

## ДОЛГИЙ COVID. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ И ПЕРСПЕКТИВЫ ИЗУЧЕНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ. ЧАСТЬ 2

С. Г. Щербак<sup>1,2</sup>, А. Ю. Анисенкова<sup>1,2</sup>, С. В. Мосенко<sup>2</sup>, Е. В. Пузанкова<sup>2</sup>,  
О. П. Мамаева<sup>2</sup>, Д. А. Вологжанин<sup>1,2</sup>, Н. Ю. Гаврилова<sup>1</sup>, В. А. Рябкова<sup>1,3</sup>,  
Л. П. Чурилов<sup>1</sup>, Э. Д. Ратников<sup>1</sup>, А. С. Голота<sup>2</sup>, Т. А. Камилова<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>2</sup> Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Городская больница № 40 Курортного административного района», г. Санкт-Петербург, Россия

<sup>3</sup> Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И. П. Павлова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия

## LONG COVID. CURRENT STATE OF THE PROBLEM AND PROSPECTS FOR STUDY AND TREATMENT. PART 2

S. G. Shcherbak<sup>1,2</sup>, A. Yu. Anisenkova<sup>1,2</sup>, S. V. Mosenko<sup>1</sup>, E. V. Puzankova<sup>1</sup>,  
O. P. Mamaeva<sup>1</sup>, D. A. Vologzhanin<sup>1</sup>, N. Yu. Gavrilova<sup>1,2</sup>, V. A. Ryabkova<sup>1,2,3</sup>,  
L. P. Churilov<sup>1</sup>, E. D. Ratnikov<sup>1</sup>, A. S. Golota<sup>2</sup>, T. A. Kamilova<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Saint Petersburg State University, Saint Petersburg, Russia

<sup>2</sup> City Hospital N 40 Kurortny district of Saint Petersburg, Saint Petersburg, Russia

<sup>3</sup> I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, Saint Petersburg, Russia

**Резюме.** Во всем мире у значительной части пациентов, перенесших COVID-19, развивается широкий спектр стойких симптомов, не исчезающих в течение многих недель и месяцев после выздоровления. Этот клинический синдром наиболее известен как длительный (длинный, долгий) COVID, или постковидный синдром. Представлен анализ данных о синдромах после острого COVID с акцентированием внимания на эпидемиологии, патогенезе, клинических особенностях и факторах, повышающих риск персистенции симптомов. Подробно освещены легочный, сердечно-сосудистый и нейропсихиатрический варианты указанного состояния. Отмечено совпадение постковида с симптомами миалгического энцефаломиелита / синдрома хронической усталости и других поствирусных состояний. Наиболее вероятными механизмами патогенеза острого COVID представляются персистенция вируса и/или его генетического материала, аутоиммунная активация и нарушение регуляции микробиома, вирома или микобиома с дополнительным вкладом нарушений микроциркуляции и процессов восстановления поврежденных в остром периоде заболевания тканей. С целью стандартизации в области научных исследований международной группой клиницистов, исследователей и сотрудников Всемирной организации здравоохранения в рамках Дельфийского процесса было выработано окончательное согласованное определение острого COVID и стандартизированный набор исходов, которые должны быть измерены, зарегистрированы и описаны во всех исследованиях в данной области. Приведены примеры реализуемых во многих странах в настоящее время масштабных многоцентровых исследовательских программ, инициированных с целью оценки распространенности отдаленных последствий COVID-19, патофизиологических механизмов и клинического течения острого COVID. Подчеркивается необходимость проведения отечественных исследований в этой области с применением стандартизированных методов оценки исходов, что создаст основу для разработки методов лечения, осно-

**Abstract.** A significant proportion of COVID-19 survivors all over the world develop a wide range of symptoms that persist for many weeks and months after acute infection. This clinical syndrome is best known as "long COVID" or "post-acute COVID syndrome" (PACS). In this review we analyze data on PACS with an emphasis on its epidemiology, pathogenesis, clinical features and factors that increase the risk of symptom persistence. Pulmonary, cardiovascular and neuropsychiatric subtypes of this condition are discussed in more detail. Post-COVID symptoms overlap with those of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome and other post-viral conditions. Potential mechanisms of the pathogenesis of PACS are the persistence of the virus and/or its genetic material, autoimmune reactions, and dysregulation of the microbiome/virome/mycobiome, with an additional contribution of microcirculation disorders and consequences of the acute damage with the impaired tissue repair. With the goal of standardization in research, an international group of clinicians, researchers and WHO staff has developed, through the Delphi process, a clinical case definition of post COVID-19 condition and a core outcome set to be measured, recorded and described in all studies in this area. Large-scale multicenter research programs have been implemented in many countries in order to assess the prevalence of long-term effects of COVID-19, pathophysiological mechanisms and the clinical course of PACS. The need for research in this area in Russia using standardized outcome measures is emphasized. Such kind of research will provide a basis for the development of evidence-based treatments for a rapidly growing group of people with persistent symptoms after acute COVID-19 (bibliography: 178 refs).

ванных на доказательствах, для быстро растущей группы людей с персистирующими симптомами после острого COVID-19 (библ.: 178 ист.).

**Ключевые слова:** аутоантитела, COVID-19, мульти-системное воспаление, PACS, ПИТ-синдром, постковидный синдром, SARS-CoV-2.

*Для цитирования:* Щербак С. Г., Анисенкова А. Ю., Мосенко С. В., Пузанкова Е. В., Мамаева О. П., Вологжанин Д. А., Гаврилова Н. Ю., Рябкова В. А., Чурилов Л. П., Ратников Э. Д., Голота А. С., Камилова Т. А. «Долгий COVID». Современное состояние проблемы и перспективы изучения и лечения. Часть 2 // Клиническая патофизиология. 2024. Т. 30, № 4. С. 3–41.

Статья поступила в редакцию 15.12.2023 г.

## ОРГАНОСПЕЦИФИЧНЫЕ ВИДЫ ПОСТ-COVID СИНДРОМА (PACS)

### Легочный PACS

Легочные последствия инфекции SARS-CoV-2 включают в себя кашель, одышку, нарушение диффузионной способности, непереносимость физической нагрузки и фиброз легких. Легочная функция может улучшиться со временем, но фиброз легких необратим. Продолжительность легочных симптомов, связанных с длинным COVID, неизвестна. После инфекции SARS-CoV-1, который похож на SARS-CoV-2, нарушение функции легких наблюдается в течение 15 лет [1]. К легочным осложнениям тяжелой формы COVID-19 относятся: 1) тромбоз легочной артерии, особенно если одышка сопровождается вызванной физической нагрузкой гипоксемией, тахикардией и/или предобморочным/обморочным состоянием; 2) пневмония; 3) нарушение диффузионной способности легких; 4) легочный фиброз; 5) нейромышечная слабость; 6) возникшая заново бронхиальная астма или обострение астмы; 7) гиперреактивность бронхов из-за воспаления легочных сосудов. У пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, нарушение функции легких часто встречается через шесть месяцев после выписки [2]. Среди пациентов отделения интенсивной терапии (ОИТ), выздоровевших от COVID-19, 25 % страдали нарушением функции легких через три месяца после выписки [3].

В исследовании, проведенном в Великобритании, у 74 % пациентов, которые были госпитализированы в острой фазе COVID-19, зарегистрированы стойкие симптомы (особенно одышка и чрезмерная усталость) и ограниченные физические возможности. Однако клинически значимые отклонения в рентгенограмме грудной клетки, пробах с физической нагрузкой, спирометрии и лабораторных показателях крови встречались реже (35 %), особенно у пациентов, не нуждавшихся в дополнительном кислороде во время острой фазы инфекции (7 %) [4]. Проспективное обсервационное когортное

**Key words:** autoantibodies, COVID-19, multisystem inflammation, PACS, PIT syndrome, post-COVID syndrome, SARS-CoV-2.

*Citation:* Shcherbak S. G., Anisenkova A. Yu., Mosenko S. V., Puzankova E. V., Mamaeva O. P., Vologzhanin D. A., Gavrilova N. Yu., Ryabkova V. A., Churilov L. P., Ratnikov E. D., Golota A. S., Kamilova T. A. "Long COVID". Current state of the problem and prospects for study and treatment. Part 2. *Clinical Pathophysiology*. 2024; 30 (4): 3–41.

Article received 15.12.2023.

