

УДК 577.24

ИЗМЕНЕНИЯ СОСТОЯНИЯ ЖИЗНЕННО ВАЖНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА ПРИ LONG-COVID-19

© 2023 г. Б. И. Кузник^{1, 2}, К. Г. Шаповалов¹, Н. И. Чалисова^{3, 4, *}

¹Читинская государственная медицинская академия, Чита, Россия

²Инновационная клиника “Академия здоровья”, Чита, Россия

³Институт физиологии им. И.П. Павлова РАН, Санкт-Петербург, Россия

⁴Санкт-Петербургский институт биорегуляции и геронтологии, Санкт-Петербург, Россия

*e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Поступила в редакцию 05.05.2022 г.

После доработки 16.06.2022 г.

Принята к публикации 17.06.2022 г.

Длительный COVID-19 или Long-COVID-19 является затяжным заболеванием, которое продолжает изучаться. Представлены данные по эпидемиологии, основным симптомам, характерным для Long-COVID-19. Обсуждаются вопросы, связанные с патогенезом заболевания. При этом особое внимание уделяется процессу воспаления (в том числе эндотелия сосудистой стенки), состоянию иммунной системы (цитокиновый шторм), системе гемостаза (механизм развития микроангиопатии и тромбоза) и окислительному стрессу. При анализе особое место отводится нарушениям ЦНС, включая органические поражения мозга, и расстройствам когнитивных функций. Кроме того, описаны известные к настоящему времени осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и органов дыхания. Лечение и реабилитация больных Long-COVID-19 является не только медицинской, но и значительной социальной проблемой.

Ключевые слова: длительный ковид-19 (Long-COVID-19), иммунитет, гемостаз, воспаление, осложнения, ЦНС, когнитивные функции, сердце, сосуды, легкие

DOI: 10.31857/S0042132423010052, **EDN:** HKWMCS

ВВЕДЕНИЕ

Длительный COVID-19 или Long-COVID-19 – термин, обозначающий затяжное заболевание, признаки которого проявляются даже после купирования его основных симптомов. Его также называют постострым COVID-19 (post-acute COVID-19), продолжающимся симптоматическим COVID-19 (longoing symptomatic COVID-19), хроническим COVID-19 (chronic COVID-19), постковидным-19 синдромом (post COVID-19 syndrome) и продолжительным COVID-19 (long-haul COVID-19). Изредка используется термин постострые последствия инфекции SARS-CoV-2 (post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection – PASC) и постострый COVID-19 (2.PASC) (Rubin, 2020), а также долгожители COVID-19 (long-haulers COVID-19). Следовательно, Long-COVID-19 можно представить как совокупность различных клинических симптомов у пациентов, считавшихся выздоровевшими от COVID-19, которые могут проявиться как минимум через четыре недели после первоначального заражения (Chipra et al., 2022). Следует отметить, что постострый или длительный COVID становится все более распространенным синдромом. Он включает в себя множество

изнурительных симптомов, которые могут длиться в течение нескольких недель или более (месяцы, годы), даже после легко протекающего заболевания (Dani et al., 2021). Длительный COVID-19 концептуализируется как полиорганное заболевание с широким спектром клинических проявлений, которые могут свидетельствовать о легочных, сердечно-сосудистых, эндокринных, гематологических, почечных, желудочно-кишечных, дерматологических, иммунологических, психиатрических или неврологических заболеваниях. Полагают, что Long-COVID-19 на самом деле является миалгическим энцефаломиелитом. “При этом сходства между этими двумя заболеваниями наблюдаются при сравнении Международных консенсусных критериев диагностики миалгического энцефаломиелита с симптомами, описанными при длительном COVID-19” (Espinosa Rodríguez et al., 2021, p. 65).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ LONG-COVID-19

Постковидный синдром, или Long-COVID-19, развивается у каждого третьего взрослого и каждого десятого ребенка независимо от тяжести пе-

ренесенного заболевания (Pazuhina et al., 2022). При этом симптомы могут быть обусловлены стойким хроническим воспалением (например, утомляемостью), последствиями повреждения органов (например, фиброзом легких, хронической болезнью почек), госпитализацией и социальной изоляцией (например, атрофией мышц, недоеданием) (Scordo et al., 2021).

К настоящему времени людей, больных длительным COVID-19, насчитывают миллионы. Так как к марту 2021 г. число подтвержденных случаев заражения COVID-19 по всему миру перевалило за 110 млн, можно предположить, что к указанному сроку в той или иной степени признаки и симптомы длительного ковида могли испытывать по меньшей мере около 15 млн человек. Трудно представить, какое число больных длительным COVID-19 имеется к настоящему времени. По всей видимости, приведенная цифра в 15 млн человек должна быть, как минимум, удвоена. Их количество, пока длится пандемия, с каждым днем будет только нарастать.

ДЕФИНИЦИИ И СИМПТОМОКОМПЛЕКС LONG-COVID-19

Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации NICE (National institute for health and care excellence), Шотландская межвузовская сеть рекомендаций SIGN (Scottish intercollegiate guidelines network), Королевский колледж врачей общей практики RCGP (Royal college of general practitioners) различают в течении инфекции COVID-19 три фазы: острый COVID-19 (признаки и симптомы инфекции COVID-19 до 4 нед.); продолжающийся симптоматический COVID-19 (4–12 нед.); пост-COVID-19-синдром – признаки и симптомы сохраняются более 12 нед. (Shah et al., 2021). Термин Long-COVID-19 обозначает признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острой фазы COVID-19 и включают как продолжающийся симптоматический COVID-19, так и пост-COVID-19-синдром. Хронический COVID и долгосрочный COVID – это другие названия, используемые для описания последствий COVID-19 (Mahase et al., 2020; Callard, Perego, 2021).

Согласно мнению некоторых авторов (López Castro, 2020), симптомы или аномальные клинические параметры, сохраняющиеся более двух недель после начала заболевания COVID-19, не возвращающиеся к исходному здоровому уровню, могут рассматриваться как долгосрочные последствия патологического процесса. О таких сдвигах в деятельности организма больного чаще всего сообщается у выживших после тяжелых и критических состояний. Но длительные изменения в деятельности различных органов и систем также на-

блюдаются у лиц с легко протекающей инфекцией и даже у тех, кто не нуждался в госпитализации.

Отмечается (Silva Andrade et al., 2021), что симптомы Long-COVID-19 не являются локализованными. Они могут проявляться на уровне иммунной, легочной, кровеносной, сердечно-сосудистой, желудочно-кишечной, нервной систем. При этом мультисистемные поражения при Long-COVID-19 сопровождаются цитокиновым штормом, который приводит к воспалению эндотелия, тромбозу микрососудов и полиорганной недостаточности (Silva Andrade et al., 2021).

Необходимо отметить, что большинство симптомов при Long-COVID-19 похожи на симптоматику, развивающуюся во время острой фазы заболевания, из которых наиболее часто регистрируемые: усталость, одышка, кашель, головная боль, затуманенный мозг, аносмия и дисгевзия (Garg et al., 2021). Сообщается о более разнообразных и изнурительных симптомах, затрагивающих кожный покров, дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную системы, ЦНС. При поражении ЦНС могут возникать обострения психоневрологического характера или появление новых психических расстройств, особенно у тех пациентов с Long-COVID-19, кто имел сопутствующее тяжелое состояние или поступил в отделение интенсивной терапии (Wong et al., 2020; Garg et al., 2021).

Отмечают (López Castro, 2020) пять наиболее частых симптомов при Long-COVID-19: усталость (58%), головная боль (44%), нарушение внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%). Согласно данным (Okada et al., 2021), через 6 мес. от начала COVID-19 потеря обоняния или вкуса является вторым по распространенности стойким симптомом после утомляемости.

Установлено (Yelin et al., 2021), что среди госпитализированных пациентов с COVID-19, рентгенологические изменения сохранялись почти у двух третей пациентов через 90 дней после выписки. Одновременно выявлялось снижение когнитивных функций, падение качества жизни, одышка. Больше всего на жизнь пациентов влияли боль в мышцах и трудности при выполнении обычных действий.

При наблюдении за пациентами в течение почти 4 мес. после появления симптомов заболевания (Xiong et al., 2021) выявлены наиболее частые симптомы: утомляемость и одышка.

Изучено влияние COVID-19 на когорту из 150 выздоравливающих пациентов, которые лечились амбулаторно после легких и умеренных эпизодов (Carvalho-Schneider et al., 2021). С пациентами связывались через 30 и 60 дней после появления симптомов и просили заполнить простой опросник относительно имеющихся симптомов заболевания и общего самочувствия. Исследование показывает, что две трети пациентов сообщают

ли по крайней мере об одном симптоме как на 30-й, так и на 60-й день, а треть испытуемых чувствовала себя на 60-й день так же плохо, как и во время острого эпизода, или хуже. Выявлены наиболее распространенные симптомы: anosmia или ageusia (27.8% — на 30-й день, 22% — на 60-й), за которыми следовали гриппоподобные симптомы (36% — на 30-й день, 21% — на 60-й).

