

Министерство здравоохранения Российской Федерации

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования
«Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»
Обособленное структурное подразделение

«Российский геронтологический научно-клинический центр»

(ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России ОСП РГНКЦ)

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

**«Оптимизация подходов долгосрочного наблюдения пациентов после перенесенной
коронавирусной инфекции COVID-19»**

ОПТИМИСТ-КОРОНА

Москва 2021

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И ОБОЗНАЧЕНИЙ

COVID-19 - коронавирусная инфекция, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома-2 (SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2 - коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2

HLA - human leukocyte antigens, человеческие лейкоцитарные антигены, группа антигенов гистосовместимости

IgG- иммуноглобулин G

IgM - иммуноглобулин M

SpO₂ - насыщение крови кислородом

АД - артериальное давления

АФС – антифосфолипидный синдром

аАФЛ – антифосфолипидные антитела

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

вчС-РБ - высокочувствительный С-реактивный белок

ЖВП - жизненно важные показатели

ИВЛ - искусственная вентиляция легких

ИЛ - интерлейкин

ИМТ - индекс массы тела

ИФН - интерферон

КТ - компьютерная томография

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

МНО - международное нормализованное отношение

ОАК - общий анализ крови

ОРДС - острый респираторный дистресс- синдром

ОРИТ - отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОС – пиковая объемная скорость выдоха

ПТВ- протромбиновое время

ПТИ - протромбиновый индекс

ПЦР - полимеразная цепная реакция

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ЧДД - частота дыхательных движение

ЧСС - частота сердечных сокращений

Конфликт интересов

Данная работа по улучшению качества медицинской помощи проведена при поддержке компании Пфайзер.

Актуальность проблемы

В настоящее время продолжается пандемия COVID-19. Болезнь вызывается SARS-COV2, штаммом вируса, принадлежащим к семейству РНК-содержащих вирусов. По состоянию на 5 октября 2021 года во всем мире было зарегистрировано 236 миллионов случаев заболевания и 4,8 миллиона смертей. Таким образом, распространение новой коронавирусной инфекции стало одним из самых серьёзных вызовов здравоохранению и медицинской науке за последнее десятилетие.

Недавние исследования показывают, что все большее число пациентов с COVID-19 по окончании острого периода заболевания продолжают длительно испытывать симптомы, профиль и сроки которых остаются неопределенными. Тем не менее, существует мало систематических исследований, изучающих этот вопрос, и, следовательно, относительно мало известно о диапазоне симптомов и тяжести их проявлений, ожидаемом клиническом течении, влиянии на повседневное функционирование и ожидаемом возвращении к исходному состоянию здоровья.

Например, недавнее исследование о характеристике длительного COVID в международной когорте, изучающее в течение 7 месяцев наличие симптомов у людей с подозрением на COVID-19 и подтвержденным случаем COVID-19 и их влияние на качество жизни, показало, что большинство из респондентов не вернулись к прежним уровням работы к 6 месяцу после перенесенного COVID-19. Многие пациенты не выздоравливают к 7 месяцу и продолжают испытывать значительную симптоматическую нагрузку. В ходе данного исследования был создан опрос командой пациентов с COVID-19, которые являются членами органа Politic online COVID-19. Группа провела свой первый опрос в апреле 2020 года и опубликовала последующий отчет в мае 2020. Чтобы лучше исследовать дополнительные аспекты опыта пациента, было разработано второе обследование, в котором особое внимание уделялось течению симптомов и их тяжести с течением времени, включая их воздействие на работу.

В этой когорте была оценена распространенность 205 симптомов в 10 системах органов, причем 66 симптомов прослеживались в течение семи месяцев. Респонденты испытывали симптомы в среднем в 9,08 (95% доверительный интервал от 9,04 до 9,13) системах органов. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось после 6-го месяца, были: усталость (77,7%, 74,9%-80,3%), постнагрузочное недомогание (72,2%, 69,3% - 75,0%) и когнитивная дисфункция. (55,4%, 52,4% - 58,8%). Эти три симптома также были тремя наиболее часто встречающимися в целом. У тех, кто выздоровел менее чем за 90 дней, среднее количество симптомов достигло пика на 2-й неделе (11.4, 9.4 - 13.6), а у тех, кто не выздоровел в течение 90 дней, среднее число симптомов достигло пика на 2-м месяце (17.2, 16.5 - 17.8). Респонденты с симптомами более 6 месяцев испытывали рецидивы в среднем 13,8 (от 12,7 до 14,9) - 85,9% (от 84,8% до 87,0%), основными триггерами которых были физические упражнения, физическая или умственная активность и стресс. 86,7% (от 85,6% до 92,5%) респондентов испытывали усталость на момент опроса по сравнению с 44,7% (от 38,5% до 50,5%) выздоровевших респондентов. 45,2% (42,9% до 47,2%) сообщили о необходимости сокращения рабочего графика по сравнению с предболезненным и 22,3% (с 20,5% до 24,3%) на момент обследования не работали по состоянию здоровья. Коронавирусная болезнь (COVID-19) по-прежнему остается одной из главных угроз общественному здравоохранению во всем мире. В связи с клинической изменчивостью течения COVID-19 важно искать предикторы, которые надежно предсказывают тяжесть заболевания и вероятность наступления постковидного синдрома.

1. Какие бывают симптомы в постковидном периоде?

Были обследованы 200 участников в возрасте 21-84 года. Средний возраст всех участников 50 ± 13 лет. Доля мужчин 42% ($n = 84$), женщин – 58% ($n = 116$). Наиболее частыми симптомами, которые сохраняются со временем, являются:

- Усталость – самый распространенный симптом. Пациенты жалуются на невозможность выполнения повседневных бытовых и рабочих задач в связи с повышенной усталостью. Сон, отдых не приносят должного эффекта;
- Одышка является одной из основных проблем пациентов, переболевших коронавирусом в тяжелой форме. Чувство нехватки воздуха, неполный вдох, дискомфорт в грудной клетке не позволяют ряду пациентов вернуться к исходной физической активности длительное время после ковид.
- Выпадение волос. Во время болезни происходят различные метаболические нарушения, стресс, нарушение циркуляции крови в мелких кровеносных сосудах и ряд других причин, что напрямую влияет на клетки волосяных фолликулов. Как правило, выпадение волос начинается не сразу, а через месяц - два после перенесенного заболевания.
- Мышечные и суставные боли. Снижение физической активности по причине развития тянущих болей в мышцах, болезненных ощущений в суставах и позвоночнике, ломоты во всем теле;
- Нарушение сна, которое проявляется затруднением засыпания, частыми ночными пробуждениями;
- Головные боли. Пациенты предъявляют жалобы на учащение головных болей, одно- или двустороннее ощущение напряжения в области лба, висков, затылка;
- Потеря обоняния, вкуса, искажение запахов – симптомы-индикаторы новой коронавирусной инфекции. Во время острого периода заболевания многие пациенты отмечают жалобы на отсутствие обоняния, вкуса. В восстановительном периоде зачастую пациенты отмечают искажение восприятия запахов, в редких случаях - изменение пищевых привычек в связи с этим нарушением.
- Потеря памяти, снижение концентрации внимания характеризуют когнитивные расстройства постковидного синдрома;
- Тревожные расстройства. Пациенты предъявляют жалобы на впервые возникшие панические атаки – эпизоды немотивированного

приступообразного тревожного состояния. Панические атаки характеризуются чувством надвигающейся опасности, учащением сердцебиения, затруднением дыхания, повышенным потоотделением, расстройствами пищеварительного тракта, онемением и покалыванием по всему телу.

- Эмоциональная лабильность. Пациенты отмечают частые перепады настроения в широком диапазоне, зависимость настроения от малозначительных причин.

При изучении наличия и длительности сохранения симптомов у пациентов, перенёвших ковид-пневмонию, участникам было предложено ответить на ряд вопросов. Частота симптомов через 3-4 месяца после ковид-пневмонии представлена в таблице №4.

Таблица 4. Частота встречаемости симптомов через 3-4 месяца после ковид-пневмонии.

Симптомы	Частота, %
Чувство усталости	46
Одышка	38
Ухудшение сна	30
Выпадение волос	27
Боли в суставах	22
Кашель	21
Головная боль	15
Аносмия	11
Боли в груди	8
Мышечные боли	6
Сыпь	6
Боли в животе	5
Диспепсия	5
Повышение температуры	5

Все вышеперечисленные симптомы наиболее длительно сохранялись у пациентов женского пола. Многие симптомы постковидного синдрома сопровождают друг друга и связаны с общими признаками: более выраженным хроническим воспалением, дисбалансом в работе иммунной системы и системы гемостаза, метаболическими нарушениями, которые и должны стать основными мишенями для терапевтических вмешательств.

2. С какими факторами ассоциирован тот или иной симптом?

Было проведено исследование взаимосвязи наиболее распространенных симптомов с изучаемыми параметрами. Для этого группа из 100 пациентов была разделена на 2 подгруппы: имевших и не имевших этот симптом. Результаты анализа приведены в нижележащих таблицах. Рассмотрим наиболее часто встречающиеся симптомы подробнее.

