позволяют предположить, что уровни ААТ на момент постановки диагноза COVID-19 могут предвосхищать изменения уровней биомаркеров определенных PACS.

SARS-CoV-2-специфичные реакции при пост-COVID синдроме. Для выяснения биологических основ «длинного COVID» проведено поперечное исследование с участием 215 лиц, разделенных на четыре группы: 1) здоровые, неинфицированные (здоровый контроль); 2) здоровые, невакцинированные, ранее инфицированные SARS-CoV-2; 3) здоровые, ранее инфицированные SARS-CoV-2 без стойких симптомов (выздоровевший контроль, ВК); 4) лица с сохраняющимися симптомами после острой инфекции SARS-CoV-2 («длинный COVID», ДС). У участников групп ВК и ДС прошло более года с момента первоначального заражения. По всем показателям состояния здоровья у участников группы ДС наблюдалось значительное увеличение интенсивности симптомов и резкое ухудшение качества жизни. Пациенты группы ДС часто сообщали о хронической усталости (87%), «тумане в голове» (78%), проблемах с памятью (62%) и спутанности сознания (55%). Постуральная ортостатическая тахикардия также была частой в группе ДС, при этом 38% участников имели объективные клинические диагнозы. О негативном влиянии пост-COVID состояния на статус занятости сообщили 51% участников группы ДС. Анализ циркулирующих иммунных медиаторов и гормонов также выявил выраженные различия в содержании кортизола, IL-6 и других растворимых факторов у участников с «длинным COVID» по сравнению с контрольными группами, причем снижение уровня кортизола (47 нг/мл против 90 нг/мл) является наиболее значимым индивидуальным предиктором. Сывороточный уровень кортизола был самым высоким у здоровых неинфицированных лиц из первой контрольной группы, ниже у реконвалесцентов и самым низким у участников с «длинным COVID». Порог 70,38 нг/мл обеспечивает максимальную точность классификации (91,9%). Этот гипокортицизм не связан с изменением уровня адренокортикотропного гормона, что свидетельствует о неадекватно притупленном компенсаторном ответе гипоталамо-гипофизарной оси [21]. Значение величины и распространенности гипокортицизма у людей с «длинным COVID» подчеркивается тем, что низкий уровень кортизола является доминирующей характеристикой, определяющей точное разделение участников с «длинным COVID» методами компьютерного моделирования. Низкие уровни кортизола на ранней стадии COVID-19 ассоциированы с респираторным типом «длинного COVID» [40]. Кортизол играет важную роль в развитии гомеодинамических реакций на стресс, а гипокортицизм клинически совпадает с симптомами ДС [21].

Уровни SARS-CoV-2-специфичных IgG повышены у участников группы ДС по сравнению с вакцинированной контрольной группой. Пептидное профилирование связывания антител с S-белком SARS-CoV-2 продемонстрировало увеличенное связывание у участников с ДС, что свидетельствует о хронических иммунных реакциях на вирусные антигены [21]. Другие сообщения подтверждают присутствие персистентных антигенов вируса SARS-CoV-2 в циркуляции [42], кишечных и печеночных биоптатах [1, 6] у людей с «длинным COVID», которые могут вызывать постоянный гуморальный ответ. Многомерное иммунное профилирование участников группы ДС выявило повышенный гуморальный иммунный ответ на вирусные антигены, отличные от SARS-CoV-2, особенно на ЭБВ. Виремия ЭБВ во время острого COVID-19 у госпитализированных пациентов предсказывает развитие стойких пост-COVID симптомов [40]. Повышенный уровень IgG против антигенов ЭБВ предполагает реактивацию латентных вирусов герпеса (ЭБВ и вирус ветряной оспы / опясывающего лишая). Анализ ответов IgG выявил значимые положительные корреляции между реактивностью на антигены ЭБВ и популяцией Т-клеток фенотипа CD4 IL-4+/IL-6+ у лиц с «длинным COVID». Эти результаты свидетельствуют о том, что реактивация герпесвируса не является случайной после заражения SARS-CoV-2, и другие вирусы, кроме SARS-CoV-2, могут усугублять стойкие изменения в циркулирующих иммунных эффекторных популяциях. Исследо-