Значительное число исследований указывает на то, что, помимо пневмонии и острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), Long-COVID-19 приводит к мультисистемным поражениям в виде миокардита, аритмий, остановки сердца, желудочно-кишечных симптомов, гипоксемического повреждения головного мозга, острого нарушения функции печени и почек (Garg et al., 2021). Имеются также сообщения о кожных поражениях в виде крапивницы, пятнисто-папулезных высыпаний, подобных обморожению пальцев рук и ног (ковидные стопы), ливедоидной васкулопатии, ветряной оспы, везикул варицеллоформной формы. Клинически многие из этих кожных поражений, скорее всего, вторичны по отношению к окклюзии малых и средних кровеносных сосудов из-за образования микротромбов или из-за вирусных иммунных комплексов антиген-антитело. И такое же объяснение может быть справедливым для возможного гипоксемического повреждения, одновременно происходящего в других жизненно важных органах — в мозге, сердце, легких и почках.

ПАТОГЕНЕЗ LONG-COVID-19

Согласно некоторым данным (Pierce et al., 2022), патогенез Long-COVID-19 включает четыре патофизиологические категории: вирусоспецифические патофизиологические вариации, окислительный стресс, иммунологические аномалии и воспалительное повреждение. Вместе с тем, за последнее время стало известно, что по своей генетической природе вирус SARS-CoV-2 не однороден. Среди штаммов РНК-вирусов отмечаются 9 новых коронавируса, включая α , β , γ , δ , Омикрон (BA.1, BA.2). От штамма вируса, вызвавшего заболевание COVID-19, во многом зависит симптоматика, тяжесть и исход патологического процесса.

Вирус SARS-CoV-2 поражает людей любого возраста, тогда как частота госпитализаций больных COVID-19 увеличивается по мере старения. Чем старше пациенты, тем чаще они попадают в отделение реанимации и интенсивной терапии и тем чаще у таких больных появляются симптомы, характерные для Long-COVID-19 (Verity et al., 2020). При этом женщины, по сравнению с мужчинами, болеют Long-COVID-19 в 1.5 раза чаще, однако подобная разница не наблюдается у лиц старше 80 лет (Garg et al., 2020). При этом у мужчин COVID-19 протекает тяжелее и с более высоким уровнем смертности, чем у женщин. По всей

видимости, это связано с действием андрогенов, так как их рецептор активирует рецепторы клеточной поверхности, которые опосредуют проникновение вируса в клетку (Nassau et al., 2022).

Ультроструктурные исследования показывают, что SARS-CoV-2 повреждает клетки с вирусным распределением в цитоплазме, и многие вирусные частицы инкапсулируются в цитоплазматические везикулы. При этом репликация SARS-CoV-2 запускает высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов. Гибель клеток индуцируется в эпителии дыхательных путей, альвеолярных эпителиальных и эндотелиальных клетках сосудов, в которых наблюдается высокая экспрессия ACE2 (angiotensin converting enzyme 2) (Lucas et al., 2020; Yap et al., 2020). ACE2, как известно, — важнейший элемент ренин-ангиотензин-альдостероновой системы — РААС, участвующей в регуляции артериального давления, электролитного гомеостаза, роста и пролиферации клеток, воспаления. Он также содержится и во внеклеточном матриксе. В острой фазе SARS-CoV-2 проявляет особое сродство к рецепторам ACE2, выявляемым в высокой концентрации в легких, печени, почках и кровеносных сосудах. В первую очередь вирус поражает дыхательную систему и, достигнув альвеол легких, прикрепляется к клеткам-хозяевам, особенно к пневмоцитам II типа. Повреждая альвеолы, SARS-CoV-2 способствует разрушению эндотелия капилляров, вызывая эндотелиит, что приводит к образованию микротромбов (Кузник и др., 2020a; López Castro, 2020; Garg et al., 2020, 2021). Проникая в кровеносные сосуды, SARS-CoV-2 распространяется по всему организму. При этом вирус стимулирует эндотелий и форменные элементы крови, вызывая значительное высвобождение цитокинов и хемокинов, что в тяжелых случаях приводит к цитокиновому шторму (Кузник и др., 2020a, 2020b; Khavinson et al., 2020, 2021). Предполагается, что у больных Long-COVID-19 существует связь между синдромом активации тучных клеток и интенсивностью цитокинового шторма. При этом вызванное чрезмерной воспалительной реакцией повреждение органа требует гораздо больше времени для нормализации поврежденных функций, что и является причиной появления основных симптомов при Long-COVID-19 (López Castro, 2020).

Установлено, что общие иммунные аномалии при COVID-19, сопровождаемые цитокиновым штормом, включают прогрессирующую гиперцитокинемию с повышением уровней TNF- α , IL-6, IL-1 β , IL-10 и других провоспалительных хемокинов, а также активированных макрофагов, с увеличением концентрации и с усилением активации NF- κ B, наблюдаемым в случаях средней и тяжелой степени тяжести. При этом инициируется воспаление и высвобождение молекулярных паттернов, связанных с повреждением, являю-

щихся характерными чертами и для COVID-19 (Morris et al., 2021).

Важная роль в патогенезе COVID-19 отводится интерферонам, особенно IFN-1. Коронавирусы способны ингибировать продукцию интерферона как *in vitro*, так и *in vivo*. Установлено, что у пациентов с тяжелой формой COVID-19, по сравнению с пациентами с легкими или среднетяжелыми случаями, выявляется значительное снижение действия IFN-1 (Hadjadj et al., 2020; Adeloeye et al., 2021). Следует также указать на значение NK-лимфоцитов (*natural killer*) в патогенезе тяжелых осложнений при COVID-19, содержание которых, особенно при тяжелом течении инфекции, вызванной SARS-CoV-2, значительно падает. По всей видимости, NK-клетки мигрируют в легкие и другие органы инфицированных SARS-CoV-2 пациентов (Wang et al., 2020a). В то же время при COVID-19 в плазме пациентов повышается содержание TNF- α , секретируемого моноцитами. В свою очередь, возникающая при COVID-19 дисфункция моноцитов негативно отражается на противовирусной функции NK-клеток (Любавина и др., 2021).

Одно из важнейших проявлений COVID-19 – образование комплексов антиген–антитело ко второй или третьей неделе, когда активизируется гуморальный иммунитет (Strauss et al., 2020). Появляющиеся аутоантитела (аАТ) в значительной степени ответственны за фиброз легких и другие долгосрочные последствия COVID-19, возникающие у пациентов. При этом наблюдаются нарушения регулирующей функции иммунитета, лежащие в основе протромботического состояния, и развитие поражений органов, наблюдаемое у пациентов с Long-COVID-19 (Zuo et al., 2020).

Для того, чтобы оценить и долгосрочное воздействие инфекции SARS-CoV-2 на иммунную систему, и наличие аАТ, проведено проспективное исследование двух групп пациентов: с острым SARS-CoV-2 и ранее инфицированных SARS-CoV-2 – всего 80 человек, а также 39 не болевших COVID-19 доноров (Lingel et al., 2021). Уровень аАТ против циклического цитруллинированного пептида – ЦЦП – специфического предиктора ревматоидного артрита был значимо ($p = 0.035$) повышен только у реконвалесцентов. Значительное (до критических цифр) повышение уровня тканевой трансглутаминазы (ТГ) – специфического предиктора целиакии – наблюдалось и у пациентов с острым течением COVID-19, и у выздоравливающих ($p = 0.002$). Повышенный уровень антител как к ЦЦП, так и к ТГ выявлялся через 4–8 мес. после инфицирования SARS-CoV-2. Антитела к ТГ встречались преимущественно у пациентов пожилого возраста на фоне пост-SARS-CoV-2-специфического иммунного состава ($R^2 = 0.31$; $p = 0.044$). Следовательно, повышенное содержание антител к ЦЦП, и к ТГ мо-

жет сохраняться в течение длительного времени после выздоровления даже от легко перенесенного COVID-19.

Наиболее вероятно, что основным механизмом возникновения при COVID-19 энцефалопатии, энцефалита, миелита и острого диссеминированного энцефаломиелита является гиперактивация иммунной системы, сопровождаемая гиперовоспалением и цитокиновым штормом, а также одновременной выработкой специфических аАТ против тканей ЦНС. аАТ обнаружены преимущественно в спинномозговой жидкости тяжелобольных пациентов с COVID-19. Прояснение вклада нейроиммунологических механизмов, в том числе образования аАТ, в долгосрочные последствия после перенесенного заболевания COVID-19: утомляемость, ухудшение памяти, нарушение сна или тревожность – потребует длительного клинического наблюдения.