исследование выживших после COVID-19 (средний возраст 59 лет) с систематической оценкой симптомов и функциональных нарушений показало, что через три месяца после выздоровления постоянная одышка была у 46 % пациентов, а кашель — у 21 %. Компьютерная томография (КТ) выявила стойкие аномалии у 56 % участников исследования, при этом наиболее частыми были помутнение по типу матового стекла (48 %) и полосы (37 %) [5]. Помутнение по типу матового стекла и полосы часто встречаются у выживших после COVID-19 [4–7]. Тракционные бронхоэктазы и/или бронхиолэктазы и потеря объема, которые исследователи считают признаками фиброза, присутствовали у 12 % участников исследования. У пациентов с наиболее обширными КТ-аномалиями ( $\geq 60$  %) имелись функциональные ограничения, ассоциированные с потребностью в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) и повышением уровней сывороточных маркеров воспаления (С-реактивный белок, фибриноген) в острой фазе инфекции. Это означает, что более тяжелое течение воспаления в острой фазе COVID-19 связано со стойкими отклонениями на КТ при последующем наблюдении. Участники с аномальными результатами КТ подверглись повторной визуализации через год. Контрольная КТ показала рентгенологическое улучшение у 81 % участников: уменьшение объема КТ-аномалий в среднем на 17,5 % (10–40 %), прогрессирование заболевания не отмечено ни у одного из участников [5].

Взаимосвязь между отклонениями на КТ через три месяца и респираторными симптомами не установлена, в том числе при сравнении пациентов с легкой, средней и тяжелой степенью КТ-аномалий. Участники исследования с КТ-аномалиями в легких не отличались по частоте одышки от тех, у кого аномалий не было. Изменение индекса по шкале mMRC (modified British Medical Research Council score) также не связано с наличием или отсутствием аномалий на КТ или их степенью. Снижение диффузии двуокиси углерода было наиболее частым наруше-

нием функции легких (36 %) у участников с аномальной КТ. Количество пораженных долей с признаками тракционных бронхоэктазов на КТ негативно коррелирует с прогнозируемым объемом форсированного выдоха за первую секунду, форсированной жизненной емкостью легких и общей емкостью легких и положительно коррелирует с коэффициентом переноса окиси углерода [5].

Результаты, полученные В. Vijayakumar и соавторами [5], согласуются с результатами других исследований [7, 8], в которых сохранялись клинические, функциональные и рентгенологические отклонения в течение трех месяцев после выписки из стационара, а также с результатами исследования Х. Уи и соавторов [9], которые проспективно наблюдали за пациентами в течение года и обнаружили прогрессирующее улучшение у большинства, в то время как у 12 % пациентов имелись остаточные функциональные нарушения и стойкие рентгенологические аномалии. Уменьшение помутнений по типу матового стекла и полос является важным открытием, которое ставит под сомнение предположение о том, что полосы отражают установившийся фиброз. Кроме того, обнаружение фиброза лишь у 12 % участников через три месяца концептуально значимо, учитывая тенденцию в литературе с готовностью присваивать диагноз «интерстициальное заболевание легких после COVID-19» или «фиброз, связанный с COVID-19» только на основании данных КТ [10].

Л. Ху и соавторы [11] полагают, что респираторные симптомы у выживших после COVID-19 могут быть связаны с фиброзом легких в результате вирус-индуцированного острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) или интерстициального заболевания легких. Инфекция SARS-CoV-2 увеличивает экспрессию в эпителиальных клетках легких генов *ACE2*, *TGFB1* (transformation growth factor beta), *CTGF* (connective tissue growth factor) и *FN1* (fibronectin) на уровне мРНК и белка. Такие же изменения встречаются в тканях легких пациентов с фиброзом легких. В частности, фибронектин является основным белком внеклеточного матрикса и играет важную роль в ремоделировании тканей и фиброзе. В легочных тканях пациентов с фиброзом легких увеличено количество транскриптов *FN1*. Таким образом, SARS-CoV-2 активирует гены и процессы, связанные с фиброзом, вызывая фиброз легких у некоторых пациентов [11].

Фиброз легких у пациентов с COVID-19 ассоциированным ОРДС может быть ятрогенным, вызванным баротравмой, поэтому некоторые особенности, наблюдаемые на КТ после COVID-19, могут быть следствием повреждения легких, связанного с ИВЛ, а не с COVID-19. Распространенность фиброза после COVID-19 колеблется от 39 до 67 %. Однако полностью полагаться на КТ (без гистопатологического подтверждения) и расплывчатую не-

специфическую терминологию проблематично. В. Vijayakumar и соавторы [5] постулировали, что у выживших после COVID-19 затемнение по типу матового стекла (при отсутствии тракционных бронхоэктазов) представляет собой разрешение диффузного альвеолярного повреждения или ОРДС, при котором наблюдается значительная гистопатологическая гетерогенность. Таким образом, диагноз установленного фиброза легких только на основании затемнения по типу матового стекла может привести к переоценке распространенности фиброза. Другие патологические процессы, например субсегментарный ателектаз и организуемая пневмония (частая патологическая находка при COVID-ассоциированном ОРДС [12]), тоже могут проявляться на КТ в виде затемнений по типу матового стекла.

Таким образом, симптомы, аномалии на КТ и изменения функции легких относительно часто встречаются после COVID-19 и могут сохраняться 12 месяцев после выписки. У 80 % участников исследования рентгенологические аномалии на КТ регрессировали между третьим и двенадцатым месяцами. За перенесшими COVID-19 требуется более длительное наблюдение.

### СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫЙ PACS

Эпидемиологические данные показывают, что 10–30 % людей могут испытывать длительные симптомы после инфекции SARS-CoV-2, связанные с сердечно-сосудистой системой. В исследовании REACT-2 (Real-Time Assessment of Community Transmission-2) треть тех, кто болел COVID-19, отметили по меньшей мере один симптом (одышку, боль в груди или слабость) и 15 % испытывали три или более симптомов, продолжавшихся 12 недель и дольше [13]. В исследовании S. Havervall и соавторов 10 % обследованных сообщили о сохраняющихся симптомах в течение более восьми месяцев после легкой инфекции SARS-CoV-2, при этом одышка и учащенное сердцебиение входят в число десяти наиболее часто встречающихся симптомов [14]. В исследовании пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 в Гонконге, у 10 % выявлена тахикардия через шесть месяцев без существенных изменений через 12 месяцев [15]. С помощью онлайн-опроса 3700 пациентов с длинным COVID из 56 стран (среди которых только 8 % были госпитализированы с COVID-19, большинство составляли женщины среднего возраста) установлено, что у 90 % симптомы сохраняются более 35 недель, а половина не смогла вернуться к работе через шесть месяцев, 85 % пациентов сообщили о симптомах со стороны сердечно-сосудистой системы (например, боль/жжение в груди, учащенное сердцебиение, тахикардия) [16]. Использование серологических маркеров повреждения сердца и углубленной

визуализации с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) с контрастированием выявило поражение сердца у 78 % пациентов, выздоровевших от COVID-19, в том числе у 60 % — продолжающееся воспаление миокарда с последующим рубцеванием (независимо от тяжести острого COVID-19, сопутствующих состояний и времени с момента первоначального диагноза) [17].

В когортном исследовании Y. Xie и соавторов [18] с участием 153 760 человек, выздоровевших от COVID-19, получены доказательства того, что после COVID-19 больные подвержены повышенному риску развития сердечно-сосудистых осложнений, включая цереброваскулярные расстройства, аритмии, острый инфаркт миокарда, ишемическую болезнь сердца, кардиомиопатию, воспалительные заболевания сердца, сердечную недостаточность, ишемический инсульт, тромбоэмболию, независимо от возраста, расы, пола и факторов сердечно-сосудистого риска, таких как ожирение, гипертония, диабет, хроническое заболевание почек и гиперлипидемия, в том числе больные без какого-либо сердечно-сосудистого заболевания (ССЗ) до COVID-19. Анализ рисков сердечно-сосудистых осложнений, проведенный в различных учреждениях по оказанию помощи при острой инфекции в сроки 30 дней — 1 год после выздоровления от COVID-19, привел к двум ключевым выводам: 1) риски существуют у всех инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2, включая тех, кто не был госпитализирован во время острой фазы заболевания (большинство больных COVID-19); 2) риски постепенно увеличиваются по всему спектру тяжести острой фазы COVID-19 (негоспитализированных, госпитализированных и тех, кто поступил в отделения интенсивной терапии). Это означает, что такие осложнения могут развиваться даже у людей с низким сердечно-сосудистым риском. Риски одинаковы при сравнении с соответствующим контролем (5 637 647 человек, не болевших COVID-19 во время пандемии) и (отдельно) с историческим контролем (5 859 411 условно здоровых лиц) в качестве референтной категории. В совокупности эти результаты свидетельствуют о значительном риске развития ССЗ в течение года у тех, кто пережил острую фазу COVID-19, причем повышенный риск сердечно-сосудистых осложнений после острого COVID-19 является следствием самого COVID-19. Наблюдение и уход за людьми, пережившими острый COVID-19, должны включать в себя внимание к сердечно-сосудистой системе. Исследование Y. Xie и соавторов [18] показывает, что риск возникновения ССЗ выходит далеко за рамки острой фазы COVID-19. Из-за хронического характера этих состояний они, вероятно, отразятся на качестве и продолжительности жизни, а также будут иметь долгосрочные последствия для пациентов и систем здравоохранения.