Таблица 5. Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с и без чувства усталости через 3-4 месяца после перенесенной ковид-пневмонии.

УСТАЛОСТЬ			
Показатель	Да (n=46)	Нет (n=54)	P
Мужской пол	43,5	62,96	0,07
Возраст	57,4 ±11,69	54,7 ±11,94	0,271
Сахарный диабет, %	28,3	5,6	0,004
ССЗ, %	76,0	46,3	0,004
Артериальная гипертензия, %	97,1	76	0,017
Сопутствующие жалобы			
Одышка, %	56,5	22,2	0,001
Боли в суставах, %	58,7	27,8	0,002
Головная боль, %	67,4	37,04	0,003
Показатели качества жизни			
Появилась потребность в доп. отдыхе	78%	27%	0
Состояние хуже, чем до ковида, %	82,61	51,8	0,001
Ухудшение сна, %	47,83	14,82	0
Проблемы с засыпанием или частым пробуждением ночью, %			0,009
0. Достаточно часто	43,48	18,52	0,009
0. Иногда	32,61	31,48	
1. Никогда/редко	23,91	50,00	
Post-COVID-19 (PCFS)			

Класс 0, %	17,77	52,83	0
Класс 1, %	44,44	37,73	
Класс 2, %	24,44	9,434	
Класс 3, %	13,33	0	
Сумма баллов по оценке уровня депрессии	5,6 ± 3,8	3,7 ± 2,95	0,00663
Клинически выраженная депрессия, %	13,04	0,000	0,017
Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии)	69,57	84,61	
Субклинически выраженная депрессия	17,39	15,38	
PСS-12 (физическая оценка)	39,98 ± 10,3	45,63 ± 9,3	0,00527
MCS-12 (оценка психического здоровья)	45,87 ± 9,71	51,47 ± 7,67	0,00194
ЭХО КГ			
Соотношение E/A -	0,781 ± 0,23	0,942 ± 0,31	0,0048
ФВ, %	57,7 ± 5,96	60 ± 6,03	0,00294
Данные спирометрии			
ПОС (л/мин)	380 ± 129,75	428,9 ± 101,83	0,0393
Данные биоимпеданса			
Количество жира (%)	33,26 ± 7,86	30 ± 8,06	0,0443
Количество тощей массы (%)	64,05 ± 13,67	70,02 ± 8,06	0,00803
Лабораторные показатели			
Биохимический анализ крови			
Гликированный гемоглобин (HbA1c), %	5,78 ± 0,86	5,38 ± 0,40	0,0031
Глюкоза_ ммоль/л	5,46 ± 0,92	5,01 ± 0,58	0,00423
Хлориды_ ммоль/л	102 ± 2,4	103,2 ± 2,02	0,00664
Магний_ ммоль/л	0,87 ± 0,09	0,904 ± 0,08	0,0643
Фосфатаза щелочная_ Ед/л	60 ± 14,48	68,5 ± 19,99	0,0194
Гормональный статус			
Тестостерон_ нмоль/л	5,44 ± 6,48	8,92 ± 7,36	0,0164
Кортизол_ нмоль/л	369,08 ± 122,84	317,68 ± 136,927	0,0569

Система гемостаза			
Агрегация тромбоцитов, %	58,75 ± 16,05	51,57 ± 17,84	0,0433
Антитромбин III (АТ III), %	102,1 ± 13,32	95,9 ± 9,43	0,00869
Протромбиновый индекс по Квику, %	109,3 ± 19,62	99,9 ± 15,21	0,0099
МНО	0,926 ± 0,11	0,965 ± 0,1	0,0675
Иммунный статус			
Интерлейкин 1-бета, пг/мл	3,33 ± 1,38	2,72 ± 1,07	0,0164
Фактор некроза опухолей -альфа, пг/мл	4,23 ± 3	2,99 ± 1,2	0,015
Вирус Эпштейна-Барра, антитела IgG, % позитивности	8,98 ± 1,53	9,63 ± 1,33	0,0308
Антитела IgM к нуклеокапсидному (N) белку коронавируса SARS-CoV-2, коэф. позитивности	4,36 ± 5,26	7,35 ± 5,57	0,00823

Чувство усталости по истечении 3-4 месяцев после острого периода ковид-пневмонии продолжало беспокоить 46% участников, из которых 43,5% составили мужчины, 56,5% - женщины. Средний возраст участников с жалобами на усталость 57 ± 12 лет. В анамнезе у данных лиц чаще встречались сердечно-сосудистые заболевания, в частности, артериальная гипертензия. Следует отметить, что кроме астенического синдрома, 56,5% участников также беспокоила одышка, 58,7% - боли в суставах, 67,4% - головная боль. У 78% появилась потребность в дополнительном отдыхе в течение дня, 48% отмечали ухудшение сна, а 83% характеризовали своё состояние как «хуже, чем до ковид». Значительные изменения наблюдались и в психической сфере здоровья, в среднем у 13% участников выявлялась клинически выраженная депрессия, а у 17% данная патология была в субклинической форме, в то время как в группе участников, не испытывающих усталости, выраженная форма депрессии отсутствовала полностью, а субклиническая наблюдалась в 15% случаев.

По данным инструментальных методов обследования отмечается некоторое снижение ФВ и ПОС выдоха и преобладание процента жировой массы у лиц, испытывающих усталость, по сравнению с группой без неё.

В биохимическом анализе участников с чувством усталости уровень магния, щелочной фосфатазы ниже, а глюкозы и гликированного гемоглобина выше по сравнению с другой когортой. В этой группе выше уровень гормона хронического стресса кортизола, более выражено хроническое воспаление (более высокие показатели интерлейкина 1-бета и ФНО-альфа).

Таблица 6. Сравнение клиничко-лабораторных показателей пациентов с и без одышки через 3-4 месяца после перенесенной ковид-пневмонии

ОДЫШКА			
Показатель	Да (n=38)	Нет (n=62)	P
Возраст	57,5 ± 10,62	55 ± 12,53	0,316
Пол мужской	37%	63%	0.008
ЧСС (уд./мин.)	72,8 ± 11,22	67,7 ± 12,53	0,0442
PCCS-12 (оценка физического статуса)	37,72 ± 10,17	46,30 ± 8,66	0,00002
Продолжительность госпитализации, дней	18,2 ± 11,5	13,7 ± 5,9	0,0105
ХОБЛ/бронхиальная астма в анамнезе, %	13,2	6,5	0.062
Сопутствующие симптомы			
Чувство усталости, %	68,4	32,4	0.001
Выпадение волос, %	31,6	12,9	0.038
Соотношение E/A	0,752±0,22	0,935 ± 0,295	0,00165
Показатели спирометрии			
ЖЕЛ (%)	88,2 ± 23,08	94,6 ± 16,1	0,0244
ФЖЕЛ (%)	87,9 ± 22,58	95 ± 16,48	0,0775
ПОС (л/мин)	378,5 ± 114,89	423,5 ± 116,65	0,066
Данные КТ ОГК			
КТ, Правое лёгкое (% поражения)	15 ± 23,44	3,8 ± 9,32	0,0117

КТ, Левое лёгкое (% поражения)	16 ± 24,54	3,2 ± 7,24	0,00431
Тяжесть поражения			0.024
0 - КТ-0,%	44,1	63,6	
1 - КТ-1,%	35,3	34,5	
2 - КТ-2,%	11,8	1,8	
3 - КТ-3,%	2,9	0,000	
4 - КТ-4,%	5,9	0,000	
Данные биоимпеданса			
Количество жира (%)	33,63 ± 8,06	30,2 ± 7,9	0,0391
Количество тощей массы (%)	64,27 ± 3,21	69,11 ± 9,7	0,0378
Лабораторные показатели			
Система гемостаза			
Д-димер_ нг/мл	464 ± 407,39	327,5 ± 185,14	0,0272
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)_ г/л	4,53 ± 2,82	3,6 ± 1,36	0,0328
Волчаночный антикоагулянт, сек.	28,12 ± 6,17	27,85 ± 14,23	0,0546
Протеин С, %	118,09 ± 25,29	107,3 ± 21,78	0,0294
Фибриноген_ мг/дл	248,1 ± 52,25	214,7 ± 56,94	0,00511
Гормональный статус			
Тестостерон_ нмоль/л	4,8082±6,63	8,8409 ± 7,08	0,00669
Дигидротестостерон_ пг/мл	332,6 ± 183,74	419,6 ± 199,75	0,0353
Биохимический анализ крови			
Лептин_ нг/мл	19,8 ± 12,65	14,401 ± 8,38	0,00814
Адипонектин_	59,58 ± 39,15	44,98 ± 30,71	0,0443
Креатинин_ мкмоль/л	69 ± 14,18	79 ± 17,12	0,0041
Глюкоза_ ммоль/л	5,47 ± 0,95	5,06 ± 0,624	0,0107
Альбумин,%	61,63 ± 3,494	63,3 ± 3,449	0,0245
Иммунный статус			
Определение уровня С-3 компонента комплемента_ г/л	1,4054 ± 0,28	1,2856 ± 0,27	0,0527
Определение уровня С-4 компонента комплемента_ г/л	0,2564 ± 0,14	0,203 ± 0,058	0,0158
Антитела IgA к коронавирусу SARS-CoV-2	6,06 ± 3,6	4,47 ± 2,98	0,0209
Антитела IgG к S-белку (S1/S2 субъединиц) коронавируса SARS-CoV-2	17,01 ± 2,44	15,91 ± 2,68	0,046