У 31 пациента, страдающего различными симптомами Long-COVID-19 после острой фазы заболевания, исследовали (Wallukat et al., 2021) содержание аАТ к различным рецепторам. При этом у всех выявлено от 2 до 7 различных аАТ к рецепторам GPCR-fAAB (G protein-coupled receptors – functional autoantibodies), которые действовали как агонисты рецепторов. Среди них были как положительные, так и отрицательные аАТ к GPCR-fAAB. Положительные хронотропные GPCR-fAAB, выявленные в крови пациентов с длительным COVID-19, нацелены на β_2 -адренорецептор (β_2 -fAAB), α_1 -адренорецепторы (α_1 -fAAB), AT1-рецептор ангиотензина II (AT1-fAAB) и ноцицептин-подобный опиоидный рецептор (NOC-fAAB). Идентифицированные отрицательные хронотропные GPCR-fAAB нацелены на мускариновый M2-рецептор (M2-fAAB), MAS-рецептор (MAS-fAAB) и ETA-рецептор (ETA-fAAB). Высказано предположение, что стойкое наличие аАТ к GPCR-fAAB лежит в основе патогенеза Long-COVID-19.

Указывается (Bornstein et al., 2021), что существует поразительное сходство Long-COVID-19 с миалгическим энцефаломиелитом, также называемым синдромом хронической усталости, связанным с вирусным и аутоиммунным патогенезом. Согласно мнению авторов, в патогенезе обоих заболеваний ключевую роль должны играть антитела к рецепторам нейротрансмиттеров против β -адренергических и мускариновых рецепторов. Авторами (Bornstein et al., 2021) обнаружено одинаковое повышение выявленных аАТ в обеих группах пациентов. Экстракорпоральный аферез с использованием специального фильтра эффективен для значительного снижения количества таких антител, явно снижая изнурительные симптомы у пациентов с синдромом хронической усталости. Предположительно, такая форма нейрофереза может стать мно-

гообщающим терапевтическим вариантом для пациентов с пост-COVID-19-синдромом.

Известно, что волчаночный антикоагулянт (lupus anticoagulant, LA) входит в число антител к фосфолипидам (aPL), увеличивающих время свертывания крови. LA выявляются у пациентов с антифосфолипидным синдромом, что само по себе представляет значительный фактор риска тромбоза. Можно полагать, что наличие LA является одним из признаков COVID-19 у больных с тяжелым и длительным течением заболевания, что, безусловно, способствует тромбообразованию. При этом наибольшему риску тромбоза из-за aPL подвергаются пациенты с самыми высокими титрами или множественными положительными результатами. Видимо, в основе действия aAT при Long-COVID-19 лежит распознавание ряда собственных антигенов, приводящее к связыванию антигена. При этом модифицируются важные процессы, участвующие в воспалении, защите от патогенов и коагуляции. При Long-COVID-19 значительно возрастает распространенность aAT, нацеленных на иммуномодулирующие белки, включая цитокины, хемокины, компоненты комплемента и белки клеточной поверхности. Все это способствует не только более тяжелому, но и продолжительному течению патологического процесса (Chen et al., 2021).

Кроме того, SARS-CoV-2 способствует высвобождению клеточного АТФ. Повышенный уровень внеклеточного АТФ активирует пуриnergические рецепторы иммунных клеток, инициируя физиологический провоспалительный иммунный ответ. Персистирующая вирусная инфекция еще больше стимулирует высвобождение АТФ, что приводит к активации P2X7-пуриnergических рецепторов (P2X7Rs) и к тяжелому, но физиологическому воспалению. Прогрессирование заболевания детерминирует длительную активацию P2X7Rs, вызывающую гибель клеток и неконтролируемое высвобождение АТФ, что обуславливает цитокиновый шторм и десенсибилизацию всех других пуриnergических рецепторов иммунных клеток. Это провоцирует иммунный паралич с сопутствующими инфекциями или вторичными инфекциями, обозначаемый как гипервоспаление (Dani et al., 2021; Estiri et al., 2021), что может быть одной из причин развития Long-COVID-19.

Выявлено (Su et al., 2022) четыре предвосхищающих фактора риска тяжелого течения и длительного заболевания во время первоначальной диагностики COVID-19: диабет 2-го типа, РНК-емия SARS-CoV-2, виремия вируса Эпштейна–Барр и наличие специфических aAT.

Как уже подчеркивалось, тяжелое течение COVID-19, а также появление Long-COVID-19 чаще возникают у людей пожилого и старческого возраста. Процесс старения, характеризующийся

стабильной остановкой роста, в основе которого лежат нарушения провоспалительных и профилактических функций, вносит вклад не только в патогенез COVID-19, но и в длительность его протекания. Следует отметить у пожилых пациентов с COVID-19 большую вероятность накопления высокого уровня факторов, способствующих клеточному старению. При этом стареющие клетки могут способствовать неконтролируемому цитокиновому шторму, опосредованному SARS-CoV-2, а также длительной чрезмерной воспалительной реакции. Наконец, стареющие клетки способствуют повреждению тканей, ведущему к легочной недостаточности и мультитканевой дисфункции (Pezzini, Padovani, 2020).

Таким образом, все представленные данные свидетельствуют о чрезвычайной сложности патогенеза Long-COVID-19. В этом процессе далеко не последнюю роль играет воспаление, развитие цитокинового шторма, тромбообразование, появление aAT к собственным тканям и рецепторным образованиям, а также множество других пока еще мало изученных факторов.

Предлагается (Chippa et al., 2022) следующая схема, отображающая множественные поражения органов, вызываемых коронавирусом и приводящих к длительному COVID-19 (рис. 1).

ПОРАЖЕНИЯ ЦНС И НАРУШЕНИЯ КОГНИТИВНЫХ ФУНКЦИЙ

В настоящее время неоспоримо доказано, что вирус SARS-CoV-2 проникает в мозг либо через кровотоки, либо через нервные окончания, что считается прямым путем. Такие выводы основаны на исследованиях, сообщающих о наличии вирусного материала в спинномозговой жидкости и клетках головного мозга. Более того, инфекция SARS-CoV-2 может напрямую поражать нервную систему цитопатическим образом. При этом нейровирусная SARS-CoV-2 может происходить на границе нервно-слизистой оболочки путем проникновения через слизистые и региональные нервные структуры (Meinhardt et al., 2021). Тем не менее косвенные механизмы, в том числе нарушения свертывания крови и длительная активация иммунной системы, могут привести к дальнейшим повреждениям тканей и органов, в том числе и мозга, наблюдаемым в ходе болезни. При этом возникает множество неврологических симптомов различной степени тяжести — от головных болей до опасных для жизни инсультов (Haidar et al., 2022). Одновременно вирус SARS-CoV-2 приводит к активации микроглии и астроцитов с выделением медиаторов нейровоспалительного ответа (Tremblay et al., 2020). В частности, активация глии у пациентов с COVID-19 средней и тяжелой степени сопровождается увеличением концен-

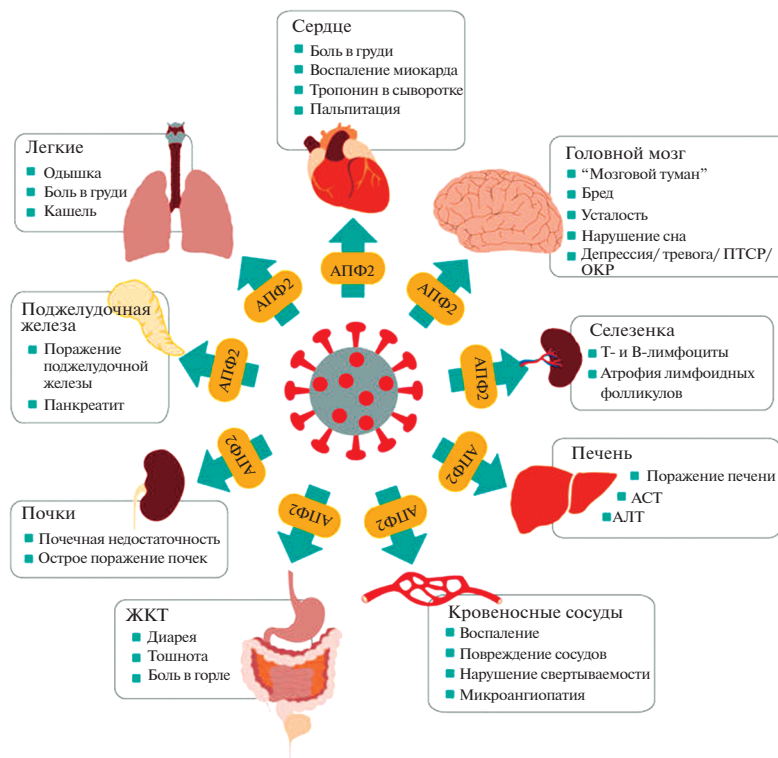


Рис 1. Множественные поражения органов, вызываемых коронавирусом и приводящих к длительному COVID (Chirra et al., 2022). Из данной схемы явствует, что нет таких органов и систем, поражение которых не сопровождало бы LONG-COVID-19. ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство; ОКР – обсессивно-компульсивное расстройство; АСТ – аспартатаминотрансфераза; АЛТ – аланинаминотрансфераза.