Предполагаемые механизмы, лежащие в основе связи между COVID-19 и развитием ССЗ в пост-COVID фазе заболевания, — гибель кардиомиоцитов вследствие прямой вирусной инвазии, инфекция эндотелиальных клеток и эндотелиит, изменение транскрипции в клетках тканей сердца, активация комплемента и комплемент-опосредованная коагулопатия, микрососудистая ангиопатия, нарушение регуляции экспрессии ACE2 и ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, вегетативная дисфункция, повреждение тканей сердца вследствие чрезмерно повышенных уровней провоспалительных цитокинов (цитокинового шторма), активация сигнального пути TGF- $\beta$ -SMAD, вызывающая фиброз и рубцевание сердечной ткани, а также любые их комбинации [19, 20]. Персистирующий гиперактивированный иммунный ответ, аутоиммунные реакции, интеграция генома SARS-CoV-2 в ДНК инфицированных клеток человека и экспрессия в виде химерных транскриптов, персистенция вируса в иммунопривилегированных участках организма также приводятся в качестве предполагаемых объяснений внелегочных (включая сердечно-сосудистые) последствий COVID-19 [18]. Кроме того, имеют место эндотелиальная дисфункция, молекулярная мимикрия, повреждение миокарда, вызванное гипоксией. Хотя сопутствующие заболевания (метаболический синдром, артериальная гипертензия и другие ССЗ) могут потенцировать эти эффекты, они не являются обязательным условием поражения сердечно-сосудистой системы [21].

У некоторых пациентов имеются признаки снижения фракции выброса левого желудочка, воспаления миокарда, коагулопатии и тромбоза. Острая легочная эмболия зарегистрирована на КТ-ангиографии через 3–4 недели после острого COVID-19 [22]. Это состояние необходимо контролировать даже у пациентов с легким течением острого COVID-19. Англо-китайская группа исследователей различает пост-COVID синдром и долгий COVID по срокам (5–12 недель и 13–52 недели от начала инфекции соответственно) и отмечает, что частота сердечно-сосудистых осложнений (предсердная аритмия, тромбоэмболия легочной артерии, венозный тромбоз) у пациентов без ССЗ в анамнезе повышается в период пост-COVID синдрома и снижается при переходе к длинному COVID [23].

Факторами риска повреждения миокарда при COVID-19 являются пожилой возраст, мужской пол, сердечно-сосудистые заболевания в анамнезе, ожирение, сахарный диабет, артериальная гипертензия, иммуносупрессия и тяжелые системные заболевания. Среди пациентов с миокардитом, связанным с инфекцией SARS-CoV-2, 68 % были мужчинами [24].

При аутопсии рибонуклеиновая кислота (РНК) SARS-CoV-2 обнаружена в миокарде 25–50 % пациентов с COVID-19, причем в основном обнаруживается

в перичитах и в субэндотелии, а не в кардиомиоцитах. Аутопсия не выявила диффузный лимфоцитарный миокардит или сливной некроз миоцитов, обычно наблюдаемые при других формах вирусного миокардита. COVID-19-ассоциированное поражение миокарда чаще характеризуется повышенной инфильтрацией макрофагов/моноцитов CD68+, эндотелиитом, микрососудистой дисфункцией и некрозом отдельных клеток [21]. Однако в модели искусственной ткани сердца человека SARS-CoV-2 избирательно заражает кардиомиоциты, нарушая сократимость сердечной мышцы. Воспаление миокарда, продолжающееся после выздоровления от острого COVID-19, описано даже у пациентов с легкими симптомами, а также у бессимптомных пациентов [25]. Миокардит, выявленный после острого COVID-19, может быть вызван SARS-CoV-2 или иммунопатологическим повреждением сердца. Реактивация персистирующих васкулотропных патогенов может способствовать миокардиту у некоторых пациентов с диагнозом PACS [26].

Комиссия Американского колледжа кардиологов различает PACS-CC3 и PACS-CCC (PACS-сердечно-сосудистый синдром). PACS-CC3 проявляются через 4 недели и больше после заражения SARS-CoV-2, хотя сроки варьируются в зависимости от тяжести COVID-19 в острой фазе. PACS-CC3 включает в себя миокардит и другие формы поражения миокарда, перикардит, новую или прогрессирующую ишемию миокарда вследствие обструкции коронарных артерий, микроваскулярную дисфункцию, неишемическую кардиомиопатию с вовлечением левого и/или правого желудочка, тромбоэмболию и аритмии (фибрилляция предсердий, желудочковая экстрасистола, неустойчивая желудочковая тахикардия) [21]. Выяснить, начался ли PACS-CC3 в острой фазе инфекции, во время выздоровления или как новое состояние после выздоровления, непросто.

PACS-CCC представляет собой гетерогенное заболевание с широким спектром сердечно-сосудистых симптомов без объективных признаков CC3, выявляемых с помощью стандартных диагностических тестов. Непереносимость физической нагрузки и тахикардия являются наиболее распространенными симптомами [21]. Дополнительные жалобы — боль в груди и другие виды дискомфорта в груди, одышка с непереносимостью физической нагрузки или без нее, утомляемость; ухудшение памяти, дефицит внимания и «туман в голове»; нарушение сна или невозможность заснуть. PACS-CCC следует рассматривать, когда сердечно-сосудистые симптомы сохраняются за пределами периода прогнозируемого выздоровления. С PACS-CCC ассоциированы ортостатическая непереносимость с тахикардией в положении стоя (синдром постуральной ортостатической тахикардии) [27], другие формы тахикардии (неадекватная синусовая тахикардия) [28].

У жертв атеросклеротических сердечно-сосудистых заболеваний, обострившихся после острого COVID-19, получены патоморфологические свидетельства иммунопатологического ваза-васорита крупных артерий с лимфоцитарной инфильтрацией [29]. Некоторые пациенты отмечают неспособность сделать полный вдох или недостаток воздуха при физической нагрузке, что приводит к прекращению повседневных занятий. Одышка часто встречается у пациентов с ишемией миокарда, сердечной недостаточностью и аритмией. Необъяснимая одышка при PACS в отсутствие сердечно-легочных нарушений может быть связана с ухудшением состояния сердечно-сосудистой системы. У 59 % пациентов была стойкая одышка через три месяца после выздоровления от COVID-19 [30]. У 88 % пациентов с PACS и необъяснимой одышкой вентиляционные нарушения обнаружены при кардиопульмональном нагрузочном тесте [31].

Утомляемость и непереносимость физической нагрузки у выживших после COVID-19 могут быть вызваны внезапным снижением физической активности и длительным постельным режимом [32]. Может возникнуть снижение объема плазмы, вторичная сердечная атрофия и гиповолемия со сдвигом кривой давления — объем левого желудочка. Это приводит к снижению ударного объема при любой степени ортостатического стресса и компенсаторной тахикардии [28]. В исследовании пациентов, которые в острой фазе COVID-19 были изолированы дома, утомляемость и одышка отмечены через шесть месяцев у 30 и 15 % [33]. Причинами этого являются гиперadrenergическое состояние, дисрегуляция объема, активация тучных клеток, периферическая вегетативная neuropathia и/или вегетативная дисфункция [34]. Независимо от провоцирующей причины, после развития симптомов существует вероятность быстрой декомпенсации, что приводит к дальнейшей гиподинамии и усилению дезадаптации сердечно-сосудистой системы. Это считается одним из ключевых механизмов, лежащих в основе синдрома постуральной ортостатической тахикардии [21]. Важно отметить: хотя лечебная физкультура необходима для выздоровления, стандартные вертикальные упражнения (например, ходьба, бег трусцой), могут ухудшить состояние пациентов с PACS-CCC, отдалая выздоровление, так как вертикальное положение усугубляет дезадаптацию, в том числе снижение объема крови, венозного возврата и сердечную атрофию [32].