Антитела IgM к нуклеокапсидному (N) белку коронавируса SARS-CoV-2	4,03 ± 4,73	7,16 ± 5,79	0,00723
С-реактивный белок (СРБ)_мг/л	4,436 ± 7,75	2,113 ± 2,20	0,0301
Альфа-2 - глобулин_%	10,08 ± 1,5	9,29 ± 1,17	0,00482
Интерлейкин 6_пг/мл	3 ± 2,8	1,9 ± 1,8	0,0209
Показатели ОАК			
Гемоглобин_г/л	139,8 ± 18,46	146,5 ± 15,85	0,0559
Ширина распределения RBC по объему_%	13,81 ± 1,67	13,12 ± 0,99	0,0124
Средн. концентрация гемоглобина в эритроците_г/дл	32,5 ± 1,32	33,04 ± 1,13	0,036
СОЭ (по методу Westergren)_мм/час	12,5 ± 11,85	7,9 ± 7,48	0,0201

Одышка по прошествии 3-4 месяцев после острого периода ковид-пневмонии продолжала беспокоить 38% участников, из которых 37% составили мужчины, 63% - женщины. Средний возраст участников с жалобами на одышку не отличался от тех, кого одышка не беспокоила. В анамнезе у данных лиц чаще встречалась бронхиальная астма или ХОБЛ. Средняя продолжительность госпитализации участников с сохраняющимся симптомом составила 18 ±12 дней, а у тех, кто его не испытывал - 13 ±6 дней. Следует отметить, что кроме одышки, 68% участников также беспокоило чувство усталости и 31% - выпадение волос. При сравнении спирометрических показателей закономерно наблюдаются более низкие уровни ЖЕЛ, ФЖЕЛ и ПОС. По данным КТ грудной клетки сохраняются более обширные участки поражения лёгочной ткани с двух сторон в сравнении с группой без одышки. Также выше процент жировой массы по данным биоимпедансного анализа состава тела.

При анализе лабораторных данных участников с жалобами на одышку отмечаются более высокие уровни маркеров тромбоза по сравнению с группой не испытывающих одышку, более низкие уровни тестостерона и дигидротестостерона, но более высокий уровень гормона жировой ткани

лептина. При оценке иммунного статуса сохраняются более высокие титры антител к коронавирусу IgA и G, но более низкий уровень IgM. Также в данной когорте превалирует показатель интерлейкина 6 и СРБ. По сравнению показателей общеклинического анализа крови отмечается некоторое снижение уровня гемоглобина и ускорение СОЭ в группе людей, испытывающих одышку.

Таблица 7. Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с и без ухудшения сна через 3-4 месяца после перенесенной ковид-пневмонии

УХУДШЕНИЕ СНА			
Показатель	Да (n=30)	Нет (n=70)	P
Возраст	58,9 ± 11,75	54,7 ± 11,75	0,107
Женский пол, %	63	39	0.029
Мужской пол, %	37	61	0.029
Продолжительность сна в течение суток, включая и дневной сон?			0.029
> 9 часов	3,3	10	0.029
<7 часов	53,3	26	
7-8 часов	43,3	64	
Вес, кг	85,75±17,14	93,97 ± 20,46	0,0567
Группа крови			
А (II)	26,667	40,000	0,007
AB (IV)	6,667	8,571	
B (III)	36,667	7,143	
O (I)	23,333	24,286	
САД (мм рт.ст.)	131,1±16,73	140,5 ± 18,39	0,0178
ДАД (мм рт.ст.)	79,7 ± 10,37	89,2 ± 12,45	0,00038
ЧСС, уд./мин.	69,8 ± 7,95	74,7 ± 11,37	0,0351
Сопутствующие жалобы			
Боли в суставах,%	37	15,71	0.033
Головные боли, %	30	8,57	0,012
Показатели качества жизни			

Потребность дополнительно отдыхать, %	75	44	0,015
PСS-12 (оценка физического здоровья)	39,47 ± 8,26	44,45 ± 10,53	0,0256
MCS-12 (оценка психического здоровья)	45,79 ± 10,43	50,12 ± 8,20	0,0307
Клинически выраженная тревога, %	16,67	2,94	0,018
Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги), %	76,67	94,12	
Субклинически выраженная тревога, %	6,66	2,94	
Клинически выраженная депрессия, %	16,66	1,47	0,002
Норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов депрессии), %	56,67	86,76	
Субклинически выраженная депрессия, %	26,67	11,77	
ЭХО КГ			
КДР, см	4,68 ± 0,33	4,9 ± 0,48	0,0276
КДО, мл	96,5 ± 18,11	114,2 ± 31,59	0,00516
Показатели спирометрии			
ЖЕЛ (%)	98,6 ± 24,14	89,4 ± 15,92	0,0272
ФЖЕЛ (%)	98,8 ± 18,57	89,4 ± 18,92	0,0664
Лабораторные показатели			
Биохимический анализ крови			
Мочевая кислота_мкмоль/л	326,8 ± 75,33	374,1 ± 96,46	0,0243
Аполипопротеин В_мг/дл	98,4 ± 25,55	110,5 ± 29,62	0,0641
Гормональный статус			
Тестостерон_нмоль/л	4,45 ± 6,26	8,46 ± 7,21	0,0126
Показатели ОАК			
Эритроциты_10 ¹² /л	4,55 ± 0,51	4,9 ± 0,51	0,00308
Гематокрит, %	42,19 ± 3,82	44,37 ± 4,34	0,0245
Иммунный статус			
Определение уровня С-3 компонента комплемента_г/л	1,204 ± 0,27	1,376 ± 0,27	0,01
Интерлейкин 2_пг/мл	2,244 ± 1,07	3,118 ± 2,36	0,0682
Т-супрессоры (CD3+ CD8+)_10 ⁹ /л	0,40 ± 0,17	0,54 ± 0,28	0,0186

Иммунорегуляторный индекс (CD4+ /CD8+) _{10⁹/л}	3,26 ± 4,91	1,94 ± 1,24	0,0399
Система гемостаза			
Генотип С/С - обнаружен патологический вариант 1298С гена метилентетрафолатредуктазы (MTHFR) в гомозиготном состоянии, %	7,41	13,04	0,044
Антитела к кардиолипину IgG _{U/ml}	1,71 ± 1,31	2,5 ± 2,18	0,0819

Ухудшение сна по истечении 3-4 месяцев после острого периода ковид-пневмонии беспокоило 30% участников, из которых 37% составили мужчины, 63% - женщины. Средний возраст участников с ухудшением сна 59 ± 12 лет. Продолжительность сна в течение суток в данной когорте составила меньше 7ч 53,3%, 7-8ч 43,3%, более 9ч 3,3%, а в группе людей без ухудшения сна 26%, 64% и 10% соответственно. Следует отметить, что кроме ухудшения сна, 37% беспокоили боли в суставах, 30% - головная боль, у 75% появилась потребность в дополнительном отдыхе в течение дня. Изменения наблюдались и в психической сфере здоровья, в среднем у 16,6% участников с ухудшением сна выявлялась клинически выраженная тревога и депрессия, а у 6,6% и 26,6% эти расстройства были в субклинической форме.

В лабораторных данных выявлены следующие различия. В биохимическом анализе участников с ухудшением сна уровень аполипопротеина В и мочевой кислоты ниже по сравнению с другой когортой. В гормональном статусе ниже уровень тестостерона, что вероятно обусловлено меньшим количеством мужчин в группе. В иммунном статусе несколько ниже показатели уровня С-3 компонента комплемента, интерлейкина 2, Т-супрессоров (CD3+ CD8+).