трации плазменных биомаркеров повреждения ЦНС (Kanberg et al., 2020).

Длительное течение COVID-19, сопровождаемое чувством страха, способно привести к уменьшению объема головного мозга. Даже страх заболеть сопровождается уменьшением объема правой задней части поясной извилины (Takahashi et al., 2022). Однако значительные изменения в структуре головного мозга наблюдаются при длительном течении заболевания. В частности, при этом отмечается значительная потеря плотности и объема серого вещества, особенно в парагиппокампальной извилине, связанной с кодированием памяти, в латеральной орбитофронтальной коре, участвующей в принятии решений, и в островковой доле, играющей роль в образовании эмоций. У госпитализированных пациентов, находящихся на длительной терапии, наблюдается более выраженная потеря серого вещества в поясной коре, центральном ядре миндалевидного тела и некоторых регионах гиппокампа. Все эти области, как известно, связаны с памятью и формированием эмоций. Исследованы последствия COVID-19 для головного мозга у 34 выписанных пациентов без неврологических проявлений (Tian et al., 2022). Установлено, что в тяжелых случаях гипоперфузия корти-

кального церебрального кровотока, наблюдаемая через 3 мес., через 10 мес. была менее выраженной.

Известно, что цитокиновый шторм резко активизирует фермент индоламин-2,3-диоксигеназу (IDO-1), что приводит к увеличению метаболитов кинуренина. Кинуренин метаболизируется IDO-1 в головном мозге с образованием хемокинов, длительное воздействие которых может привести к долговременному поражению головного мозга. При этом нейроинвазия SARS-CoV-2 увеличивает локальный уровень ангиотензина II за счет подавления ACE2. Таким образом, ангиотензин II может увеличивать метаболиты кинуренина, вызывая прооксидантные и провоспалительные эффекты, что приводит к нарушению когнитивной функции, усилению окислительного стресса и снижению нейротрофического фактора головного мозга. Помимо длительных респираторных проблем и хронической усталости, у пациентов возникают проблемы с концентрацией внимания, памятью, которые могут сопровождаться психиатрическими или неврологическими осложнениями. У людей разного возраста с COVID-19 риск любого психического диагноза в течение года оказался на 20–60% выше, чем у не переболевших этой инфекцией. Эти нарушения могут возникать даже после бессимптомного течения инфекции, а также по-

сле легкого (Logue et al., 2021). Согласно данным (Мао et al., 2020), COVID-19 у 36% пациентов связан с неврологическими проявлениями. При этом неврологические проявления могут варьироваться от легкой головной боли или мозгового тумана до более серьезных осложнений – синдрома Гийена–Барре (Alberti et al., 2020), энцефалита (Moriguchi et al., 2020), артериального и венозного инсультов (Kananeh et al., 2020). Проанализировав 19 исследований, в которых приняли участие в общей сложности 11 324 пациента, авторы (Premraj et al., 2022) пришли к выводу, что распространенность неврологических симптомов после COVID-19 проявлялась в следующем порядке: утомляемость (37%), туман в голове (32%), проблемы с памятью (27%), нарушение внимания (22%), миалгия (18%), аносмия (12%), дисгевзия (11%) и головная боль (10%). Нейропсихиатрические состояния включали нарушения сна (31%), тревогу (23%) и депрессию (12%). У пациентов, у которых при начале заболевания отмечались усталость и неврологические симптомы (головное головокружение, головная боль), последующие нарушения когнитивных функций развивались чаще.

Один из наиболее частых симптомов, о которых сообщают пациенты с длительным ковидом, – мозговой туман, который также называют мысленным туманом или затуманиванием сознания. Ощущение тумана в голове после перенесенного коронавируса может быть вызвано процессами, схожими с теми, которые происходят при болезни Альцгеймера. Часть пациентов, перенесших коронавирус, жалуются на спутанность мыслей и проблемы с координацией, трудности при попытках сосредоточиться. Причиной могут быть так называемые таупатии – дефекты мозга, возникающие в результате слипания тау-белка из-за воспалительных процессов в результате коронавируса. Аналогичные дефекты появляются при болезни Альцгеймера. Эти сходства приводят к гипотезе о том, что неврологические симптомы могут возникать в результате нейровоспаления и дисфункции иммунных клеток как на периферии, так и в ЦНС, а также к предположению, что долгосрочные последствия Long-COVID-19 могут привести к когнитивным нарушениям в целом. Проведенные исследования позволяют сделать вывод (Graham et al., 2021; Meier et al., 2021), что для лечения тумана в голове после коронавируса могут использоваться методы и препараты, применяемые при борьбе с симптомами болезни Альцгеймера.

Установлено, что за COVID-19 могут последовать различные виды неврологических повреждений и болезни с разнообразными проявлениями: химиосенсорные или хемосенсорные расстройства, мышечные повреждения, энцефалопатия, делирий, кома, менингит, энцефалит, цереброваскулярные заболевания, периферические и центральные ней-

роиммунологические расстройства (Graham et al., 2021). Можно выделить четыре типа подобных расстройств: 1) неврологические, связанные с последствиями легочных заболеваний, и проявляемые вместе с ними синдром системной воспалительной реакции и сепсис; 2) прямое проникновение вируса в ЦНС; 3) вызванные постинфекционными иммуноопосредованными осложнениями, включая синдром Гийена–Барре или острый диссеминированный энцефаломиелит; 4) расстройство периферического органа, его дисфункция или сбой в специфической деятельности (Zhou et al., 2020; Logue et al., 2021). Действительно, неврологические осложнения COVID-19 могут происходить из взаимодействия этих четырех типов повреждений.

Известно, что ОРДС при COVID-19 является критическим состоянием, приводящим нередко к Long-COVID-19. Установлено, что после перенесенного ОРДС более двух третей пациентов через год от начала заболевания сообщали о клинически значимых симптомах усталости (Komaroff, Lipkin, 2021). При этом отмечаются боли в различных органах, нарушения сна, появление симптомов, указывающих на вегетативную дисфункцию, ухудшение общего состояния после незначительного увеличения физической и/или когнитивной активности, наличие нейрокогнитивной инвазивности (Mantovani et al., 2021).

Сообщается (Ye et al., 2020) о нескольких психоневрологических симптомах: головной боли (44%), расстройстве внимания (27%) и аносмии (21%). Наблюдались и другие симптомы, в том числе мозговой туман и невропатии. Этиология симптомов у пациентов с COVID-19 сложна и многофакторна. Они могут быть связаны с прямым воздействием инфекции, цереброваскулярным заболеванием, включая заболевания, вызванные гиперкоагуляцией (Okada et al., 2021), физиологическим нарушением (гипоксия), побочными эффектами лекарств и социальными аспектами потенциально смертельного заболевания (Wong et al., 2020). Взрослые имеют удвоенный риск получить новый диагноз психического расстройства после COVID-19 с наиболее распространенными состояниями: тревожными расстройствами, слабоумием и бессонницей. В свою очередь нарушения сна могут способствовать более выраженному проявлению психических расстройств. Всем пациентам, выздоравливающим после COVID-19, рекомендуется оказание психоневрологической помощи.

Один из симптомов пост-COVID-19 – выпадение волос, которое можно рассматривать как отток телогена (диффузное выпадение волос) после серьезного системного стресса или инфекции. При этом фолликулы преждевременно переходят из фазы активного роста (анагена) в фазу покоя (телоген) (Okada et al., 2021).

Хемосенсорные дисфункции, включая anosmia, гипосмию, агевзию и гипогевзию, — частые симптомы инфекции SARS-CoV-2.