Боль в груди и другие виды дискомфорта в груди при PACS-CCC в отсутствие CC3 могут быть обусловлены повреждением сосудистого эндотелия в результате прямого инфицирования SARS-CoV-2 или чрезмерного иммунного ответа. Эндотелиальная дисфункция, возникающая в результате острой инфекции или продолжающегося воспаления, уве-

личивает риск коронарного вазоспазма. Инвазивное тестирование коронарной вазомоторной активности у 82 % пациентов с PACS-стенокардией выявило аномальные эндотелиально-зависимые реакции на ацетилхолин [35].

Ретроспективный анализ симптомов, клинических данных и результатов анализов у взрослых пациентов (госпитализированы в острой фазе COVID-19 23 %, средний возраст 46 лет, 81 % женщин), обратившихся с сердечно-сосудистыми симптомами в пост-COVID-кардиологическую клинику в среднем через 99 дней после диагноза COVID-19, установил, что наиболее частыми симптомами PACS были боль в груди (66 %), сердцебиение (59 %) и одышка при физической нагрузке (56 %). У пациентов с этими симптомами (75,5 %) обнаружены повышение артериального давления, синусовая тахикардия, снижение глобальной продольной деформации, увеличение индексированного конечно-диастолического объема левого желудочка по эхокардиограмме и/или результаты МРТ сердца, соответствующие активному или затихающему миокардиту. Прием препаратов, снижающих частоту сердечных сокращений (ЧСС), уменьшает выраженность таких симптомов, как учащенное сердцебиение, одышка и боль в груди. Как правило, это не снижает ЧСС до исходного уровня, а скорее сводит к минимуму широкие колебания ЧСС [36]. Авторы отметили, что женщины, как правило, имеют более низкие показатели тяжелой острой инфекции по сравнению с мужчинами, но более высокие показатели пост-COVID-симптомов. Для женщин характерны более высокие уровни растворимого ACE2, который, предположительно, защищает от острой инфекции. Остается неясным, участвует ли этот механизм в патогенезе PACS. Несмотря на то что у части пациентов со временем выраженность симптомов уменьшилась на фоне лечения, долгосрочные последствия этих процессов при лечении и без него остаются неизвестными.

Предложено множество механизмов развития PACS-CCC, включая некроз кардиомиоцитов [36], воспаление [37], иммунную активацию [37, 38], вирусную персистенцию [39], активацию латентных вирусов [40], эндотелиальную дисфункцию [41], нарушение метаболизма при физической нагрузке [42] и глубокое ухудшение состояния сердца после вирусной инфекции [32, 43]. Важно отметить, что любая комбинация этих механизмов или все сразу могут проявляться у одного пациента.

Обследование пациентов с сердечно-сосудистыми симптомами включает в себя: 1) основные лабораторные исследования (общий анализ крови, базовую метаболическую панель, кардиотропонин, С-реактивный белок); 2) ЭКГ; 3) эхокардиограмму; 4) амбулаторный мониторинг ритма; 5) КТ органов грудной клетки; 6) легочные функциональные те-

сты. Консультация кардиолога рекомендуется тем, у кого: 1) аномальные результаты сердечных тестов; 2) известное сердечно-сосудистое заболевание с новыми или усиливающимися симптомами (например, усиление одышки у пациента с известной сердечной недостаточностью); 3) сердечные осложнения в острой фазе COVID-19; 4) стойкие сердечно-легочные симптомы. Важно отметить, что ранее не распознанное сердечное заболевание может стать клинически очевидным в условиях острой инфекции. В зависимости от клинической картины может потребоваться дополнительное обследование (например, КТ-ангиография легких при подозрении на легочную эмболию). Пациентам с персистирующими симптомами, но без PACS-CC3 следует провести дополнительную оценку на предмет PACS-CCC, определяемую наиболее выраженным симптомом (симптомами) [21].

Кардио-PACS имеет общие признаки с сердечно-сосудистыми особенностями **миалгического энцефаломиелита**, или синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ): боль в груди [21], аномальное артериальное давление и ортостатическая непереносимость [44, 45], васкулит [46], перебои в работе сердца [45], артериальная гипертензия, ортостатическая гипотензия с тахикардией [45, 47].

### НЕЙРОПСИХИАТРИЧЕСКИЙ PACS

Во время пост-COVID фазы пациенты подвергаются повышенному риску развития психических расстройств. Нейропсихиатрические осложнения COVID-19 могут сохраняться у части пациентов или рецидивировать позднее (в интервале от четырех недель до шести месяцев после заражения SARS-CoV-2). Понимание непрерывности симптомов от острого к постострому периоду важно для выявления факторов риска и механизмов, лежащих в основе PACS. Некоторые симптомы могут свидетельствовать о статическом поражении с остаточной инвалидностью (например, инсульт), в то время как другие — о продолжающихся неадекватных реакциях, таких как воспаление или аутоиммунитет. Симптомы, связанные с факторами острой фазы COVID-19, со временем ослабевают. Детализация этиологии зависит от оценки всего течения болезни от острого до постострого периодов [48].

Поскольку по меньшей мере 33 % людей, инфицированных SARS-CoV-2, полностью бессимптомны во время острой фазы инфекции, связь между SARS-CoV-2 и психоневрологическими симптомами может быть нераспознанной, что ведет к недооценке PACS после бессимптомного или легкого течения COVID-19 [49]. И наоборот, острые неврологические события у госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19 задокументированы с общей распространенностью от 14 % (наиболее распро-

страненные — токсико-метаболическая энцефалопатия, судороги, инсульт, гипоксическое/ишемическое повреждение) [50] до 33 % (наиболее распространенные — утомляемость, миалгия, нарушение вкуса, обоняния, головная боль) [51]. Метаанализы, посвященные психиатрическим симптомам у пациентов с COVID-19, сообщают о распространенности, достигающей 42–45 % для депрессии и 37–47 % для тревожности [52, 53]. Оба показателя превышают показатели без инфекции (24 % для депрессии, 26 % для тревожности). Частота ишемического инсульта, геморрагического инсульта, синдрома Гийена-Барре, невропатии, миопатии или нервно-мышечных нарушений, тревожности, расстройств настроения, психотических расстройств, бессонницы и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, у больных COVID-19 превышает показатели у пациентов с другими респираторными инфекциями. У пожилых людей когнитивные проблемы могут перерасти в деменцию [54]. Анамнестические нервно-психические заболевания также связаны с более высокими показателями госпитализации, госпитализации в ОИТ и смертности от COVID-19 [55, 56].

Пост-COVID нейропсихиатрические симптомы зарегистрированы у 91 % болевших COVID-19 через шесть месяцев после госпитализации [57] и у 25 % лиц, перенесших COVID-19 без госпитализации [58]. Частота осложнений варьируется в широком диапазоне. К наиболее часто описываемым пост-COVID психоневрологическим явлениям, возникающим в период от четырех недель до шести месяцев после заражения, относятся когнитивные нарушения (4–47 %), тревожность (7–46 %), посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) (6–43 %), слабость (5–32 %), нарушения сна (3–27 %), депрессия (3–20 %), головная боль (5–12 %) — в общей сложности эти симптомы выявлены у 56 % пациентов, выздоровевших после COVID-19. Авторы предположили, что перечисленные расстройства могут быть вызваны непосредственно вирусной инфекцией ЦНС, нейровоспалением, а также нарушением гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и/или баланса гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Исследования с более узкими временными рамками (менее трех месяцев), как правило, свидетельствуют о более высоких показателях тревожности, депрессии и ПТСР по сравнению с состоянием через 3–6 месяцев после заражения [59], что указывает на необходимость исследований с более продолжительным динамическим наблюдением.