Таблица 8. Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с и без выпадением волос через 3-4 месяца после перенесенной ковид-пневмонии

ВЫПАДЕНИЕ ВОЛОС			
Показатель	Да (n=27)	Нет (n=73)	P
Женский пол, %	78	34,26	0
Мужской пол, %	22	65,74	
Возраст	61 ± 10	54 ± 12	0,0124
Аутоиммунные заболевания в анамнезе, %	25,93	5,48	0,003
Потребление алкоголя			0.018
0 – Никогда, %	44,44	13,70	
Примерно раз в месяц или реже, %	33,33	47,94	
2-4 раза в месяц, %	22,22	30,13	
2-3 раза в неделю, %	0,000	6,85	
4 раза в неделю или чаще, %	0,000	1,37	
Показатели качества жизни			
Правая рука (кг)	30,08 ± 11,138	42,34 ± 15,256	0,00024
Левая рука (кг)	28,12 ± 11,548	39,58 ± 13,947	0,00024
PCS-12 (физическая оценка)	38,01 ± 9,90	44,77 ± 9,67	0,00309
Потребность дополнительно отдыхать в течение дня, %	92,6	72,6	0.033
Показатели биоимпеданса			
Количество жира (%)	34,3 ± 7,114	30,47 ± 8,24	0,0349
Показатели КТ ОГК			
Поражение площади правого лёгкого (%)	16,1 ± 24,11	6,1 ± 14,34	0,0593
Лабораторные показатели			
Показатели ОАК			
Гемоглобин_г/л	135,7 ± 14,74	147,1 ± 16,96	0,00304

Средн. концентрация гемоглобина в эритроците_г/дл	32,4 ± 1,17	33 ± 1,21	0,0339
Эритроциты_10 ¹² /л	4,572 ± 0,41	4,887 ± 0,55	0,00935
Гематокрит_%	41,8 ± 3,6	44,48 ± 4,32	0,00588
Моноциты_%	8,2 ± 1,85	8,9 ± 1,76	0,0439
СОЭ (по методу Westergren)_мм/час	14,4 ± 14,2	7,8 ± 6,43	0,00249
Биохимический анализ крови			
Ферритин_нг/мл	96,14 ± 76,79	180,99 ± 237,28	0,0776
Билирубин непрямой_мкмоль/л	6,27 ± 3,36	10,48 ± 10,42	0,0464
Билирубин прямой_мкмоль/л	2,46 ± 1,37	3,64 ± 1,91	0,00474
Билирубин общий_мкмоль/л	8,73 ± 4,6	13,04 ± 6,9	0,0041
Лептин_нг/мл	24,119 ± 24,24	16,26 ± 17,04	0,0773
Креатинин_мкмоль/л	69,3 ± 15,67	77,5 ± 16,67	0,0313
Мочевая кислота_мкмоль/л	327 ± 84,04	373,4 ± 93,78	0,0291
Альбумин_г/л	46,9 ± 2,88	48,6 ± 3,78	0,0477
Сывороточное железо_мкмоль/л	16,57 ± 6,81	19,71 ± 8,06	0,0803
Показатели системы гемостаза			
Растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)_г/л	4,83 ± 3,07	3,62 ± 1,45	0,0105
Протеин С_%	119,65 ± 21,98	108,26 ± 23,60	0,035
Д-димер_нг/мл	509,4 ± 437,88	330,1 ± 203,14	0,00738
Фактор Виллебранда_%	159,2 ± 44,85	141,1 ± 45,46	0,089
Продукты деградации фибрина/фибриногена_мг/л	4,87 ± 1,06	4,26 ± 0,90	0,00652
Хагеман-зависимый фибринолиз_мин.	6,1 ± 2,51	5,07 ± 1,42	0,0139
Фибриноген_мг/дл	248,5 ± 51,36	219,3 ± 57,72	0,0258
Ингибитор активации пламиногена 2 типа(PAI-2)_нг/мл	3,36 ± 1,58	6,43 ± 2,57	0,00636
Иммунный статус			
В-лимфоциты (CD19+)_%	11,75 ± 6,80	9,355 ± 3,83	0,0327
В-лимфоциты (CD19+),10 ⁹ /л	0,25 ± 0,25	0,17 ± 0,09	0,0344
Альфа-2 – глобулин,%	10,06 ± 1,47	9,41 ± 1,27	0,037

Выпадение волос по истечении 3-4 месяцев после острого периода ковид-пневмонии беспокоило 27% участников, из которых 22% составили мужчины, 78% - женщины. Средний возраст участников с жалобами на выпадение волос 61 ± 10 лет. В анамнезе у данных лиц чаще встречались аутоиммунные заболевания. Следует отметить, что среди лиц с выпадением волос у 93% появилась потребность в дополнительном отдыхе в течение дня, а сила сжатия при проведении динамометрии оказалась ниже на обеих руках, чем в сравниваемой группе. По данным биоимпедансного анализа состава тела процент жировой массы был выше в группе с выпадением волос.

При анализе лабораторных данных участников с жалобами на выпадение волос ниже показатели красной крови, значительно ниже уровень ферритина и сывороточного железа, выше уровень лептина, выше показатели системы гемостаза. В иммунном статусе данных участников несколько больше количество В-лимфоцитов (CD19+), альфа-2 – глобулина.

Таблица 9. Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов с и без ухудшения сна через 3-4 месяца после перенесенной ковид-пневмонии

БОЛИ В СУСТАВАХ			
Показатель	Да (n=22)	Нет (n=78)	P
Женский пол, %	82	36	0
Мужской пол, %	18	64	
Возраст	$58,9 \pm 8,68$	$55,1 \pm 12,51$	0,186
ИМТ, кг/м ²	$34,03 \pm 6,004$	$30,07 \pm 5,977$	0,00717
Окружность бёдер, см	$114 \pm 16,29$	$106,2 \pm 14,38$	0,0306
Потребление алкоголя,%			

Никогда			0.01
Примерно раз в месяц или реже	54,545	55,128	
2-4 раза в месяц	4,545	26,923	
2-3 раза в неделю	0,000	3,846	
4 раза в неделю или чаще	0,000	1,282	
	0,000	2,564	
Курение,%			
Ежедневно	18,18	2,60	0.041
Иногда	0,000	5,2	
Не курю	81,82	92,2	
ССЗ,%	81,8	53,8	0,025
Стенокардия,%	22,2	2,4	0,025
Бета-блокаторы Да	54,55	29,48	0.042
'Блокаторы РААС Да	72,73	35,88	0,003
Диуретики	45,46	6,41	0
Лечение в ОРИТ, дни	30 ± 0,0	7,8 ± 6,03	0,00255
Сопутствующие жалобы			
Мышечные боли,%	86,36	29,49	0
Головная боль,%	40,91	7,7	0,001
Ухудшение сна,%	50,00	24,359	0,033
Показатели качества жизни			
Потребность в дополнительном отдыхе, %	71,43	47,37	0,075
Проблемы с засыпанием или частым пробуждением,%			0,005
Достаточно часто	59,09	21,79	
Иногда	22,73	34,62	
Никогда/редко	18,18	43,59	
Засыпание в дневное время, %			

Достаточно часто	27,28	7,69	0,007
Практически все время	0,000	1,28	
Иногда	36,36	20,51	
Никогда/редко	36,36	70,51	
Правая рука (кг)	28,18 ± 10,905	42,09 ± 14,915	0,0001
Левая рука (кг)	28,23 ± 10,995	38,81 ± 14,234	0,00173
PCS-12 (физическая оценка)	36,5 ± 8,15	44,85 ± 9,92	0,00049
MCS-12 (оценка психического здоровья)	44,48 ± 8,0	50,11 ± 9,04	0,00984
Анкета пациента для самоотчета по шкале функционального статуса Post-COVID-19 (PCFS)			0,001
Класс 0,%	4,76	45,45	
Класс 1,%	52,38	37,66	
Класс 2,%	28,57	12,99	
Класс 3,%	14,29	3,89	
ЭХО КГ			
Индекс массы миокарда (г/м ²)	65,3±19,46	78,8 ± 23,27	0,0215
Данные спирометрии			
ПОС (л/мин)	345,9±91,67	424 ± 118,74	0,00538
Данные биоимпеданса			
Количество жира (%) - Результат	37,13 ± 7,005	29,91 ± 7,705	0,00015
Количество тощей массы (%)	59,25±14,483	69,53 ± 9,205	0,00011
Лабораторные показатели			
Показатели ОАК			
Ширина распределения RBC по объему_%	14,01 ± 1,804	13,19 ± 1,09	0,00965
Средн. концентрация гемоглобина в эритроците_г/дл	32,3 ± 1,36	33 ± 1,15	0,0183

Гормональный статус			
Тестостерон_нмоль/л	2,69 ± 4,67	8,71 ± 7,21	0,00037
Дегидроэпиандростерон-сульфат (ДГЭА-с)_мкмоль/л	2,49 ± 1,58	4,183 ± 2,92	0,011
Дигидротестостерон_пг/мл	279,9 ± 126,67	418,8 ± 204,08	0,00324
Лептин_нг/мл	28,073 ± 25,63	15,52 ± 16,32	0,00701
Биохимический анализ			
Креатинин_мкмоль/л	67,4 ± 15,97	77,6 ± 16,33	0,0108
Глюкоза_ммоль/л	5,54 ± 0,96	5,11 ± 0,71	0,0257
Альбумин_%	61,32 ± 3,002	63,08 ± 3,61	0,0395
Сывороточное железо_мкмоль/л	14,49 ± 6,348	20,16 ± 7,801	0,00244
Иммунный статус			
С-реактивный белок (СРБ)_мг/л	4,78 ± 8,23	2,45 ± 3,63	0,0383
Альфа-2 - глобулин_%	10,14 ± 1,27	9,43 ± 1,34	0,0292

Боли в суставах по прошествии 3-4 месяцев после острого периода ковид-пневмонии продолжали беспокоить 22% участников, из которых 18% составили мужчины, 82% - женщины. Средний возраст участников с жалобами на одышку 60 ± 9 лет. Средний ИМТ у данных лиц составил 34 ± 6 , ИМТ группы без болей в суставах - 30 ± 6 . Процент курящих людей выше, а процент употребления алкоголя ниже чем в сравниваемой группе.