Нарушение вкуса у пациентов с COVID-19 описывается как гипогевзия — снижение вкусовых ощущений; дисгевзия — изменение или искажение вкусовых ощущений; anosmia — полная потеря вкуса. Общая распространенность нарушений вкуса составляет 45%, в том числе дисгевзия — 38%, гипогевзия — 35%, агевзия — 24%, со средней продолжительностью симптомов 15 дней, после чего пациенты полностью выздоравливали, или заболевание могло переходить в хроническую форму (Singer-Cornelius et al., 2021). Эти результаты могут отражать нейротропную инвазию вируса и возможное повреждение нервной системы. Каждая отдельная вкусовая сенсорная клетка (сенсоры сладкого, горького, кислого, соленого и умами) соединяет каждый соответствующий нейрон ганглия во вкусовой луковице. SARS-CoV-2 может проникать в эти афферентные нейроны, и колонизация вирусом надолго нарушает проводимость сенсорных нервов.

Следует заметить, что вирус может проникать через экспрессирующий ACE2 многослойный плоский эпителий дорсального языка и нитевидные сосочки вблизи вкусовых сосочков и в конечном итоге прогрессировать до инфекции вкусовых клеток. Предполагается, что микроворсинки вкусовых сенсорных клеток позволяют SARS-CoV-2 проникать в клетки (Okada et al., 2021). При исследовании аутопсийных и амбулаторных образцов слюнных желез с COVID-19 преобладали Т-лимфоцитарное воспаление (CD3) с повышенным содержанием В-лимфоцитов (CD20) и инфильтрация (Huang et al., 2021). При этом воспалительные и иммунные ответы на SARS-CoV-2 во вкусовых рецепторах и тканях слюнных желез могут различаться у разных людей, в том числе в зависимости от пола, возраста и генетической изменчивости (Okada et al., 2021). Вместе с тем о потере обоняния и вкуса пациенты сообщают более часто, чем о других симптомах (Agyeman et al., 2020). Отмечено, что потеря обоняния при подвиде омикрона BA.2 встречается чаще, чем при омикроне BA.1.

Обонятельный канал — самый сильный кандидат на путь проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС. Фактически существует взаимосвязь между обонятельным путем и подкорковыми и корковыми структурами, что может объяснить обонятельные нарушения, часто возникающие у пациентов с SARS-CoV-2. Особое значение имеет тот факт, что эти нейроны постоянно регенерируются из недифференцированных базальных клеток. Обонятельный путь начинается в верхней части носовой полости/слизистой оболочки, где располагается обонятельный эпителий. Обонятельные ре-

цепторы расположены на биполярных нейронах, которые образуют небольшие пучки, составляющие обонятельный нерв (DosSantos et al., 2020; Haidar et al., 2021, 2022). Эти анатомические особенности позволяют вирусу достигать головного мозга и спинномозговой жидкости через обонятельный нерв и луковичу в течение 7 дней, вызывая воспаление и демиелинизирующую реакцию (Bohmwald et al., 2018). Метаанализ показывает, что при COVID-19 распространенность обонятельной дисфункции колеблется от 41.0 до 61.0%, а распространенность вкусовой дисфункции — от 38.2 до 49.0%. Примечательно, что потеря вкуса постоянно рассматривается как частый симптом Long-COVID-19, определяемого как сохранение симптомов через четыре недели после заражения. В ретроспективной когорте из 3737 пациентов, которые сообщили об anosmia и/или дисгевзии во время острого COVID-19, у 68% восстановилось обоняние и у 73% — вкус в течение шести недель после появления симптомов (Agyeman et al., 2020; Nguyen et al., 2021).

При Long-COVID-19 могут наступать нарушения глотания (дисфагия), что может быть следствием как первичного поражения центральной и периферической сети глотательных нейронов, так и искусственной вентиляции легких. Клинические наблюдения при COVID-19 (длительный COVID) указывают на персистенцию дисфагии. Следовательно, эти пациенты также нуждаются в продолжительных вмешательствах для восстановления безопасного и достаточного перорального питания.

ПАТОЛОГИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ И ТРОМБООБРАЗОВАНИЕ

При инфекции SARS-CoV-2 сердечно-сосудистые проблемы: инсульт, тромбоэмболия, тромбоз глубоких вен и инфаркт миокарда — все чаще становятся важной причиной смерти (Haidar et al., 2021). Исследование ученых из Медицинской школы Вашингтонского университета в Сент-Луисе и сотрудников Системы здравоохранения Сент-Луиса по делам ветеранов в США показало, что люди, переболевшие COVID-19 даже в легкой форме, на протяжении от одного месяца до года после заражения подвержены повышенному риску развития болезней сердечно-сосудистой системы и опасных состояний. Цереброваскулярные заболевания, аритмии, ишемическая и неишемическая болезни сердца, перикардит, миокардит, сердечная недостаточность, тромбоэмболия, инсульт — вот перечень заболеваний сердечно-сосудистой системы у переболевших COVID-19 даже в легкой форме. В новом исследовании американские ученые (Xie et al., 2022) использовали базу данных Министерства по делам ветеранов США, чтобы проследить последствия заболевания у

153760 человек, перенесших COVID-19 разной степени тяжести. Авторы оценивали риски развития сердечно-сосудистых заболеваний у переболевших, по сравнению с современной здоровой когортой, начиная с 30 дней после положительного теста до конца исследования. У переболевших вырос риск инсульта, транзиторных ишемических атак, мерцательной аритмии, перикардита, миокардита. Значительным был также рост риска инфаркта миокарда, ишемической кардиомиопатии, сердечной недостаточности, остановки сердца, легочной эмболии и тромбоза глубоких вен. Вырос общий риск большого сердечно-сосудистого нежелательного события (major adverse cardiovascular event, MACE). Повышенные риски сохранялись во всех подгруппах при разделении по возрасту, полу и по наличию или отсутствию сопутствующих заболеваний: повышенного давления, диабета и гиперлипидемии. Риски были выше у людей, которые тяжело перенесли острую фазу инфекции, однако они были повышены даже у тех, кто перенес болезнь без госпитализации. Причины роста рисков неясны. Исследователями выдвигаются разные гипотезы — от прямого поражения кардиомиоцитов вирусом и воспаления эндотелиальных клеток до аномальной устойчивой активации иммунной системы и аутоиммунных реакций. Также есть сторонники гипотезы о встройке генома SARS-CoV-2 в ДНК зараженных клеток с последующей экспрессией химерных белков (Xie et al., 2022).

В обобщающих исследованиях (Adeloye et al., 2021) сообщалось, что сердечно-легочные симптомы, включая боль в груди, одышку, усталость и вегетативные проявления, в частности постуральную ортостатическую тахикардию, распространены и в большой мере определяют и повышенную тревогу, и значительную инвалидность в дальнейшем. Сообщалось о ряде сердечно-сосудистых нарушений у пациентов после острой фазы, включая воспаление миокарда, инфаркт миокарда, дисфункцию правого желудочка и аритмию. Патологические механизмы отсроченных осложнений до сих пор плохо изучены, при этом наблюдается диссоциация между продолжающимися симптомами и объективными показателями сердечно-легочного здоровья. Ожидается, что COVID-19 изменит долгосрочную траекторию многих хронических сердечных заболеваний, которыми часто страдают люди с риском тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы.

Острая сердечная недостаточность (ОСН) — одно из основных осложнений у всех групп больных после COVID-19. Восстановление после ОСН происходит медленно и нередко сопровождается Long-COVID-19 (Lu et al., 2022). Развитие инсульта при COVID-19 — далеко не редкое явление, вероятность которого увеличивается в связи с возрастом, сопутствующими заболеваниями и тя-

жестью инфекции. Также отмечаются множественные случаи инсульта у молодых, в том числе ранее здоровых, пациентов с COVID-19. Это позволяет сделать предположение, что сам вирус может быть ответственным за инициацию и обострение тромботических явлений.

Вероятные механизмы, способствующие возникновению Long-COVID-19, — повреждение клеток, длительное выделение вируса, хронический иммунный воспалительный ответ и значительное усиление коагуляционной активности (Estiri et al., 2021; Tran et al., 2022). Вопрос, как и почему возникает гиперкоагуляция при COVID-19, изучен довольно подробно и освещен в целом ряде отечественных обзоров (Симарова и др., 2021; Слуханчук и др., 2021). Однако за последнее время появились сведения, по-новому освещающие механизм развития гиперкоагуляции и тромбоза при COVID-19. Оказалось, что уровень аАТ к фосфолипидам в крови у пациентов с COVID-19 коррелирует с экспрессией маркеров активации клеток эндотелия — молекул клеточной адгезии E-селектина, VCAM-1 и ICAM-1. При этом активация эндотелия нередко приводит к сосудистым патологиям, в том числе к тромбозу. В крови пациентов с COVID-19 обнаружена высокая концентрация антител IgG и IgM к трем типам фосфолипидов: кардиолипину, бета-2-гликопротеину I и фосфатидил-серину/протромбину (PS/PT), покрывающих эндотелий сосудов, а также находящихся в головном мозге и в легких. Наличие циркулирующих aPL — сильнейший фактор, способный при COVID-19 активировать эндотелий. При этом образуются иммунные комплексы с активированной отрицательной поверхностью фосфолипидов, что приводит к усилению воспаления и спонтанному формированию тромбов в артериях и венах, нередко сопровождающих Long-COVID-19 (Shi et al., 2022).