вания, изучающие иммунную дисрегуляцию у людей с пост-COVID синдромом, перенесших COVID-19 в легкой форме, обнаружили изменения популяций Т-клеток, включая функциональное истощение Т-клеток, снижение количества эффекторных клеток памяти CD4+ и CD8+ и повышенную экспрессию ингибирующей молекулы PD1 в клетках центральной памяти, сохраняющуюся в течение не менее 13 месяцев [15]. В контексте гипотез, предполагающих, что ААТ могут способствовать патогенезу пост-COVID синдрома [8], результаты исследования J. Klein и соавт. [21] показывают, что ААТ играют ограниченную роль в патологии заболевания. Тем не менее они могут быть связаны с некоторыми симптомами «длинного COVID» и играть модифицирующую роль. Авторы предлагают минимальный набор растворимых биомаркеров (снижение уровня кортизола, повышение уровня IL-8 и галектина-1) для диагностики «длинного COVID».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

«Длинный COVID» — это мультисистемное заболевание с вовлечением многих органов и систем организма. Он уже поразил миллионы людей во всем мире, и это число продолжает расти, причем значительная часть людей с «длинным COVID» может получить пожизненную инвалидность, если не будут предприняты соответствующие меры. Самой большой проблемой, связанной с пост-COVID синдромом, является тот факт, что этот синдром нельзя рассматривать как единую клиническую единицу, и поэтому он требует комплексного междисциплинарного лечения, специально адаптированного к типу и тяжести симптомов. Последствия для здоровья, которые сохраняются после острой фазы COVID-19, широко варьируют и представляют собой растущую глобальную проблему здравоохранения. Несмотря на экспоненциальный рост числа исследований и публикаций, посвященных различным аспектам пост-COVID синдрома, многое остается непроясненным, особенно если учесть уникальность индивидуальных клинических и молекулярных паттернов. Вариантов диагностики и лечения пациентов с пост-COVID синдромом в настоящее время недостаточно, проверенные и официально одобренные методы лечения отсутствуют, и необходимы клинические исследования для тщательной проверки методов лечения, которые воздействуют на основные биологические механизмы, включая персистенцию вируса, нейровоспаление, гиперкоагуляцию и аутоиммунитет. Физическая реабилитация считается полезной [2]. К пробелам в знаниях относятся отсутствие определяющих показателей, биомаркеров, диагностических критериев, позволяющих идентифицировать инфекцию SARS-CoV-2 как основную этиологию различных PACS; отсутствие хорошо охарактеризованных адекватных контрольных групп и лонгитюдных исследований; неизвестное влияние генетических вариантов SARS-CoV-2 на фенотип PACS; неопределенный когнитивный, психиатрический и функциональный статус до COVID-19; неопределенный эффект взаимодействия лекарств для лечения COVID-19 с лекарствами для лечения сопутствующих заболеваний/расстройств [13]. Все это открывает перед клиницистами и исследователями широкий спектр направлений будущих исследований в области этиологии, патогенеза и лечения пост-COVID синдрома.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Вклад авторов. Все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.

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

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

ADDITIONAL INFORMATION

Author contribution. Thereby, all authors made a substantial contribution to the conception of the study, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the article, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the study.

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

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

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Arostegui D., Castro K., Schwarz S. et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the

intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection. JPGN Reports. 2022;3(1):e152. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000152.
2. Blomberg B., Cox R.J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. Cell Rep Med. 2022;3(3):100552. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100552.
3. Cabral-Marques O., Halpert G., Schimke L.F. et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. Nat Commun. 2022;13(1):1220. DOI: 10.1038/s41467-022-28905-5.
4. Cervia C., Zurbuchen Y., Taeschler P. et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. Nat Commun. 2022;13(1):446. DOI: 10.1038/s41467-021-27797-1.
5. Chand S., Kapoor S., Naqvi A. et al. Long-term follow up of renal and other acute organ failure in survivors of critical illness due to Covid-19. J Intensive Care Med. 2022;37(6):736–742. DOI: 10.1177/08850666211062582.
6. Cheung C.C.L., Goh D., Lim X. et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. Gut. 2022;71(1):226–229. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280.
7. Chiang K.C., Imig J.D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: a potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2022;31(1):36–46. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000750.
8. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. Nat Med. 2022;28(5):911–923. DOI: 10.1038/s41591-022-01810-6.
9. Davis H.E., McCorkell L., Moore Vogel J., Topol E.J. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. Nat Rev Microbiol. 2023;21(3):133–146. DOI: 10.1038/s41579-022-00846-2.
10. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. Nature. 2022;604(7907):697–707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5.
11. Espejo C., Mejia-Renteria H., Travieso A. et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. Eur Heart J. 2021;42(Suppl.1): ehab724–1078. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078.
12. Finney L.J., Doughty R., Lovage S. et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation. Ann Am Thorac Soc. 2021;18(10):1740–1743. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL.
13. Frontera J.A., Simon N.M. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19. JAMA Psychiatry. 2022;79(8):811–817. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616.
14. Gluckman T.J., Bhave N.M., Allen L.A. et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play. J Am Coll Cardiol. 2022;79(17):1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003.
15. Glynne P., Tahmasebi N., Gant V., Gupta R. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines. J. Investig. Med. 2022;70(1):61–67. DOI: 10.1136/jim-2021-002051.
16. Goh D., Lim J.C.T., Fernaíndez S.B. et al. Persistence of residual SARS-CoV-2 viral antigen and RNA in tissues of patients with long COVID-19. Front. Immunol. 2022;13:939989. DOI: 10.3389/fimmu.2022.939989.
17. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. Crit Rev Clin Lab Sci. Published online December. 2021;58(5):297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895.
18. Hingorani K.S., Bhadola S., Cervantes-Arslanian A.M. COVID-19 and the brain. Trends Cardiovasc Med. 2022;32(6):323–330. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.04.004.
19. Huang Y., Pinto M.D., Borelli J.L. et al. COVID symptoms, symptom clusters, and predictors for becoming a long-hauler: looking for clarity in the haze of the pandemic. Clin Nurs Res. 2022;31(8):1390–1398. DOI: 10.1177/10547738221125632.
20. Kappelmann N., Dantzer R., Khandaker G.M. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. Psychoneuroendocrinology. 2021;131:105295. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295.
21. Klein J., Wood J., Jaycox J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. Nature. 2023;623(7985):139–148. DOI: 10.1038/s41586-023-06651-y.
22. Kovarik J.J., Bileck A., Hagn G. et al. A multi-omics based anti-inflammatory immune signature characterizes long COVID-19 syndrome. iScience. 2023;26(1):105717. DOI: 10.1016/j.isci.2022.105717.
23. Lambert N., Corps S., El-Azab S.A. et al. The other COVID-19 survivors: Timing, duration, and health impact of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. J Clin Nurs. 2024;33(1):76–88. DOI: 10.1111/jocn.16541.
24. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q. et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. Gut. 2022;71(3):544–552. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989.
25. Mahmoud Z., East L., Gleva M. et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. Int J Cardiol. 2022;366:35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018.
26. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A. et al. The mosaic of autoimmunity — Finally discussing in person. The 13th