В анамнезе у данных лиц чаще встречались ССЗ, в частности, стенокардия напряжения. Соответственно, терапию по кардиологическому профилю больше получали участники с болями в суставах. Обращает на себя внимание, что при сопоставлении количества дней, проведенных в ОРИТ во время острого периода ковид-пневмонии, значительно выше этот показатель в группе, испытывающей боли в суставах ($30 \pm 0,0$ и $7,8 \pm 6,03$).

Следует отметить, что кроме болей в суставах, 86% участников также беспокоили мышечные боли, 50% - ухудшение сна и 41% - головные боли. У 71% лиц из данной группы появилась потребность в дополнительном отдыхе в течение дня. Ухудшение сна чаще проявлялось в виде проблем с засыпанием или частым пробуждением, засыпанием в дневное время. При проведении

динамометрии сила сжатия оказалась ниже на обеих руках, чем в сравниваемой группе. Также значительно выше процент нарушения функционального статуса среди лиц с болями в суставах.

При сравнении спирометрических показателей ПОС выдоха ниже, чем в сравниваемой когорте. Превалирует процент жировой массы по данным биоимпедансного анализа состава тела.

В гормональном статусе ниже уровни тестостерона, дигидротестостерона и ДГЭА-с, что вероятно обусловлено меньшим количеством мужчин в исследуемой группе, выше уровень лептина. В биохимическом анализе участников с болями в суставах более высокий уровень глюкозы и более низкие уровни железа сыворотки, альбумина, креатинина. В иммунном статусе превалирует уровень СРБ и альфа-2-глобулинов.

Факторы тяжелого течения COVID-19 и развития самых распространенных симптомов постковидного синдрома.

Факторами, ассоциированными с тяжелым течением коронавирусной инфекции, являются: мужской пол, возраст, ИБС в анамнезе, масса тела, уровень АД, выраженность воспаления (уровень ИЛ-4, альфа-глобулинов, количество лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов), показатели углеводного обмена (HbA1c, инсулин), уровни альбумина, адипонектина, калия.

Предикторами возникновения большинства симптомов постковидного синдрома являлись: масса тела, превышение жировой массы по данным биоимпедансного анализа состава тела, повышение в крови уровня лептина, показатели хронического воспаления, метаболические расстройства, нарушения гемостаза.

По данным многомерного логистического регрессионного анализа, факторами, ассоциированными с тяжелым течением коронавирусной инфекции, являются: мужской пол, возраст, ИБС в анамнезе, масса тела, уровень АД, выраженность воспаления (уровень ИЛ-4, альфа-глобулинов,

количество лейкоцитов, нейтрофилов, эозинофилов), показатели углеводного обмена (HbA1c, инсулин), уровни альбумина, адипонектина, калия.

Факторами, ассоциированными с повышением вероятности наличия одышки являлись женский пол ($p=0,02$), более высокие уровни лейкоцитов ($p=0,002$), повышение С4 компонента комплемента ($p=0,01$), количество Т-хелперов ($p=0,02$), более высокий уровень IgA к коронавирусу ($p=0,03$), антител к кардиолипину ($p=0,04$).

Предикторами возникновения усталости были: женский пол ($p=0,02$), перенесенный инфаркт миокарда ($p=0,05$), сахарный диабет 2 типа ($p=0,006$), индекс массы тела ($p=0,0006$), повышение АД ($p=0,05$), ЧСС ($p=0,05$), уровень фактора Виллебранда ($p=0,03$), агрегация тромбоцитов ($p=0,002$), более высокие значения ФНО-альфа ($p=0,05$), моноцитов ($p=0,03$), нейтрофилов ($p=0,05$).

Факторами, ассоциированными с ухудшением сна были: уровень С-РБ ($p=0,005$), уровень IgG к цитомегаловирусу ($p=0,07$), факторами, ассоциированными со снижением вероятности нарушения сна, были: естественные киллеры ($p=0,004$), В-лимфоциты ($p=0,02$), С3 компонент комплемента ($p=0,003$), ИФН-альфа ($p=0,03$).

Факторами, ассоциированными с выпадением волос, были: возраст ($p=0,02$), женский пол ($p=0,002$), ИБС ($p=0,009$), аутоиммунные заболевания в анамнезе ($p=0,003$), сахарный диабет ($p=0,02$), ИМТ ($p=0,02$), апоВ ($p=0,01$), IgG к кардиолипину ($p=0,04$), продукты деградации фибрина ($p=0,01$), дигидротестостерон ($p=0,007$). Факторами, снижающими риск выпадения волос, были: ИЛ4 ($p=0,06$), ИФН-гамма ($p=0,05$).

Факторами, ассоциированными с болями в суставах, были: женский пол ($p=0,001$), курение ($p=0,06$), АГ ($p=0,008$), количество жировой ткани по данным биоимпедансметрии ($p=0,02$), IgG к цитомегаловирусу ($p=0,04$), уровень глюкозы ($p=0,007$), количество эозинофилов ($p=0,05$).

Возможные механизмы развития наиболее распространенных симптомов постковидного синдрома.

Анализируя полученные результаты, можно сделать выводы о том, что постковидный синдром развивается на фоне сохраняющегося воспаления, несостоятельности иммунного ответа, аутоиммунных реакций, склонности к тромбообразованию, латентной вирусной инфекции, нарушений углеводного обмена.

Наши результаты согласуются с данными других авторов. Считается, что потенциальные факторы, способствующие появлению симптомов постковидного синдрома, включают в себя: последствия повреждения одного или нескольких органов SARS-CoV-2, наличие резервуаров персистирующей SARS-CoV-2 в определенных тканях, активацию нейротрофических патогенов, таких как герпесвирусы, в условиях иммунной дисрегуляции на фоне COVID-19; взаимодействие SARS-CoV-2 с сообществами микробиома/вирома хозяина, нарушение свертывания крови, повышенную активность первичных иммунных клеток и аутоиммунные реакции из-за молекулярной мимикрии между патогеном и белками хозяина. Многообразие механизмов отражает многоликость проявлений постковидного синдрома. (Proal AD and Van Elzaker MB, 2021).

Различия в кластерах симптомов постковидного синдрома могут пролить свет на биологические факторы, влияющие на отдельные случаи. Например, пациенты с постковидным синдромом, у которых не было симптомов во время острого заболевания COVID-19 и которые испытывают рецидивирующие хронические симптомы, могут с большей вероятностью содержать постоянные резервуары SARS-CoV-2 в тканях. Наоборот, пациенты, у которых развиваются хронические симптомы после госпитализации по поводу острого COVID-19, могут с большей вероятностью пострадать от травмы одного или нескольких органов.

Роль воспаления и нарушенного иммунного ответа в развитии COVID-19 и постковидного синдрома

Было замечено, что коронавирусы активируют чрезмерные и нерегулируемые иммунные ответы пациента, которые могут способствовать развитию острого респираторного дистресс-синдрома (Channappanavar R., Li G, et al. 2020). Анализ аутопсии пациентов с Covid-19, осложненным ОРДС, выявляет гиперактивацию цитотоксических Т-клеток с высокими концентрациями цитотоксических гранул (Xu Z, Shi L, et al. 2020). Отчеты, описывающие иммунологический профиль тяжелобольных пациентов с Covid-19, предполагают гиперактивацию гуморального иммунного пути, включая интерлейкин (IL)-6, как критического медиатора дыхательной недостаточности, шока и полиорганной дисфункции. Учитывая возможность развития синдрома высвобождения цитокинов (СВК) в качестве патологической основы для прогрессирования тяжелой формы Covid-19, характеристика этого нарушения регуляции иммунных ответов хозяина является важной, поскольку она может выступать в качестве мишени для терапевтических средств.

Все чаще признается, что дисрегулируемый иммунный ответ хозяина на чужеродные инфекционные патогены является неотъемлемой частью развития дисфункции органа-мишени и основным фактором заболеваемости и смертности. У пациентов с Covid-19, осложненным ОРДС, такая гиперактивация гуморальной иммунной системы с выраженным ответом на IL-6 может указывать на то, что часть патогенеза осложненного заболевания включает дисрегулируемый и чрезмерный воспалительный ответ хозяина (Eric A. Coomes, et al. 2020).

Тяжелая форма COVID-19 связана с более высокими уровнями воспалительных маркеров (количество лейкоцитов, уровень прокальцитонина, С-реактивный белок, интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-10 (IL-10)), чем легкое заболевание, поэтому отслеживание этих маркеров может обеспечить

раннее выявление или даже прогнозирование прогрессирования заболевания (Pan Ji et al. 2020) и наступление постковидного синдрома.