Не вызывает сомнений наличие глубокой и стойкой эндотелиальной дисфункции у пациентов с COVID-19 не только при тяжелом течении заболевания, но и у больных средней тяжести (Кузник и др., 2020a; Haidar et al., 2022). При этом наблюдаются значительные изменения функции эритроцитов, способствующие гиперкоагуляции и развитию тромбозов. Эти изменения характеризуются повышенным образованием АФК, что определяет нарушение функции эндотелия посредством повышения регуляции сосудистой аргиназы-1 и окислительного стресса в острой фазе. Более того, эритроциты больных COVID-19 индуцировали активацию аргиназы-1 и усиление окислительного стресса в эндотелиальных клетках и клетках гладкой мускулатуры. А избыток эндотелиальной аргиназы-1 снижал биодоступность NO и угнетал эндотелиальную NO-синтазу (eNOS), что приводило к последующему увеличению продукции АФК, способствующему тромбообразованию. Сле-

дует, однако, заметить, что одним из факторов, запускающих эндотелиальную дисфункцию, индуцированную эритроцитами, служит IFN γ (Mahdi et al., 2022).

Новые освещающие механизм возникновения гиперкоагуляции факты не снижают значения ранее установленных: активации системы комплемента и РААС, развития цитокинового шторма, увеличения микровезикул, активации тромбоцитов и других.

Установлено, что при COVID-19 в основном страдают артерии как верхних, так и нижних конечностей. На фоне тромбоза может развиться тяжелая ишемия – критическое ухудшение кровоснабжения, и дело доходит даже до ампутации конечности. Нередко пациенты благополучно переносят пик самого заболевания, но позже, если остаются без прикрытия антикоагулянтной или дезагрегантной терапии, сталкиваются с тромбозом. Так, сообщается (Ponzo et al., 2021) о клиническом опыте с четырьмя пациентами, пораженными COVID-19 и перенесшими ампутацию конечностей вследствие острой необратимой ишемии. Гистологическое исследование с гематоксилином/эозином выявило характерные воспалительные клетки и позволило сделать предположение о возможном наличии у описанных пациентов инфекционного ангиита, вызванного COVID-19.

ПОРАЖЕНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

Известно, что при вдыхании вируса наиболее подвержены заражению верхние и нижние дыхательные пути, тяжесть поражения легких тесно связана с интенсивностью инфицирования Long-COVID-19, сопровождаемого постепенной потерей функции легких, что связано с легочным интерстициальным фиброзом (Goh et al., 2020; Wang et al., 2020a; Ponzo et al., 2021). Легочные осложнения, сопровождающие длительный COVID, безусловно, могут сказаться на качестве повседневной жизни людей, изначально считающих себя выздоровевшими от основного заболевания. Еще первые работы показали, что примерно 20% инфицированных пациентов нуждаются в госпитализации, а 6% – в интенсивной терапии и в инвазивной процедуре искусственной вентиляции легких. При этом у 8.2% от общего числа случаев наступала быстрая и прогрессирующая дыхательная недостаточность, аналогичная ОРДС (Torres-Castro et al., 2021). Более того, тяжелый ОРДС под воздействием вируса SARS-CoV-2 стал причиной более трех миллионов смертей во всем мире, несмотря на применение всех возможных терапевтических вариантов искусственной вентиляции легких (Magasaña et al., 2021). Установлено, что вирус может поражать легкие тремя путями: ОРДС с диффузным альвеолярным повреждением; диффузная тромботическая альвеолярная микрососуди-

стая окклюзия; воспаление дыхательных путей, связанное с медиаторами воспаления. Результатом этих процессов и их комбинации становится нарушение альвеолярной оксигенации, гипоксемия и ацидоз. При отсутствии эффективного лечения последствиями нарушенной оксигенации оказываются либо смерть пациента от дыхательной недостаточности, либо, если пациент выздоравливает, необратимое повреждение легких (Catalabrese et al., 2020; Wang et al., 2020b).

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что поражение легких COVID-19 сопровождается различными патофизиологическими явлениями: диффузной деструкцией альвеолярного эпителия, образованием гиалиновой мембраны, повреждением капилляров и кровотечениями, фиброзной пролиферацией альвеолярных перегородок, легочной консолидацией. Обширное повреждение альвеолярных эпителиальных и эндотелиальных клеток с вторичной фибропролиферацией указывает на возможность хронического ремоделирования сосудов и альвеол, ведущего к фиброзу легких и/или легочной гипертензии (Frija-Masson et al., 2020). При этом наступает дыхательная недостаточность, поражение легочных сосудов, приводящее к тромбозам или очаговой эмболии легочной артерии, а также к пневмонии, заканчивающейся легочным фиброзом (Silva Andrade et al., 2021).

Картина повреждения легочной ткани при внедрении вируса (Wang et al., 2020a) выглядит следующим образом: SARS-CoV-2 напрямую атакует пневмоциты второго типа, связываясь с рецептором ACE2 на поверхности клеток и разрушая их. Степень повреждения клеток может зависеть не только от эффектов репликации вируса, но и от высвобождения провоспалительных цитокинов, что приводит к нарушению функции пневмоцитов второго типа. Эти два эффекта сопровождаются нарушением функции клеток с последующей их гибелью (некрозом) или апоптозом, экссудатом, десквамацией пневмоцитов и образованием гиалиновых мембран, которые характерны для диффузного альвеолярного повреждения. Интерстициальный отек и воспалительные инфильтраты мононуклеарных и многоядерных синцитиальных клеток также способствуют альвеолярной дисфункции. Таким образом, типичная патофизиологическая особенность пневмонии COVID-19/ОРДС – серьезное нарушение альвеолярного газообмена и оксигенации. Этот процесс при затяжном течении сопровождается Long-COVID-19.

При исследовании крови пациентов с инфекцией SARS-CoV-2 и ОРДС во время начала искусственной вентиляции легких, по сравнению со здоровыми людьми, выявлено значительное повышение циркулирующих комплексов гистон–

ДНК. При этом с помощью калиброванной автоматической тромбографии у пациентов с COVID-19 в образцах плазмы установлено усиленное образование тромбина. Несмотря на повышенный эндогенный тромбиновый потенциал, образцы плазмы пациентов в присутствии тканевого фактора демонстрировали задержку образования сгустка и увеличение времени достижения пика тромбина. Разительно отличающиеся результаты наблюдались при использовании эндотелиальных клеток вместо тканевого фактора: в контрольных образцах плазмы здоровых людей тромбин не образовывался через 60 мин, напротив, в образцах плазмы пациентов с COVID-19 тромбин появлялся (среднее время задержки соответствовало 20 мин). Наблюдения за образованием тромбина показывают, что сгустки в крови пациентов с COVID-19 демонстрируют плотную фибриновую сеть, тонкие волокна и низкую растворимость фибрина. Повышенное содержание гистонов, аберрантное образование фибрина и повышенная эндотелиально-зависимая выработка тромбина могут способствовать коагулопатии при COVID-19. SARS-CoV-2 не только нарушает диффузию альвеолярного газа, но также вызывает воспаление дыхательных путей, снижая вентиляционную функцию дыхательных путей. Распространенная ассоциация бронхопневмонии с пневмонией, вызванной COVID-19, — прямое доказательство того, что SARS-CoV-2 влияет на функцию вентиляции дыхательных путей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время появляется все больше доказательств того, что Long-COVID-19 — это сложный и многофакторный синдром, включающий вирусоспецифические патофизиологические вариации, которые влияют на многие механизмы, но особенно на окислительный стресс, иммунную функцию и воспаление. Термин Long-COVID-19 относится к признакам и симптомам, которые продолжают или развиваются после острой фазы COVID-19. Существует мнение, что выраженные симптомы или аномальные клинические параметры, сохраняющиеся более двух недель после начала заболевания COVID-19 и не возвращающиеся к исходному здоровому уровню, могут рассматриваться как долгосрочные последствия патологического процесса (López Castro, 2020; Crook et al., 2021). Однако большинство исследователей склоняются к мнению, что длительным COVID-19 можно считать проявление болезни, затянувшейся более чем на 28 дней.