international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens. Autoimmun Rev. 2022;21(10):103166. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103166.
27. Mobasheri L., Nasirpour M.H., Masoumi E. et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. Cytokine. 2022;154:155873. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155873.
28. Peluso M.J., Deeks S.G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. Trends Immunol. 2022;43(4):268–270. DOI: 10.1016/j.it.2022.02.008.
29. Peluso M.J., Deitchman A.N., Torres L. et al. Long-term SARS-CoV-2-specific immune and inflammatory responses in individuals recovering from COVID-19 with and without post-acute symptoms. Cell Rep. 2021;36(6):109518. DOI: 10.1016/j.celrep.2021.109518.
30. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. Nat Immunol. 2022;23(2):210–216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x 67.
31. Pisareva E., Badiou S., Mihalovičová L. et al. Persistence of neutrophil extracellular traps and anticardiolipin auto-antibodies in post-acute phase COVID-19 patients. J Med Virol. 2023;95(1):e28209. DOI: 10.1002/jmv.28209.
32. Proal A.D., Van Elzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. Front Microbiol. 2021;12:698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169.
33. Reese J.T., Blau H., Casiraghi E. et al. N3C Consortium, and RECOVER Consortiumv. Generalisable long COVID subtypes: Findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. eBioMedicine. 2023;87:104413. DOI: 10.1016/j.ebiom.2022.104413.
34. Rinaldo R.F., Mondoni M., Parazzini E.M. et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. Eur Respir J. 2021;58(2):2100870. DOI: 10.1183/13993003.00870-2021.
35. Rodriguez-Sanchez I., Rodriguez-Mañas L., Laosa O. et al. Long COVID-19: the need for an interdisciplinary approach. Clin Geriatr Med. 2022;38(3):533–544. DOI: 10.1016/j.cger.2022.03.005.
36. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M. et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing. Chest. 2022;161(1):54–63. DOI: 10.1016/j.chest.2021.08.010.
37. Son K., Jamil R., Chowdhury A. et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. Eur Respir J. 2023;61(1):2200970. DOI: 10.1183/13993003.00970-2022.
38. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022;22(4):e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
39. Stein S., Ramelli S., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. Nature. 2022;612(7941):758–763. DOI: 10.1038/s41586-022-05542-y.
40. Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. Cell. 2022;185(5):881–895.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014.
41. Sukocheva O.A., Maksoud R., Beeraka N.M. et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. J Adv Res. 2022;40:179–196. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.013.
42. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. Clin Infect Dis. 2023;76(3):e487–e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722.
43. Taquet M., Dercon Q., Harrison P.J. Six-month sequelae of post-vaccination SARS-CoV-2 infection: a retrospective cohort study of 10,024 breakthrough infections. Brain Behav Immun. 2022;103:154–162. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.013.
44. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. Lancet Psychiatry. 2022;9(10):815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7.
45. Tejerina F., Catalan P., Rodriguez-Grande C. et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19. BMC Infect. Dis. 2022;22(1):211. DOI: 10.1186/s12879-022-07153-4.
46. Van Gassel R.J.J., Bels J.L.M., Raafs A. et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. Am J Respir Crit Care Med. 2021;203(3):371–374. DOI: 10.1164/rccm.202010-3823LE.
47. Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. Radiology. 2022;303(2):444–454. DOI: 10.1148/radiol.2021211746.
48. Visser D., Golla S.S.V., Verfaillie S.C.J. et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET. medRxiv. 2022. DOI: 10.1101/2022.06.02.22275916.
49. Wells A.U., Devaraj A., Desai S.R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties. Radiology. 2021;299(1):E216–E218. DOI: 10.1148/radiol.2021204482.
50. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent COVID-19 symptoms in a community

study of 606,434 people in England. Nat Commun. 2022;13(1):1957. DOI: 10.1038/s41467-022-29521-z.

51. Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. Lancet Respir Med. 2021;9(7):747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0.
52. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. Nat. Med. 2022;28(3):583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3.
53. Yang C., Zhao H., Tebbutt S.J. A glimpse into long COVID and symptoms. Lancet Respir Med. 2022;10(9):e81. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X.
54. Yang J., Markus K., Andersen K.M. et al. Definition and measurement of post-COVID-19 conditions in real-world practice: a global systematic literature review. BMJ Open. 2024;14(1):e077886. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-077886.
55. Zhang Y., Chinchilli V.M., Ssentongo P., Ba D.M. Association of Long COVID with mental health disorders: a retrospective cohort study using real-world data from the USA. BMJ Open. 2024;14(2):e079267. DOI: 10.1136/bmjopen-2023-079267.