Судьба вируса и инфицированных клеток зависит от активности механизмов врожденного иммунитета. Следовательно, при отсутствии специфических антител, противовирусная защита связана с интерферонами I типа и НК-клетками. ИФН отвечают за снижение репликации вируса в месте заражения и активацию НК-клеток. Эффективный врожденный иммунитет может прервать прогрессию COVID-19 с полным выздоровлением инфицированных людей. С другой стороны, атипичная пневмония-CoV-2, по-видимому, адаптирована для уклонения от иммунитета хозяина, реакция через подавление врожденного иммунитета, в первую очередь ИФН I типа.

В течение тяжелого течения COVID-19 наблюдаются две фазы иммунного ответа, противовирусный ответ и воспалительные реакции. Фаза вирусного ответа, общая для различных респираторных вирусов, включая SARS-CoV-2, характеризуется реакцией на интерферон I типа. В месте заражения вирусно-инфицированные эпителиальные клетки и локальные плазмочитарные дендритные клетки продуцируют интерфероны I типа (ИФН- α , ИФН- β). Реакция интерферона индуцирует устойчивость к вирусной репликации в соседних клетках, увеличивает экспрессию лигандов для рецепторов на НК-клетках и активирует НК-клетки для уничтожения инфицированных вирусом клеток. Ранний ответ на ИФН I вызывает быстрое очищение от вирусов и выздоровление пациента. В отличие от этого, замедленный и сниженный ответ на ИФН I приводит к вирусной персистенции, неконтролируемому воспалению и тяжелому заболеванию. Таким образом, ИФН I типа являются ключевыми молекулами защиты от инфекции SARS-CoV-2 на данном этапе.

Фаза воспалительной реакции (гиперинфламация, цитокиновый шторм, ОРДС). Может возникнуть гипervоспалительный иммунный ответ, если высокая вирусная нагрузка стимулирует высвобождение большого количества активных форм кислорода (АФК) из инфицированных эпителиальных клеток. АФК, в свою очередь, будут стимулировать синтез NLRP3 и ядерного фактора

(NF- κ B), которые способствуют развитию цитокинового шторма. В результате нейтрофилы и макрофаги обильно выделяют цитокины, такие как интерлейкин (IL)-6, фактор некроза опухоли α (TNF- α), IL-1, хемоаттрактантный белок моноцитов-1 (MCP-1) и ИЛ-10. Установлено, что среди них Ил-6 и Ил-10 предсказывают тяжесть COVID-19. Именно, IL-6, наряду с другими цитокинами, вызывает острую фазу, при которой повышаются уровни сывороточного ферритина, комплемента, С-реактивного белка (СРБ) и прокоагулянтных факторов. Более того, поскольку высокие уровни цитокинов в сыворотке крови обратно пропорциональны общему количеству лимфоцитов, низкие уровни цитотоксического CD8⁺ Т-клетки могут способствовать снижению вирусного клиренса. Все эти события приводят к клинически значимым состояниям, таким как ОРДС, сепсис, дыхательная недостаточность и, возможно, даже смерть.

Несостоятельность иммунного ответа приводит к неспособности справиться с инфекцией и наблюдается при старении. Старение связано с глубокими изменениями и составом иммунной системы, приводящими к известным симптомам ее дисфункции у пожилых людей, включая: увеличение частоты и тяжести инфекционных (как бактериальных, так и особенно вирусных) заболеваний и злокачественных новообразований, аутоиммунных симптомов и, как правило, снижение чувствительности к вакцинам. Причин этих пагубных изменений множество. Они начинаются с возрастного снижения выхода наивных Т-клеток из инволюционного тимуса. Это сокращение уже заметно в возрасте от 0 и до 20 лет; может быть снижение на порядок в возрасте от 20 до 50 лет, и еще на порядок между 50 лет и 70 лет (что делает выход наивных Т-клеток в 70-е годы и старше в 100 раз ниже, чем у молодых людей). Это значительно снижает шансы на появление новых вариантов рецепторов Т-клеток (TCRs), способных распознавать новые эпитопы у пожилых людей, снижая их шансы на формирование сильной адаптивной реакции на новые патогены, например, новые варианты вируса гриппа и SARS-CoV-2. Хотя на периферии существует гомеостатическая наивная

пролиферация Т-клеток, она никогда не заменяет отсутствующий выход тимуса и, вероятно, ограничена определенными вариантами рецепторов Т-клеток. С другой стороны, пожизненные повторные инфекции родственными патогенами, а также неизбежное развитие неопластических (незлокачественных и злокачественных) клеток и проблемы с неоантигенами приводят к стимуляции этих Т-клеток, которые стали клонами клеток памяти при первом контакте с антигенами. Хотя они могут активно бороться с родственными патогенами, со временем их способность к этому истощается, что еще больше снижает шансы на успешное и быстрое выздоровление. Эти истощенные клетки памяти не размножаются интенсивно в ответ на родственные антигены; это приводит к сокращению или разрушению разнообразия репертуара TCR у пожилых людей, что по существу исключает их реакцию на определенные патогены.

Тяжелая форма COVID-19 может привести к функциональному истощению и снижению количества Т-лимфоцитов (особенно CD4⁺ Т-клеток, CD8⁺ Т-клеток) и естественных клеток-киллеров (Diao et al., 2020). Нарушенный ответ Т-клеток может быть результатом недостаточной выработки интерферона, вызванной SARS-CoV-2. SARS-CoV-2 экспрессирует по меньшей мере 10 белков, которые позволяют ему либо противодействовать индукции, либо избегать противовирусной активности интерферонов (Ribero et al., 2020), что позволяет вирусу лучше выживать, делая врожденный иммунитет хозяина неэффективным.

Иммуносупрессия может способствовать персистенции SARS-CoV-2 (Kemp et al., 2021). Некоторые варианты SARS-CoV-2 имеют мутации спайковых белков, которые обеспечивают уход из-под иммунитета, и потенциально могут способствовать персистенции SARS-CoV-2.

Коронавирус может нарушать регуляцию иммунного ответа хозяина таким образом, что позволяет латентным патогенам реактивироваться, заражать новые участки тела и вызывать новые симптомы. Хорошо известно, что люди накапливают персистирующие вирусы в течение всей жизни. Эти вирусы

обычно сохраняются в спящих, латентных или нецитолитических формах, но могут активироваться в условиях стресса или иммуносупрессии. Если иммунный ответ ослаблен или нарушен, одни и те же вирусы могут изменять экспрессию своих генов или выработку белка, вызывая целый ряд стойких симптомов. Так, герпесвирусы активируются у пациентов с COVID-19 (Chen et al., 2020).

Иммунная дисрегуляция, вызванная SARS-CoV-2, может также способствовать коллективному дисбалансу микробных и вирусных экосистем человеческого организма таким образом, что это может привести к симптомам постковидного синдрома. У здорового человека эти сообщества микробиома/вирома хозяина “контролируются” устойчивым иммунным ответом хозяина и сохраняются в состоянии равновесия или гомеостаза. Почти все бактериальные, вирусные и грибковые организмы в сообществах микробиома/вирома человека являются патобионтами: они способны изменять экспрессию своих генов, чтобы действовать как патогены в условиях дисбаланса и иммуносупрессии. Нарушая регуляцию или отключая иммунный ответ, новые инфицирующие патогены, такие как SARS-CoV-2, могут способствовать повышению вирулентности патобионтов и общему дисбиозу микробиома/вирома. COVID-19 может аналогичным образом способствовать дисбиозу микробиома/вирома.

Другим механизмом, с помощью которого SARS-CoV-2 может способствовать появлению симптомов длительного ковид, является активация иммунного ответа хозяина таким образом, который приводит к длительной выработке аутоантител.

SARS-CoV-2 также может приводить к повреждению многих органов путем стимуляции каскадов свертывания крови (Pretorius et al., 2020) и связанного с этим тромбообразования, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и повреждения эндотелиальных клеток. Инфекционно-опосредованное повреждение эндотелия и развитие в нем воспаления (отмеченные наличием активированных макрофагов и

нейтрофилов) могут вызывать избыточную выработку тромбина, ингибировать фибринолиз и активировать пути комплемента таким образом, что это приводит к микрососудистой дисфункции и отложению микротромбов.

Роль тромбозов в развитии COVID-19 и постковидного синдрома

Следующим механизмом, участвующим в тяжелом течении ковид и развитии постковидного синдрома является склонность к тромбозам. Тромбозы являются тяжелыми осложнениями коронавирусной болезни. Инфекция SARS-CoV-2 имеет уникальный лабораторный признак, включающий тромбоцитопению с повышенным уровнем фибриногена и D-димера, фибрина, которые связаны с тяжелым течением ковид. Тромботические исходы увеличивают тяжесть течения и смертность, а также требуют продуманного подхода к профилактике ВТЭ (Robert D. McBane, et al. 2020). Высокий уровень D-димера, вероятно, указывает на тяжелую воспалительную реакцию, сопровождающуюся вторичным состоянием гиперкоагуляции (Fatimah Al-Ani, et al. 2020).