Для того чтобы оценить риски непредвиденно возникновения психических расстройств у людей, переживших острую фазу COVID-19, Y. Xie и коллеги [60] провели комплексную оценку их психического здоровья в течение года после выздоровления от COVID-19 по сравнению с контрольной

группой людей, не болевших COVID-19, которые испытали воздействие тех же связанных с пандемией экономических, социальных, экологических стрессоров, а также с исторической контрольной группой, которая представляла собой базовый уровень для людей, не затронутых пандемией. Повышенный риск психических расстройств, включая тревожные, депрессивные, стрессовые, расстройства адаптации, а также связанные с употреблением психоактивных веществ, снижение нейрокогнитивных функций и нарушения сна, наблюдается уже через 30 дней после положительного результата теста на инфекцию SARS-CoV-2. Риски были самыми высокими у госпитализированных в острой фазе COVID-19, но заметными и среди тех, кто не был госпитализирован. Частота психических расстройств была неизменно выше в группе госпитализированных с COVID-19 по сравнению с теми, кто был госпитализирован по любой другой причине. Несмотря на то что бремя психических расстройств среди населения в целом увеличилось во время пандемии COVID-19 [61], пациенты с COVID-19 подвержены более высокому риску возникновения психических расстройств, чем их сверстники, не болевшие COVID-19. Риск также был очевиден при сравнении с исторической контрольной группой [60].

Как долго сохраняется повышенный риск неврологических и психических осложнений в последующие недели и месяцы после COVID-19, одинаково ли они влияют на детей и взрослых и различаются ли варианты SARS-CoV-2 по своим профилям риска, остается неясным. M. Taquet и коллеги [62] искали ответы на эти вопросы в электронных медицинских картах 1 487 712 пациентов с диагнозом COVID-19 в ходе ретроспективных когортных исследований. Авторы оценили двухлетний риск 14 неврологических и психиатрических диагнозов в трех возрастных группах (дети младше 18 лет, взрослые в возрасте 18–65 лет и старше 65 лет) и обнаружили существенные различия в траекториях этих рисков в течение первых двух лет после постановки диагноза. Если в течение двух месяцев после постановки диагноза COVID-19 не было диагностировано тревожное расстройство, то с этого момента пациент может быть уверен, что его риск не выше, чем после любой другой респираторной инфекции. Если у пациента развился ишемический инсульт в течение двух месяцев после постановки диагноза COVID-19, вероятно COVID-19 прямо или косвенно способствовал его возникновению, но после двух месяцев следует рассматривать другие причины. Увеличение числа новых случаев COVID-19, вероятно, приведет к увеличению числа случаев аффективных и тревожных расстройств, но это будет недолгим. Напротив, отсутствие горизонтов риска в течение первых двух лет после постановки диагноза COVID-19 для некоторых психоневрологиче-

ских диагнозов (например, психотических расстройств, эпилепсии или судорог, когнитивного дефицита и деменции) не отменяет сохранение бдительности пациентов и врачей в отношении отсроченных последствий. Новые случаи, вероятно, будут возникать в течение значительного времени после того, как пандемия прекратится.

Еще одним важным аспектом полученных результатов является доля людей, которым был поставлен неврологический или психиатрический диагноз и которые впоследствии умерли. Сравнение проводили в двух когортах. Первая состояла из пациентов с диагнозом COVID-19 (МКБ-10 U07.1). В сопоставимую когорту включили пациентов, у которых была диагностирована другая респираторная инфекция. В когорты вошли пациенты всех возрастов. Смертность от всех причин была значительной среди пожилых людей, у которых диагностированы неврологические или психиатрические осложнения как после постановки диагноза COVID-19, так и после другой респираторной инфекции, особенно у пациентов с эпилепсией или судорогами, деменцией, когнитивным дефицитом и психотическим расстройством. Тот факт, что в обеих когортах умерло одинаковое количество пациентов, означает, что высокая смертность отражает общее плохое состояние физического здоровья и не связана с инфекцией именно SARS-CoV-2. Исследование имеет определенные ограничения в дополнении к ограничениям, присущим исследованиям электронных медицинских карт. Во-первых, бессимптомный COVID-19 с меньшей вероятностью будет закодирован в истории болезни. Во-вторых, выделение когорт для изучения вирусных вариантов основано на данных об эпидемиологической заболеваемости, а не на индивидуальном генотипировании. Следовательно, эти когорты, вероятно, содержат случаи инфекции других вариантов. В-третьих, большее число вакцинированных людей после появления каждого нового варианта (по сравнению с до) могло снизить наблюдаемые риски. В-четвертых, тяжесть и течение каждого расстройства после постановки диагноза не учитывались [62].

Таким образом, неврологические и психиатрические исходы после COVID-19 следовали разным траекториям риска: риск когнитивного дефицита, деменции, психотического расстройства и эпилепсии или судорог оставался повышенным через два года после постановки диагноза COVID-19, в то время как риски других диагнозов (особенно расстройств настроения и тревожных расстройств) не были превышены в течение двухлетнего наблюдения. Сопоставимые риски, наблюдаемые после появления варианта Omicron, указывают на то, что неврологическое и психиатрическое бремя COVID-19 может продолжаться даже с вариантами, которые вызывают менее тяжелое заболевание.

Дети не подвержены повышенному риску аффективных или тревожных расстройств (даже в течение первых шести месяцев), но имеют тот же риск, что и взрослые, в отношении некоторых других диагнозов. Когнитивный дефицит у детей имел траекторию временного, а не постоянного риска, как у пожилых людей. По сравнению со взрослыми и пожилыми людьми у детей был особенно повышен риск эпилепсии или судорог, энцефалита и поражения нервов, нервных корешков и сплетений, что приведет к значительно более высокой кумулятивной заболеваемости в течение двух лет (хотя и с небольшими абсолютными рисками) в этой возрастной группе. Некоторые из них, вероятно, будут иметь пагубные последствия для здоровья, физического и образовательного развития детей. Эти результаты указывают на риски и преимущества вакцинации и других профилактических мер против COVID-19 в педиатрической популяции.

Разница в профилях и траекториях рисков указывает на то, что патогенез последствий COVID-19 у детей отличается от такового у взрослых [140]. Неврологические последствия COVID-19 у детей могут быть вызваны постинфекционным иммунопосредованным механизмом, таким как острый диссеминированный энцефаломиелит [63]. Это согласуется с повышенным риском энцефалита и более высокой частотой пост-COVID эпилепсии или судорог у детей. Сохраняющийся повышенный риск когнитивного дефицита и деменции, психотических расстройств и эпилепсии или судорог через два года после заражения SARS-CoV-2 предполагает, что любой механизм после острой инфекции, например эндотелиопатия, может привести к повреждению или хрупкости церебральной сосудистой сети с риском тромботических событий или трансфузии [64].

Примечательно, что аффективные и тревожные расстройства следовали иной схеме, чем большинство других расстройств: их повышенный риск снижался в течение двух месяцев, кумулятивная заболеваемость за два года не увеличивалась, и дети не подвергались большему риску после COVID-19, чем после других респираторных инфекций. Возможное объяснение заключается в том, что COVID-19 провоцирует расстройства настроения и тревожность у людей посредством кратковременного патогенетического механизма, связанного со стрессом, к которому дети менее восприимчивы [62].

Общая умственная замедленность или затуманенность сознания («мозговой туман») при пост-COVID синдроме наблюдался у 81 % пациентов специализированной пост-COVID-клиники [65]. Этот симптом отмечен на позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) с 18F-фтордезоксиглюкозой как гипометаболическое состояние в поясной коре [66]. Такие симптомы могут характеризовать как острую фазу, так и период выздоровления, во время кото-

рых пациенты сообщают о неопределенном чувстве недомогания или неполного восстановления прежнего благополучия в физической, профессиональной или социальной сферах [67].

А. Lauria и соавторы [68] изучали когнитивное состояние пожилых людей после COVID-19 с помощью ряда нейропсихологических тестов. Опрошенные в среднем через три месяца после появления первых симптомов COVID-19 участники исследования сообщили о постоянной сонливости (33 %), слабой концентрации внимания (30 %) и ухудшении памяти (30 %). Эти результаты согласуются с общепринятым мнением о том, что COVID-19 оставляет после себя стойкие симптомы, относящиеся ко многим системам органов. При тестировании с использованием батареи нейропсихологических тестов 33, 23 и 20 % участников не смогли выполнить тесты «Выбор маршрута / соединение точек», «Повторение цифр в обратном порядке» и «Батарея лобной дисфункции» соответственно, что свидетельствует о нарушении зрительно-перцептивных навыков, избирательного и разделенного внимания, рабочей памяти, кратковременной вербальной памяти и исполнительных функций. Эти данные дополняют доказательства дефицита внимания, зрительного восприятия, называния и беглости речи [69]. Важный вывод из исследования заключается в том, что примерно у трети участников, обследованных с помощью нейропсихологических тестов, получена по меньшей мере одна явно патологическая оценка в сочетании как минимум с одним пограничным патологическим тестом. Этот вывод вместе с 23 баллами в среднем по малой шкале психического состояния Mini Mental State Exam (выше порогового значения) представляет собой приблизительную оценку легких когнитивных нарушений после COVID-19. Такое значение не отличается от полученного в других исследованиях на основе телефонных интервью [70]. Исследование А. Lauria и соавторов [68] имеет методологические ограничения. Это моноцентровое исследование без контрольной группы и динамического наблюдения. Использование только нейропсихологических тестов без преморбидной оценки могло привести к неточной оценке проблемы, потому что неизвестная доля участников могла показать патологические результаты тестов еще до COVID-19.