Наиболее частые симптомы Long-COVID-19 — усталость, одышка, кашель, головная боль, затуманенный мозг, anosmia и дисгевзия, выпадение волос, боль в суставах, сердцебиение, потеря веса, боль в ушах, проблемы с глазами, чихание, холодный нос, чувство жжения в трахее. Нередко

при Long-COVID-19 возникают изнурительные симптомы, затрагивающие кожные покровы, дыхательную, сердечно-сосудистую, пищеварительную, мочеполовую системы и ЦНС.

При поражении ЦНС могут возникать обострения психоневрологического характера или появление новых психических расстройств и когнитивных симптомов (дефицит памяти и внимания, деменция), а также психосоциальный дистресс (одиночество, тревога, депрессия и нарушения сна). При этом уменьшается размер мозга, и возникает повреждение клеток в гиппокампе, поясной извилине и коре головного мозга, имеющих непосредственное отношение к когнитивной деятельности. Эти изменения могут носить как органический, так и функциональный характер, от чего зависит их длительность и возможность ликвидации.

Не менее серьезные нарушения при Long-COVID-19 связаны с деятельностью сердечно-сосудистой системы. Может развиваться миокардит, инфаркт миокарда, инсульт, тромбоз мелких и крупных сосудов.

Заболевания органов дыхания при Long-COVID-19 проявляются тяжелым поражением легочной паренхимы, при котором патологический процесс и нарушения функции внешнего дыхания сохраняются в течение многих недель и месяцев, что часто требует непрерывной респираторной поддержки.

Таким образом, существенные функциональные изменения жизненно важных систем при Long-COVID-19 могут продолжаться не только недели, месяцы, но, возможно, и годы, что делает необходимость реабилитации таких пациентов глобальной медико-социальной проблемой.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Все применимые международные, национальные и/или институциональные этические стандарты были соблюдены.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Линькова Н.С. COVID-19: влияние на иммунитет, систему гемостаза и возможные пути коррекции // Успехи физиол. наук. 2020а. Т. 51. № 4. С. 51–63.
- Кузник Б.И., Хавинсон В.Х., Лукьянов С.А. и др. Влияние тоцилизумаба и тималина на системное воспаление у больных COVID-19 // Врач. 2020б. Т. 31. № 11. С. 87–96.
- Любавина Н.А., Сальцев С.Г., Меньков Н.В. и др. Иммунологические подходы к лечению новой корона-

- вирусной инфекции (обзор) // *Соврем. технол. мед.* 2021. Т. 13. № 3. С. 81–101.
- Симарова И.Б., Переходов С.Н., Буланов А.Ю.* Геморрагические осложнения новой коронавирусной инфекции: актуальная клиническая проблема // *Тромб, гемост. реол.* 2021. № 3. С. 12–15.
- Слуханчук Е.В., Бицадзе В.О., Хизроева Ю.К. и др.* COVID-19 и тромботическая микроангиопатия // *Акуш. гинекол. репрод.* 2021. Т. 15. № 6. С. 639–657.
- Adeloye D., Elneima O., Daines L. et al.* The long-term sequelae of COVID-19: an international consensus on research priorities for patients with pre-existing and new-onset airways disease // *Lancet Respir. Med.* 2021. V. 9. № 12. P. 1467–1478.
- Agyeman A.A., Chin K.L., Landersdorfer C.B. et al.* Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Mayo Clin. Proc.* 2020. V. 95. № 8. P. 1621–1631.
- Alberti P., Beretta S., Piatti M. et al.* Guillain–Barre syndrome related to COVID-19 infection // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2020. V. 7. № 4. P. e741.
- Bohmwald K., Gálvez N.M.S., Ríos M., Kalergis A.M.* Neurologic alterations due to respiratory virus infections // *Front. Cell. Neurosci.* 2018. V. 12. P. 386.
- Bornstein S.R., Voit-Bak K., Donate T. et al.* Chronic post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome: is there a role for extracorporeal apheresis // *Mol. Psychiatry.* 2021. V. 27. № 1. P. 34–37.
- Calabrese F., Pezzuto F., Fortarezza F. et al.* Pulmonary pathology and COVID-19: lessons from autopsy. The experience of european pulmonary pathologists // *Virchows Arch.* 2020. V. 477. № 3. P. 359–372.
- Callard F., Perego E.* How and why patients made Long Covid // *Soc. Sci. Med.* 2021. V. 268. P. 113426.
- Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A. et al.* Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptoms onset // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 27. P. 258–263.
- Chen C., Amelia A., Ashdown G.W. et al.* Risk surveillance and mitigation: autoantibodies as triggers and inhibitors of severe reactions to SARS-CoV-2 infection // *Mol. Med.* 2021. V. 27. № 1. P. 160–167.
- Chippa V., Aleem A., Anjum F.* Post acute coronavirus (COVID-19) syndrome. Treasure Island: StatPearls Publ., 2022.
- Crook H., Raza S., Nowell J. et al.* Long covid-mechanisms, risk factors, and management // *BMJ.* 2021. V. 374. P. n1648.
- Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al.* Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies // *Clin. Med.* 2021. V. 21. № 1. P. e63–e67.
- DosSantos M.F., Devalle S., Aran V. et al.* Neuromechanisms of SARS-CoV-2: a review // *Front. Neuroanat.* 2020. V. 14. P. 37–42.
- Espinosa Rodríguez P., Martínez Aguilar A., Ripoll Muñoz M.P., Rodríguez Navarro M.Á.* Long COVID: is it really myalgic encephalomyelitis? Bibliographic review and considerations // *Semergen.* 2022. V. 48. № 1. P. 63–69.
- Estiri H., Strasser Z.H., Brat G.A. et al.* Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID // *BMC Med.* 2021. V. 19. P. 249.
- Frija-Masson J., Debray M.P., Gilbert M. et al.* Functional characteristics of patients with SARS-CoV-2 pneumonia at 30 days post-infection // *Eur. Respir. J.* 2020. V. 56. № 2. P. 2001754.
- Garg S., Garg M., Prabhakar N. et al.* Unraveling the mystery of Covid-19 cytokine storm: from skin to organ systems // *Dermatol. Ther.* 2020. V. 33. № 6. P. 1385–1389.
- Garg M., Maralakunte M., Garg S. et al.* The conundrum of “Long-COVID-19”: a narrative review // *Int. J. Gen. Med.* 2021. V. 14. P. 2491–2506.
- Goh K.J., Choong M.C., Cheong E.H. et al.* Rapid progression to acute respiratory distress syndrome: review of current understanding of critical illness from COVID-19 infection // *Ann. Acad. Med. Singap.* 2020. V. 49. № 3. P. 108–118.
- Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S. et al.* Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 “long haulers” // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 2021. V. 8. № 5. P. 1073–1085.
- Hadjadj J., Yatim N., Barnabei L. et al.* Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients // *Science.* 2020. V. 369. № 6504. P. 718–724.
- Haidar M.A., Jourdi H., Haj Hassan Z. et al.* Neurological and neuropsychological changes associated with SARS-CoV-2 infection: new observations new mechanisms // *Neuroscientist.* 2021. V. 2021. Iss. 1073858420984106.
- Haidar M.A., Shakkour Z., Reslan M.A. et al.* SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue damage // *Neural Regen. Res.* 2022. V. 17. № 6. P. 1228–1239.
- Huang N., Pérez P., Kato T. et al.* SARS-CoV-2 infection of the oral cavity and saliva // *Nat. Med.* 2021. V. 27. P. 892–903.
- Ilonzo N., Kumar S., Borazan N. et al.* Endotheliitis in coronavirus disease-19-positive patients after extremity amputation for acute thrombotic events // *Ann. Vasc. Surg.* 2021. V. 72. P. 209–215.
- Kananeh M.F., Thomas T., Sharma K. et al.* Arterial and venous strokes in the setting of COVID-19 // *J. Clin. Neurosci.* 2020. V. 79. P. 60–66.
- Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M. et al.* Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19 // *Neurology.* 2020. V. 95. P. e1754–e1759.
- Khavinson V., Linkova N., Dyatlova A. et al.* Peptides: prospects for use in the treatment of COVID-19 // *Molecules.* 2020. V. 25. № 19. P. 4389–4393.
- Khavinson V.Kh., Kuznik B.I., Trofimova S.V. et al.* Results and prospects of using activator of hematopoietic stem cell differentiation in complex therapy for patients with COVID-19 // *Stem Cell Rev. Rep.* 2021. V. 17. № 1. P. 285–290.
- Komaroff A.L., Lipkin W.I.* Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome // *Trends Mol. Med.* 2021. V. 27. № 9. P. 895–906.
- Lingel H., Meltendorf S., Billing U. et al.* Unique autoantibody prevalence in long-term recovered SARS-CoV-2-