Поскольку легкие являются эпицентром тромбоза, вызывающим внутрисосудистую коагулопатию легких, тяжелая форма COVID-19 характеризуется высокой частотой макро- и микрососудистых тромбэмболических осложнений из-за коагулопатии, связанной с COVID-19 (CAC) (Becker RC, et al. 2020, Mitra S, Ling RR et al. 2021). Это может быть связано с активацией тромбоцитов, эндотелиальной дисфункцией, внеклеточными ловушками нейтрофилов и активацией каскада свертывания, которые отражают неконтролируемый провоспалительный ответ с иммунной дисрегуляцией и, в редких случаях, цитокиновым штормом у этих тяжелых или критически больных пациентов с сепсисом (Bingwen Eugene Fan, et al. 2021).

Однако точный механизм тромбофилии, связанной с COVID-19, остается неизвестен; все больше глобальных сообщений о положительности

антифосфолипидных антител (аАФЛ) при COVID-19 предполагают, что вирус может индуцировать антифосфолипидный синдром (АФС), отдельное аутоиммунное тромботическое заболевание. Подобно пациентам с тяжелой коагулопатией, ассоциированной с COVID-19, при АФС у пациентов развиваются многоорганные тромбозы в течение очень коротких периодов времени (катастрофический APS [CAPS]). Как при коагулопатии, связанной с COVID-19, так и при CAPS, возникает острая воспалительная реакция, цитокиновый шторм и сильно повышенный уровень ферритина. У пациентов с определенными CAPS, наряду с клинически значимым профилем аАФЛ, результаты теста аАФЛ остаются положительными в течение длительного периода времени. Инфекционно-индуцированные аАФЛ, напротив, может быть преходящим. Стойкость антифосфолипидных антител в COVID-19 неизвестна. Есть возможность обнаружить потенциально общие механизмы как COVID-19, так и АФС. Однако для этого потребуется правильное использование и измерение аАФЛ.

В то время как некоторые исследования, предполагают, что тромбоз может быть ранней находкой (Lodigiani S., et al. 2020), другие обнаружили, что тромботические явления происходят даже после выписки пациентов из стационара (Dominguez-Erquicia P., et al. 2020). Это подчеркивает необходимость дополнительных исследований, а также того, можно ли более точно предсказать эти события с помощью биомаркеров, таких как D-димер, аАФЛ.

Роль нарушений углеводного обмена в развитии COVID-19 и постковидного синдрома

Сахарный диабет (СД) — это хроническое состояние с тяжелыми мультисистемными осложнениями, которое может быть связано с тяжелой формой коронавирусной болезни 2019. Люди с диабетом имеют больший риск респираторных инфекций из-за ослабленной иммунной системы, особенно

врожденного иммунитета. Даже преходящая гипергликемия может временно повлиять на врожденный иммунный ответ на инфекцию.

Пациенты с диабетом имеют множественные иммунные нарушения, такие как дисфункция фагоцитарных клеток, ингибирование хемотаксиса нейтрофилов, нарушение иммунного ответа, опосредованного Т-клетками, измененная продукция цитокинов и неэффективный микробный клиренс, эти дисрегулируемые иммунные ответы могут привести к цитокиновому профилю. Дисфункциональные провоспалительные цитокиновые ответы у пациентов с диабетом также могут быть основной причиной тяжелой формы COVID-19. Существуют данные, что у пациентов с диабетом повышен уровень провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, ИЛ-6 и фактора некроза опухоли (TNF) - α . Было обнаружено, что различные маркеры, включая С-реактивный белок, фибриноген и D-димер, повышены у пациентов с диабетом, заразившихся COVID-19. Таким образом, это состояние может еще больше усилить цитокиновый шторм при COVID-19, что приведет к более тяжелому заболеванию.

Кроме того, сахарный диабет 2 типа и коронавирусная инфекция также имеют общие патогенные пути, что имеет терапевтическое значение. Два рецептора коронавируса, ангиотензинпревращающий фермент-2 (ACE2) и DPP4, также являются преобразователями метаболических путей, регулирующих гомеостаз глюкозы, физиологию почек и сердечно-сосудистой системы, а также воспаление. Ингибиторы DPP4 широко используются у пациентов с диабетом 2 типа из-за их эффекта снижения уровня глюкозы в крови. Однако влияние ингибирования DPP4 на иммунный ответ у пациентов с диабетом до сих пор остается спорным и до конца не изученным.

Причины развития наиболее распространенных симптомов постковидного синдрома.

Одышка. Поскольку Covid-19 в основном является респираторным заболеванием, острое заболевание может нанести существенный ущерб легким и дыхательным путям в результате репликации SARS-CoV-2 внутри эндотелиальных клеток, что приводит к повреждению эндотелия и интенсивным иммунным и воспалительным реакциям. У тех, кто перенес острую инфекцию с поражением легких, возможно развитие долгосрочной патологии легких, что приводит к сохранению одышки. Вполне вероятно, что только группы высокого риска развития затруднения дыхания, в том числе пожилые люди, пациенты с аномалиями легких, склонны к развитию фиброзных изменений в легочной ткани. Фиброзное состояние, наблюдаемое у некоторых пациентов с продолжающейся одышкой, может быть спровоцировано цитокинами, такими как интерлейкин-6, который повышен при covid-19 и участвует в формировании фиброза легких.

Кроме того, среди пациентов, у которых длительное время продолжала сохраняться одышка, чаще встречаются БА или ХОБЛ в анамнезе, нарушения гемостаза в виде более высокого уровня маркеров тромбоза.

Усталость. Хроническая усталость после вирусной инфекции может быть результатом воспалительной реакции; однако перекрестное аналитическое исследование не выявило связи между провоспалительными маркерами и длительной усталостью у пациентов с covid-19 с сохраняющейся усталостью. Вполне вероятно, что ряд центральных, периферических и психологических факторов играют определенную роль в развитии усталости после covid-19. Скопление лимфатической системы и последующее накопление токсинов в центральной нервной системе (ЦНС), вызванные повышенным сопротивлением дренажу спинномозговой жидкости через решетчатую пластинку в результате повреждения обонятельных нейронов, может способствовать усталости после covid-19. Гипометаболизм в лобной доле и

мозжечке также был связан с усталостью пациентов с covid-19 и, вероятно, вызван системным воспалением и клеточно-опосредованными иммунными механизмами, а не прямой вирусной нейроинвазией. Негативные психологические и социальные факторы, связанные с пандемией covid-19, также связывают с хронической усталостью. Наконец, периферические факторы, такие как прямое заражение скелетных мышц SARS-CoV-2, приводящее к повреждению, слабости и воспалению мышечных волокон и нервно-мышечных соединений, могут способствовать усталости. В целом, вероятно, что несколько факторов и механизмов играют роль в развитии усталости после covid-19.

Нарушения сна. Многие исследования описывают плохое качество сна как частую жалобу после выздоровления от болезни. Информация о летальных исходах covid-19, стресс, беспокойство и другие негативные эмоции негативно влияют на качество сна пациентов. Это заставляет нас задаться вопросом, являются ли нарушения сна после covid-19 результатом самой инфекции или это негативные последствия пандемии, связанные с психоэмоциональным состоянием, или же сочетания того и другого.

Основными факторами нарушения сна среди участников исследования, имеющих данную жалобу, являлись тревожные и депрессивные расстройства, повышенные значения С-РБ, уровень нейтрофилов, а также персистирующая инфекция (наличие антител IgG к ЦМВ). Было обнаружено, что среди пациентов, не предъявляющих жалобы на сон, отмечались более высокие уровни следующих показателей: ИЛ-12, С3 компонент комплемента, ИФН-альфа, НК, В-лимфоциты. То есть активность врожденного иммунитета способна снизить вероятность развития данного симптома.

Выпадения волос. У пациентов с жалобами на выпадение волос в анамнезе чаще аутоиммунные состояния, по лабораторным анализам отмечаются более низкие показатели обмена железа (Fe сыворотки, ферритин, Hb), нарушения гемостаза в виде более высокого уровня маркеров тромбоза, метаболические расстройства.

Таким образом, можно выделить общие механизмы развития постковидного синдрома, которые так же играют роль в тяжести течения ковид. К ним относятся: усиление воспаления, несостоятельность иммунного ответа, склонность к тромбообразованию, нарушения углеводного обмена, персистирующая инфекция.

Результаты сравнения клинико-лабораторных показателей пациентов, получавших и не получавших пневмококковую вакцину представлены в таблице №9.