#### **Факторы риска нейропсихиатрического PACS**

Лица с неврологическим или психиатрическим анамнезом, перенесшие COVID-19, подвержены повышенному риску обострения или рецидива заболевания [50]. Хотя данные противоречивы, в целом более тяжелое течение COVID-19 (госпитализация, помещение в ОИТ и/или инвазивная ИВЛ) является фактором риска PACS [55, 71]. Вероятность развития

психоневрологического расстройства в течение шести месяцев после появления первых симптомов (например, инсульт, деменция, бессонница, тревожные и аффективные расстройства) у помещенных в ОИТ на 56 % выше, чем у госпитализированных без интенсивной терапии [55]. Следует отметить, что факторы риска психоневрологических расстройств, которые возникают в острой фазе COVID-19 (пожилой возраст, мужской пол, европеоидная раса, тяжелое течение COVID-19) [57], отличаются от факторов риска пост-COVID психоневрологических осложнений (средний возраст, женский пол, принадлежность к расовым и этническим меньшинствам) [72]. Общим фактором риска является наличие сопутствующих заболеваний, в том числе аутоиммунных, неврологических и психических [48].

У многих пациентов с диагнозом PACS наблюдается спектр хронических симптомов, соответствующих диагностическим критериям МЭ/СХУ, включая вегетососудистую дистонию, диффузную боль, проблемы с концентрацией внимания и сном, гриппоподобные симптомы и тошноту. Дисфункция передачи импульсов в стволе мозга может быть движущей силой симптомов PACS, которые пересекаются с симптомами МЭ/СХУ. Аутопсийные исследования при остром COVID-19 показали, что вирус внедряется в головной мозг преимущественно через обонятельную область слизистой оболочки носа и далее распространяется по нервным структурам обонятельного тракта, а в ряде случаев с последующим переходом на другие области головного мозга, включая ствол [73], а также его инфильтрацию цитотоксическими Т-клетками [74]. У выживших после COVID-19 инфекция или воспаление ствола мозга сохраняются, вызывая симптомы PACS. На сигналинг в стволе мозга также сильно влияют инфекции и воспалительные процессы вне самого мозга. Любое повреждение, способное стимулировать непрерывную секрецию провоспалительных цитокинов в участке тела, иннервируемом блуждающим нервом, может инициировать активность условных патогенов, иммунных клеток, дисфункцию микробиома/вирома или способствовать персистенции SARS-CoV-2 и хроническому повреждению тканей. Пациенты с PACS-ассоциированной продолжающейся активацией нейроиммунного сигнального пути от блуждающего нерва к ядру солитарного тракта и сходными наборами симптомов имеют уникальное сочетание провоспалительных признаков [26].

Факторы окружающей среды, включая социальные детерминанты здоровья и стрессоустойчивости, вероятно, также участвуют в формировании PACS. Например, стрессоры, связанные с пандемией, влияют на когнитивные функции, тревожность, депрессию, утомляемость, сон и могут играть более значимую роль в возникновении этих симптомов, чем сама инфекция SARS-CoV-2 [75].

**Механизмы нейропсихического повреждения**

Механизмы нервно-психических осложнений при длинном COVID многофакторны, в том числе имеет место длительное повреждение тканей из-за прямого вирусного поражения ЦНС, а также вторичные эффекты SARS-CoV-2, включая гипоксемию, микроваскулит, гипервоспаление и гиперкоагуляцию. Это проявляется в виде повреждения эндотелия, микрокровоизлияний, нарушения базальной пластинки капилляров и экстравазации фибриногена в паренхиму головного мозга [76]. Неразрешившееся системное воспаление и оксидативный стресс на системном уровне выступают в форме дисфункции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и системы свертывания крови, нарушения регуляции иммунитета, расстройств пула нейротрансмиттеров, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, а также реакции на психосоциальный стресс, вызванный социальными изменениями в ответ на пандемию COVID-19 [77].

Утомляемость представляет собой мульти-системную патологию, связанную с неврологическими изменениями, вызывающими ощущение слабости, при этом физические и когнитивные действия требуют больших усилий. Такие эффекты могут быть результатом изменений на многих уровнях нервной системы. С помощью серии поведенческих и нейрофизиологических тестов, оценивающих центральную, периферическую и вегетативную нервную систему, замечены различия в специфических нервных цепях: первичная моторная кора (M1), одна из наиболее важных областей для произвольных движений и приведения мышц в действие, менее возбудима у людей с утомляемостью после легкой формы COVID-19 по сравнению с сопоставимой группой участников исследования без утомляемости. Кроме того, у людей с пост-COVID утомляемостью наблюдаются более высокая частота сердечных сокращений (ЧСС) и сниженная вариабельность ЧСС (оба феномена ассоциированы с вегетососудистой дистонией), а также миопатические изменения в скелетных мышцах (сниженная способность мышц генерировать силу по сравнению с контролем). Эти аномалии в объективных тестах указывают пути терапевтического вмешательства и могут использоваться как быстрые и надежные биомаркеры прогрессирования утомляемости с течением времени [78].

Уровни нейродегенеративных маркеров (плазменных белков GFAP — glial fibrillary acidic protein, NFL — neurofilament light chain, UCHL1 — ubiquitin carboxy-terminal hydrolase L1), указывающие на повреждение нейронов, аксонов и глии, резко повышаются у госпитализированных пациентов с COVID-19 (без нейродегенеративных заболеваний в анамнезе), особенно у пациентов с острыми неврологическими симптомами, до уровней, наблю-

даемых у пациентов с болезнью Альцгеймера, что свидетельствует о глубоком повреждении мозга [58]. Гиперактивация каскадов воспаления/коагуляции, включая амилоидную форму фибрина, связана с системными воспалительными состояниями, вызванными инфекцией. Кровеносные сосуды твердой мозговой оболочки не имеют гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), поэтому фибриноген и фибрин могут проникать в твердую мозговую оболочку и влиять на ее функцию. Фибриноген специфически индуцирует устойчивый глиальный ответ в периваскулярных пространствах. В плазме пациентов с COVID-19 и пациентов с неврологическим типом PACS идентифицированы устойчивые к фибринолизу амилоидные микротромбы. Это говорит о том, что неврологический PACS может быть результатом гиперактивации каскадов воспаления/коагуляции [79].

У пациентов с PACS-ассоциированными неврологическими симптомами обнаружены повышенные уровни белков грелина и аденозиндезаминазы, связанных с негативной регуляцией циркадного цикла сна/бодрствования. Интересно, что снижение уровня кортизола и увеличение циркадного индекса дополнительно усиливаются у пациентов с более чем тремя PACS-ассоциированными симптомами [80].

Симптомы неврологического PACS могут отражать повреждение головного мозга, полученное во время острого COVID-19. В частности, через три месяца после выздоровления от COVID-19 у 55 % пациентов выявлены диффузия белого вещества и двустороннее увеличение объема серого вещества в обонятельной коре, гиппокампе, островках Рейля, левой роландовой покрывке<sup>1</sup>, левой извилине Гешля и правой поясной извилине. Объем серого вещества и диффузия белого вещества в этих областях коррелируют с потерей памяти, а объем серого вещества в правой поясной извилине и левом гиппокампе — с потерей обоняния [81]. Другой механизм заключается в прогрессирующей нейродегенерации, вызванной пост-COVID гипоксией, воспалением и нарушением ГЭБ, подобно тому, что описано при черепно-мозговой травме. Нейровоспаление может дополнительно способствовать образованию амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубков. Нейродегенеративные заболевания могут возникать или ускоренно прогрессировать после инфекции SARS-CoV-2 [82].

Косвенные доказательства связывают неврологический PACS с появлением полинейропатии, поражающей тонкие волокна аксонов, осуществляющих сенсорно-вегетативную функцию. Невропатия тонких волокон у пациентов с длинным COVID преимущественно поражает немиелинизированные

<sup>1</sup> Покрывка Роландо (по имени итальянского анатома Луиджи Роландо, 1773–1831) — *Rolandic operculum*.