- infected individuals // *J. Autoimmun.* 2021. V. 122. P. 102682.
- Logue J.K., Franko N.M., McCulloch D.J. et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection // *JAMA Netw. Open.* 2021. V. 4. № 2. P. e210830.
- López Castro J. Post-COVID-19 syndrome (PC19S): chronic reactive endotheliitis and disseminated vascular disease // *Acta Med. Port.* 2020. V. 33. № 12. P. 859–864.
- Lu J.Q., Lu J.Y., Wang W. et al. Clinical predictors of acute cardiac injury and normalization of troponin after hospital discharge from COVID-19 // *EBioMedicine.* 2022. V. 76. P. 103821.
- Lucas C., Wong P., Klein J. et al. Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19 // *Nature.* 2020. V. 584. P. 463–469.
- Mahase E. Covid-19: what do we know about “long covid”? // *BMJ.* 2020. V. 370. P. m2815.
- Mahdi A., Collado A., Tengbom J. et al. Erythrocytes induce vascular dysfunction in COVID-19 // *JACC Basic Transl. Sci.* 2022. V. 7. № 3. P. 193–204.
- Mantovani E., Mariotto S., Gabbiani D. et al. Chronic fatigue syndrome: an emerging sequela in COVID-19 survivors? // *Neurovirol.* 2021. V. 27. № 4. P. 631–637.
- Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan China // *JAMA Neurol.* 2020. V. 77. P. 683–690.
- Maracaja L., Khanna A.K., Royster R. et al. Selective lobe ventilation and a novel platform for pulmonary drug delivery // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2021. V. 35. № 11. P. 3416–3422.
- Meier I.B., Vieira Ligo Teixeira C., Tarnanas I. et al. Neurological and mental health consequences of COVID-19: potential implications for well-being and labour force // *Brain Commun.* 2021. V. 3. № 1. P. fcab012.
- Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory trans-mucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat. Neurosci.* 2021. V. 24. P. 168–175.
- Moriguchi T., Harii N., Goto J. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* 2020. V. 94. P. 55–58.
- Morris G., Bortolasci C.C., Puri B.K. et al. The cytokine storms of COVID-19, H1N1 influenza, CRS and MAS compared. Can one sized treatment fit all? // *Cytokine.* 2021. V. 144. P. 155593.
- Nassau D.E., Best J.C., Kresch E. et al. Impact of the SARS-CoV-2 virus on male reproductive health // *BJU Int.* 2022. V. 129. № 2. P. 143–150.
- Nguyen N.N., Hoang V.T., Lagier J.C. et al. Long-term persistence of olfactory and gustatory disorders in COVID-19 patients // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 27. № 6. P. 931–932.
- Okada Y., Yoshimura K., Toya S., Tsuchimochi M. Pathogenesis of taste impairment and salivary dysfunction in COVID-19 patients // *Jpn. Dent. Sci. Rev.* 2021. V. 57. P. 111–122.
- Pazuhina E., Angreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective // *BMC Med.* 2022. V. 20. P. 244.
- Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 // *Nat. Rev. Neurol.* 2020. V. 16. № 11. P. 636–644.
- Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. et al. Post-COVID-19 syndrome // *Nurs. Res.* 2022. V. 71. № 2. P. 164–174.
- Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis // *J. Neurol. Sci.* 2022. V. 434. P. 120162.
- Rubin R. As their numbers grow, COVID-19 “long haulers” stump experts // *JAMA.* 2020. V. 324. P. 1381–1383.
- Scordo K.A., Richmond M.M., Munro N. Post-COVID-19 syndrome: theoretical basis, identification, and management // *AACN Adv. Crit. Care.* 2021. V. 32. № 2. P. 188–194.
- Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *BMJ.* 2021. V. 372. P. n136.
- Shi H., Zuo Y., Navaz S. et al. Endothelial cell-activating antibodies in COVID-19 // *Arth. Rheumatol.* 2022. V. 74. P. 1132–1138.
- Silva Andrade B., Siqueira S., Soares W.R.A. et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms // *Viruses.* 2021. V. 13. № 4. P. 700–710.
- Singer-Cornelius T., Cornelius J., Oberle M. et al. Objective gustatory and olfactory dysfunction in COVID-19 patients: a prospective cross-sectional study // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021. V. 278. № 9. P. 3325–3332.
- Strauss S.B., Lantos J.E., Heier L.A. et al. Olfactory bulb signal abnormality in patients with COVID-19 who present with neurologic symptoms // *AJNR.* 2020. V. 41. P. 1882–1887.
- Su Y., Yuan D., Chen D.G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell.* 2022. V. 185. № 5. P. 881–895.
- Takahashi T., Ota M., Numata Y. et al. Relationships between the fear of COVID-19 scale and regional brain atrophy in mild cognitive impairment // *Acta Neuropsychiatrica.* 2022. V. 34. P. 153–162.
- Tian T., Wu J., Chen T. et al. Long-term follow-up of dynamic brain changes in patients recovered from COVID-19 without neurological manifestations // *JCI Insight.* 2022. V. 7. № 4. P. e155827.
- 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. V. 27. № 4. P. 328–337.
- Tran V.-T., Riveros C., Cleprier B. et al. Development and validation of the Long coronavirus disease (COVID) symptom and impact tools, a set of patient-reported instruments constructed from patients’ lived experience // *Clin. Infect. Dis.* 2022. V. 74. P. 278–287.
- Tremblay M.-E., Madore C., Bordeleau M. et al. Neuro-pathobiology of COVID-19: the role for glia // *Front. Cell. Neurosci.* 2020. V. 14. P. 592214.
- Verity R., Okell L.C., Dorigatti I. et al. Estimates of the severity of coronavirus disease 2019: a model-based analysis // *Lancet Infect. Dis.* 2020. V. 20. № 6. P. 669–677.

- Wallukat G., Hohberger B., Wenzel K. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms // *J. Transl. Autoimmun.* 2021. V. 4. P. 100100.
- Wang F., Kream R.M., Stefano G.B. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19 // *Med. Sci. Monit.* 2020a. V. 26. P. e928996.
- Wang F., Nie J., Wang H. et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia // *J. Infect. Dis.* 2020b. V. 221. № 11. P. 1762–1769.
- Wong A.W., Shah A.S., Johnston J.C. et al. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study // *Eur. Respir. J.* 2020. V. 56. № 5. P. 2003276.
- Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nat. Med.* 2022. V. 28. № 3. P. 583–590.
- Xiong Q., Xu M., Li J. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 27. P. 89–95.
- Yap J.K.Y., Moriyama M., Iwasaki A. Inflammasomes and pyroptosis as therapeutic targets for COVID-19 // *J. Immunol.* 2020. V. 205. № 2. P. 307–312.
- Ye G., Pan Z., Pan Y. et al. Clinical characteristics of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 reactivation // *J. Infect.* 2020. V. 80. № 5. P. e14–e17.
- Yelin D., Margalit I., Yahav D. et al. Long COVID-19 – it's not over until? // *Clin. Microbiol. Infect.* 2021. V. 27. № 4. P. 506–508.
- Zhou H., Lu S., Chen J. et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients // *J. Psychiatry. Res.* 2020. V. 129. P. 98–102.
- Zuo Y., Estes S.K., Ali R.A. et al. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19 // *Sci. Transl. Med.* 2020. V. 12. № 570. P. eabd3876.

Changes of Organism Life Important System State by Long-COVID-19

B. I. Kuznik^{a, b}, K. G. Shapovalov^a, and N. I. Chalisova^{c, d, *}

^aChita State Medical Academy, Chita, Russia

^bAcademy of Health Innovation Clinic, Chita, Russia

^cPavlov Institute of Physiology, Russian Academy of Sciences, St. Petersburg, Russia

^dSt. Petersburg Institute of Bioregulation and Gerontology, St. Petersburg, Russia

*e-mail: ni_chalisova@mail.ru

Long-COVID-19 is a long disease, its duration can be more than four weeks. The analysis was made of epidemiology and of symptoms of Long-COVID-19. The pathogenesis of disease is discussed, particularly the inflammation processes, immune system state (cytokine storm), hemostasis system (mechanism of the thrombosis development) and oxidative stress. The disturbances of the central nervous system, including the brain organic diseases and the cognitive functions disturbances, plays a great role by the Long-COVID-19. Besides the damages of heart-vessel system and of breath organs are described. The treatment and rehabilitation of the patients with Long-COVID-19 is not only medical, but also great social problem.

Keywords: Long-COVID-19, immunity, hemostasis, inflammation, central nervous system, cognitive functions, heart, vessels, lung