Таблица 9. Сравнение клинико-лабораторных показателей пациентов, получавших и не получавших пневмококковую вакцину

Признак	P	ДА n=9	НЕТ n=91
Вакцинация от гриппа, %	0	100	9,9
Сахарный диабет в анамнезе, %	0,003	55,56	12,09
ХОБЛ/ бронхиальная астма в анамнезе, %	0,027	33,33	6,6
Атеросклероз/ИБС в анамнезе, %	0,038	67	22
Сердечная недостаточность в анамнезе, %	0,046	33	4
ФЖЕЛ (%)	0,0635	80,2 ± 23,55	93,4 ± 18,56
ОФВ1 (%)	0,0676	80 ± 27,73	92,4 ± 17,25
ЧСС ср. (уд./мин.)	0,0664	95	71,4 ± 10,98
Глюкоза_ммоль/л	0	5,87 ± 1,33	5,14 ± 0,68
Альфа-2 - глобулин_%	0,00743	10,72 ± 1,53	9,47 ± 1,29
Мутация тромбоцитарного гликопротеина 1b, альфа субъединицы (GP1BA, 145thr>met)_ в гетерозиготном состоянии	0,009	13,54	86,46
Бета2-глобулин_%	0,0169	5,22 ± 1,6	4,4 ± 0,88
Альфа-1 - глобулин_%	0,0388	4,16 ± 0,78	3,76 ± 0,52
Интерлейкин 10_пг/мл	0,0203	3,3±1,8	3,8±1,3
С-реактивный белок (СРБ)_мг/л	0,0236	2,27±1,29	1,33±2,42
Определение ингибитора активации плазминогена 1 типа(РАI-1)_нг/мл	0,0334	76,31 ± 18,69	63,451 ± 16,72
Иммуноглобулин М_г/л	0,0461	1,35±0,4	1,29±0,77
Антитела IgM к нуклеокапсидному (N) белку коронавируса SARS-CoV-2 Вектор-Бест (Россия)_коэф. позитивности	0,0481	2,487 ± 2,02	6,355 ± 5,74

Пациенты, получавшие вакцину против пневмококка за последние несколько лет, имеют более высокое бремя хронических неинфекционных

заболеваний: чаще страдают ССЗ, сахарным диабетом, ХОБЛ, Чем, по всей вероятности, и определяются более низкие показатели ФЖЕЛ и ОФВ1, более выраженное хроническое воспаление и метаболические нарушения.

Практические рекомендации по улучшению ведения пациентов с постковидным синдромом.

COVID-19 вызывает полиорганные нарушения, при этом значительное число переболевших испытывают длительный постковидный синдром. Междисциплинарное сотрудничество, стандартизация систем отчетности, общие принципы лечения и реабилитации имеют решающее значение для оперативного наблюдения и определения приоритетов лечения пациентов.

1. Учитывая вовлечение многих органов в постковидный синдром, рекомендуется создать многопрофильную универсальную клинику для скрининга, диагностики и лечения пациентов.
2. Для предоставления качественных услуг требуются специальные знания и междисциплинарное сотрудничество.
3. В будущем необходимо разработать принципы стандартизации скрининга и обследования пациентов, перенесших COVID-19.
4. Обследование должно включать: скрининговые опросники, общеклинический анализ крови, оценку функции печени и почек, системы гемостаза, углеводного обмена, определение С-реактивного белка, маркеров эндотелиальной дисфункции. Особое внимание уделить изучению иммунного статуса, панели интерлейкинов, состава микробиоты кишечника, персистирующей инфекции (цитомегаловирус, герпес вирусы).
5. Следует развивать упреждающую идентификацию пациентов с высоким риском развития постковидного синдрома. Раннее выявление целевых групп населения и раннее планирование реабилитационных услуг имеют жизненно

важное значение для восстановления их функциональной независимости и улучшения качества жизни. Наличие более 5 симптомов в течение первой недели острого периода COVID-19 повышает риск развития постковидного синдрома в 3,53 раза (95 % ДИ 2,76–4,50). Пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой форме, должны быть основной целевой группой населения для долгосрочной реабилитации.

6. Следует установить единую форму отчетности о симптомах и степени тяжести COVID-19. Должна быть создана клиническая система оценки, включающая функциональную и клиническую оценку, определение биомаркеров и рентгенологических данных в разное время после выписки.

7. Индивидуальный подход к лечению постковидного синдрома может способствовать наступлению эры персонализированной и прогностической/профилактической медицины.

Список литературы

1. Hannah E. Davis et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. 2020
2. Alwan NA. Surveillance is underestimating the burden of the COVID-19 pandemic. *The Lancet* 2020;396:e24. doi:10.1016/S0140-6736(20)31823-7
3. Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up; results from a prospective UK cohort. *medRxiv* 2020;:2020.08.12.20173526. doi:10.1101/2020.08.12.20173526
4. Carfi A, Bernabei R, Landi F, et al. (2020): Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020;324:603–5. doi:10.1001/jama.2020.12603
5. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. (2020): COVID-19 cardiac injury: Implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* 2020;17:1984–90. doi:10.1016/j.hrthm.2020.06.026

6. Assaf G, Davis H, McCorkell L, et al. (2020): What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team.
7. Eric A Coomes, Hourmazd Haghbayan (2020): Interleukin-6 in Covid-19: A systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol.* Nov;30(6):1-9. doi:10.1002/rmv.2141.
8. Pan Ji, Jieyun Zhu, Zhimei Zhong, Hongyuan Li, Jielong Pang, Bocheng Li, Jianfeng Zhang (2020): Association of elevated inflammatory markers and severe COVID-19: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* Nov 20;99(47):e23315. doi: 10.1097/MD.00000000000023315.
9. Fatimah Al-Ani, Samer Chehade, and Alejandro Lazo-Langner (2020): Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* Aug; 192: 152–160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039
10. Robert D McBane 2nd , Victor D Torres Roldan , Alexander S Niven , Rajiv K Pruthi , Pablo Moreno Franco , Jane A Linderbaum , Ana I Casanegra , Lance J Oyen et al. (2020): Anticoagulation in COVID-19: A Systematic Review, Meta-analysis, and Rapid Guidance From Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc.* Nov;95(11):2467-2486. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.08.030.
11. Bingwen Eugene Fan, Kollengode Ramanathan, Christina Lai Lin Sum, Dheepa Christopher, et al. (2021): Global haemostatic tests demonstrate the absence of parameters of hypercoagulability in non-hypoxic mild COVID-19 patients: a prospective matched study. *J Thromb Thrombolysis.* 2021 Sep 28 : 1–17. doi: 10.1007/s11239-021-02575-4.
12. Janusz Marcinkiewicz, Jacek M. Witkowski, Rafal Olszanecki et al. (2021): The dual role of the immune system in the course of COVID-19. The fatal impact of the aging immune system. DOI:<https://doi.org/10.5114/ceji.2021.105240>
13. Tang Y, Liu J, Zhang D, et al. (2020): Cytokine storm in COVID-19: The current evidence and treatment strategies. *Front Immunol* 11: 1708.

14. Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Polinova AI, Druts-kaya MS (2020): IL-6: Relevance for immunopathology of SARS-CoV-2. *Cytokine Growth Factor Rev* 53: 13-24.
15. Han H, Ma Q, Li C, et al. (2020): Profiling serum cytokines in COVID-19 patients reveals IL-6 and IL-10 are disease severity predictors. *Emerg Microbes Infect* 9: 1123-1130.
16. Hadjadj J, Yatim N, Barnabei L, et al. (2020): Impaired type I interferon activity and exacerbated inflammatory responses in severe COVID-19 patients. *Science* 2020; 369: 718-724.
17. Channappanavar R, Fehr AR, Vijay R, et al. (2016): Dysregulated type I interferon and inflammatory monocyte-macrophage responses cause lethal pneumonia in SARS-CoV-infected mice. *Cell Host Microbe* 19: 181-193.
18. Ashish Kumar, Anil Arora, Praveen Sharma, Shrihari Anil Anikhindi, Naresh Bansal, Vikas Singla, Shivam Khare, Abhishyant Srivastava, (2020): Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? *Diabetes Metab Syndr. Jul-Aug 2020;14(4):535-545*.doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.044. Epub 2020 May 6.
19. Ian Huang, Michael Anthonius Lim, Raymond Pranata, (2020): Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr. Jul-Aug 2020;14(4):395-403*. doi: 10.1016/j.dsx.2020.04.018. Epub 2020 Apr 17.
20. Proal AD and VanElzakker MB (2021) Long COVID or Post-acute Sequelae of COVID-19 (PASC): An Overview of Biological Factors That May Contribute to Persistent Symptoms. *Front. Microbiol.* 12:698169. doi: 10.3389/fmicb.2021.698169.
21. Diao, B., Wang, C., Tan, Y., Chen, X., Liu, Y., Ning, L., et al. (2020). Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Front. Immunol.* 11:827.

22. Ribero, M. S., Jouvenet, N., Dreux, M., and Nisole, S. (2020). Interplay between SARS-CoV-2 and the type I interferon response. *PLoS Pathog.* 16:e1008737. doi: 10.1371/journal.ppat.1008737.
23. Kemp, S. A., Collier, D. A., Datir, R. P., Ferreira, I. A. T. M., Gayed, S., Jahun, A., et al. (2021). SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature* 592, 277–282.
24. Chen, T., Song, J., Liu, H., Zheng, H., and Chen, C. (2020). Positive epsteinbarr virus detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients. *SSRN Electron. J.* 11:10902.
25. Pretorius, E., Venter, C., Laubscher, G. J., Lourens, P. J., Steenkamp, J., and Kell, D. B. (2020a). Prevalence of amyloid blood clots in COVID-19 plasma. medRxiv [Preprint] doi: 10.1101/2020.07.28.20163543