и/или слабо миелинизированные сенсорные и вегетативные волокна, хотя у пациентов с тяжелой или далеко зашедшей полинейропатией развивается поражение крупных и мелких волокон [83]. Нейропатия критического состояния, которая развивается у 10 % интубированных пациентов с COVID-19, связана с различными длительными повреждениями, включая сильное воспаление и компрессию нервов [84]. Это подтверждает детальное исследование А. L. Oaklander и соавторов [83], которые проанализировали поперечные и продольные данные о пациентах с длинным COVID без предшествующей истории невропатии (средний возраст 43 года), фиксируя стандартизированные симптомы, результаты объективных нейродиагностических тестов и исходы. Ни у одного из них не было полного разрешения в течение 1,4 года наблюдения. Наиболее часто встречалась длительная инвалидизирующая невропатия тонких волокон после легкой формы SARS-CoV-2, которая начиналась в течение месяца от начала COVID-19. Интерпретация сложна, поскольку ранние подъемы уровней биомаркеров могут быть неспецифически связаны с острым COVID-19, а много месяцев спустя воспаление и маркеры могут исчезнуть, сохранив остаточную аксонопатию в качестве непосредственной причины наблюдаемых симптомов. Регенерация может занять до двух лет или быть неполной. Результаты иммунотерапии (кортикостероиды и/или внутривенные иммуноглобулины) и другие данные свидетельствуют о том, что иммунная дисрегуляция, вызванная инфекцией, является распространенным механизмом развития полинейропатии [83].

Также обсуждаются аутоиммунные механизмы развития психоневрологического PACS. После заражения SARS-CoV-2 у некоторых пациентов развивается острый диссеминированный энцефаломиелит, острый некротизирующий энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре или поперечный миелит, которые, как считается, вызваны молекулярной мимикрией [80]. ЦНС-специфичный аутоиммунный ответ после инфекции SARS-CoV-2 подтверждает эту гипотезу [85]. Мы уже отмечали, что неврологический PACS имеет сходство с синдромом хронической усталости (СХУ), при котором обнаруживаются аутоантитела против нейротрансмиттеров, изменение профилей цитокинов и снижение цитотоксичности естественных клеток-киллеров. У выздоровевших от COVID-19, которые не были госпитализированы, через 3–9 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 увеличилось число диагнозов СХУ [86].

И аутоиммунитет, и персистенция вируса могут способствовать хроническому воспалению у пациентов с PACS [87]. Сложные взаимодействия между ранее существовавшим психическим заболеванием, психиатрическими препаратами, стрессом и воздействием инфекции SARS-CoV-2 на воспаление

и функцию нейронов требуют дальнейшего изучения. Например, лечение селективными ингибиторами обратного захвата серотонина, в частности флуоксетином или флувоксамином, эффективно снижает потребность в интубации и смертность от COVID-19, предположительно благодаря функциональному ингибированию кислой сфингомиелиназы, уменьшению воспаления и снижению агрегации тромбоцитов [88].

#### **Психоневрологические дисфункции при пост-COVID состояниях и МЭ/СХУ**

Различные симптомы длинного COVID (необъяснимая усталость / непереносимость физической нагрузки, нарушения вегетативной нервной системы и чувствительности) совпадают с симптомами полинейропатии тонких волокон. Слабость присутствовала у 98 % респондентов, постнагрузочное недомогание у 89 %, скелетно-мышечная боль у 94 % и когнитивная дисфункция у 85 % [16]. Наиболее распространенным симптомом, связанным с воспалением, после выздоровления от COVID-19 оказалась утомляемость (47 %). Во время острой фазы инфекции госпитализация пациентов с утомляемостью была более длительной, хотя связи между тяжестью заболевания и наличием утомляемости не наблюдалось. Однако после поправок на критерии «болезни системной непереносимости физической нагрузки» только у 13 % пациентов в этой когорте был диагностирован МЭ/СХУ, что указывает на совпадение клинических симптомов пост-COVID и синдрома с МЭ/СХУ у некоторых пациентов [89]. Наблюдаемая картина дисфункции нервной системы после COVID-19 указывает на потенциальную предрасположенность перенесших COVID-19 к развитию МЭ/СХУ.

В продольном исследовании L. A. Jason и соавторов [90] при сравнении симптомов у пациентов с пост-COVID синдромом с симптоматикой у пациентов с МЭ/СХУ выявлены сходные наборы симптомов: проблемы со сном, постнагрузочное недомогание, сухой кашель, заложенность носа, выпадение волос, иммунные, нейроэндокринные, болевые, желудочно-кишечные и ортостатические симптомы. Когда группу пост-COVID сравнивали с пациентами с МЭ/СХУ в течение первых нескольких недель болезни, их симптоматика имела различающиеся паттерны с сопоставимым количеством симптомов. Многие симптомы иммунопатологического и вегето-дистонического спектра были более выражены у постковидных пациентов, а группа МЭ/СХУ имела значительно худшие показатели по большинству нейрокогнитивных симптомов. Именно в этой категории симптомов с течением времени (в среднем за 22 недели) произошло наибольшее ухудшение проявлений у пациентов с длинным COVID.

Общий для длинного COVID и МЭ/СХУ синдром, проявляющийся чувством крайней усталости, не-

восстанавливающим/неосвежающим сном, неспецифической миалгией и головной болью, а также проблемами с мышлением/запоминанием, описываемыми как «мозговой туман», может быть результатом повышенного сопротивления оттоку спинномозговой жидкости через решетчатую пластинку и застоя в лимфатической (глиально-лимфатической) системе с последующим накоплением токсических веществ в ЦНС. Если эта гипотеза подтвердится, лимфатическая система может стать мишенью в борьбе с синдромом усталости после COVID-19 [91]. Стратегии, восстанавливающие клиренс, могут иметь большие перспективы в лечении симптомов утомляемости и «мозгового тумана» у выздоровевших после COVID-19. Например, полиненасыщенные жирные кислоты Омега-3 продемонстрировали широкий спектр благотворного влияния на функционирование нейронов. Полиненасыщенные жирные кислоты (ПНЖК) Омега-3 снижают продукцию и агрегацию бета-амилоида в головном мозге и способствуют интерстициальному клиренсу бета-амилоида через лимфатическую систему. За счет улучшения лимфатического транспорта с помощью ПНЖК Омега-3 предложено бороться с нейropsychическими проявлениями длинного COVID [92].

**SARS-CoV-2 или реактивированные патогены могут индуцировать патологическую активность иммунных клеток или глиии**

В тех случаях, когда постоянные резервуары SARS-CoV-2 или активность других патогенов способствуют возникновению PACS, можно ожидать, что такие патогены будут сохраняться в виде инфекции с низкой биомассой, при которой инфицировано относительно небольшое количество клеток-хозяев, особенно в ЦНС. Тем не менее инфекция с низкой микробной биомассой может вызывать серьезные воспалительные симптомы, активируя иммунные и метаболические сигнальные каскады. Тучные и глиальные клетки способны усиливать иммунные сигнальные каскады в ответ на инфекцию с низкой микробной биомассой. Оба типа клеток играют жизненно важную роль во врожденном иммунном ответе на инфекцию или повреждение. Активированные тучные клетки дегранулируют и высвобождают множество воспалительных, в том числе липидных медиаторов, пытаясь контролировать вирус. Однако, если инфекцию невозможно полностью сдержать, те же тучные клетки могут вызвать патологический иммунный ответ. В ЦНС тучные клетки действуют в тесном сотрудничестве с микроглией — резидентными клетками врожденного иммунитета макрофагального происхождения. Когда глиальные клетки обнаруживают инфекцию или медиаторы воспаления, они активируются и высвобождают собственные нейровоспалитель-

ные медиаторы. После активации они сохраняют праймированное функциональное состояние, что вызывает стойкий ответ на последующие вызовы. Стерильное повреждение тканей также приводит к повышению активности тучных клеток. Таким образом, пациент с PACS и множественными текущими воспалительными процессами будет страдать от иммунопатологических нарушений, связанных с тучными клетками и глией. Это состояние является важной частью таких симптомов, как сенсорная чувствительность у людей, которые пережили острое нейровоспалительное событие, и носителей персистирующих или латентных нейротропных патогенов [110].

С помощью индикатора [18F]DPA-714<sup>2</sup> ПЭТ/МРТ показано глубокое распространенное нейровоспаление (увеличение связывания радиомеченного фтора-18 по всему серому веществу мозга) у пациентов с пост-COVID синдромом и серьезными неврологическими (когнитивными и функциональными) нарушениями. Количественные показатели связывания увеличены в среднем вдвое. Эти данные согласуются с результатами посмертных гистопатологических исследований, которые показали обширные воспалительные реакции в головном мозге у пациентов с острым COVID-19. Активация микроглии — наиболее распространенная патологическая реакция в мозге с самыми высокими уровнями активации в обонятельных луковицах, продолговатом мозге, стволе мозга и мозжечке. В отличие от посмертных исследований пациентов с острым COVID-19, ПЭТ-исследование *in vivo* показывает, что процесс нейровоспаления при длинном COVID может быть более распространенным. D. Visser и коллеги обнаружили у пациентов связывание [18F]DPA-714 в таламусе, который является важным регулятором усталости и когнитивных функций. «Степень нейровоспаления у пациентов с длинным COVID впечатляет», — пишут авторы [93].

В исследовании G. Douaud и соавторов [94] описано снижение когнитивных функций у пациентов с длинным COVID, связанное с истончением коры и потерей объема серого вещества. У этих пациентов также обнаружено распространенное нейровоспаление по всему мозгу и значительные функциональные нарушения при минимальных отклонениях на МРТ. Прижизненная количественная [18F]DPA-714 ПЭТ позволила получить пространственную информацию о нейровоспалении после COVID-19 и показала, что оно ассоциировано с персистирующими неврологическими симптомами [93]. Однако эти результаты необходимо воспроизвести на большем числе пациентов и сопоставить с психоневрологическими данными. Хотя точная связь между нейро-

<sup>2</sup> N,N-диэтил-2-[4-фенил]-5,7-диметилпиразоло[1,5-a]пиримидин-3-ацетамид

воспалением, функциональными нарушениями и долгосрочными структурными изменениями головного мозга еще не установлена, вопрос о том, будет ли полезным лечение противовоспалительными препаратами, заслуживает клинического исследования. Особенно с учетом того, что вакцинация до заражения обеспечивает лишь частичную защиту в постострой фазе заболевания [95]. В последнее время получены свидетельства обширной молекулярной мимикрии между патогенетически значимыми белками SARS-CoV-2 и антигенами тонких нервных волокон человека, что может иметь существенное значение как в патогенезе неврологических проявлений PACS, так и при создании безопасных вакцин [96].

### ПОЧЕЧНЫЙ PACS

Широкий спектр легочных и внелегочных проявлений длинного COVID включает в себя почечные осложнения. Исследователи, занимающиеся изучением почечного типа PACS, приходят к выводу, что у пациентов без хронических болезней почек в анамнезе он обусловлен повреждением почечных тканей, включая паренхиму, протоки и сосуды, во время острой фазы COVID-19 [97, 98]. Например, по данным системы здравоохранения Нью-Йорка, острое повреждение почек (ОПП) развилось у 46 % пациентов, госпитализированных с COVID-19. Среди пациентов с COVID-19-ассоциированным ОПП 35 % не восстановили исходную функцию почек на момент выписки. Сохранение дисфункции почек (отсутствие выздоровления) у выживших после COVID-19-ассоциированного ОПП, по-видимому, связано с обширным острым повреждением канальцев, микротромбами и протеинурией [99]. Такие же данные получены в Китае: нарушение функции почек наблюдалось у 35 % пациентов через шесть месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 [100]. Острый канальцевый некроз является основным признаком, обнаруженным при биопсии и аутопсии почек, который способствует переходу COVID-19-ассоциированного ОПП в хроническую болезнь почек (ХБП) [101].

Когорта из 89 216 пациентов, выживших после COVID-19, и 1 637 467 неинфицированных лиц контрольной группы создана для изучения риска развития ОПП, снижения расчетной скорости клубочковой фильтрации (рСКФ), развития абсолютной почечной недостаточности (АПН) и тяжелого поражения почек (ТПП) через 30 дней после выздоровления. Критерием исключения была АПН до или в течение 30-дневного периода после положительного результата теста на коронавирус SARS-CoV-2. ТПП определяли как снижение рСКФ на  $\geq 50$  %, АПН или смертность от всех причин. Через 30 дней после выздоровления у тех, кто пережил COVID-19, наблю-

далась повышенная частота ОПП, снижения рСКФ, АПН и ТПП вплоть до терминальной стадии по сравнению с неинфицированным контролем, которая увеличивалась в зависимости от тяжести острой инфекции (негоспитализированные пациенты → госпитализированные → пациенты в ОИТ). Несмотря на то что ОПП в острой фазе COVID-19 увеличивает риск развития почечного типа PACS, повышенный риск пост-COVID почечной недостаточности очевиден даже у тех, у кого не было ОПП в острой фазе инфекции, а также у тех, чье заболевание не требовало госпитализации (эта группа составляет большинство людей с COVID-19). Изучение индивидуальных изменений рСКФ в динамике показало, что у лиц, перенесших COVID-19, наблюдалась более значительная потеря рСКФ, чем у неинфицированных лиц из контрольной группы, тем более значительная, чем тяжелее было течение острой COVID-19. В совокупности эти результаты показывают, что COVID-19 повышает риск поражения почек. Ведение пациентов с пост-COVID синдромом должно включать в себя в качестве компонента междисциплинарной помощи внимание к состоянию почек [102].

Патогенез повышенного риска ОПП, снижения рСКФ, АПН и ТПП в постострой фазе COVID-19 не до конца ясен. Хотя первоначальные наблюдения предполагали, что коронавирус SARS-CoV-2 обладает тропизмом к тканям почек, более поздние данные в основном не подтверждают это. Другие возможные объяснения включают дисрегуляцию иммунного ответа или аутоиммунитет, стойкое воспаление, нарушения эндотелиальной функции и системы коагуляции, а также вегетативной нервной регуляции. Возможно, эпидемиология постковидных почечных осложнений изменится с течением времени по мере развития пандемии, появления новых вариантов вируса, реализации эффекта вакцинации и улучшения стратегий лечения острого COVID-19 [102].

Наблюдение в течение 5–6 месяцев позволяет констатировать, что у половины выживших после тяжелой формы COVID-19 пациентов ОПП, даже требовавшее заместительной почечной терапии, полностью разрешилось, но у остальных оно переросло в хроническую болезнь почек, и большинство пациентов с ХБП по-прежнему нуждаются в заместительной почечной терапии. Для всех пациентов, перенесших COVID-19 в ОИТ, обязателен тщательный амбулаторный мониторинг функции почек [96].

Повреждение эндотелия, вызванное вирусом SARS-CoV-2, инициирует активацию тромбоцитов, взаимодействие тромбоцитов и нейтрофилов и высвобождение нейтрофильных внеклеточных ловушек. Возникающее в результате тромбовоспаление вызывает ишемически-реперфузионное повреждение органов-мишеней. При тяжелом течении

COVID-19 развивается резко избыточное действие липидных медиаторов воспаления с массивным повышением уровней тромбоксана A2 (TxA2, ключевой медиатор тромбоза и повреждения почек ишемией/реперфузией) и простагландина D2 (PGD2, медиатор ишемического повреждения почек), которые способствуют тромбовоспалению и апоптозу клеток почечных канальцев соответственно и тем самым способствуют развитию нефросклероза. У 15–30 % пациентов имеется длительное повреждение почек, что повышает вероятность перехода от ОПП к ХБП. Сигнальный путь TxA2/PGD2 представляет собой терапевтическую мишень, потенциально способную смягчить каскадную гиперпродукцию липидных медиаторов воспаления при остром и длинном COVID и предотвратить переход ОПП в ХБП, например благодаря использованию раматробана — двойного антагониста сигнального пути TxA2/PGD2 [103].

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЙ PACS

К факторам, которые могут способствовать развитию хронических симптомов после острого COVID-19, относятся последствия острого повреждения органов, вызванного SARS-CoV-2, постоянные резервуары SARS-CoV-2 в тканях, реактивация других патогенов в условиях иммунной дисрегуляции, проблемы коагуляции, взаимодействие SARS-CoV-2 с микробиомом/виромом человека, постоянная активация иммунных клеток и образование ауоантител вследствие молекулярной мимикрии между пептидами патогена и хозяина. У пациентов с PACS (даже у тех, которые перенесли COVID-19 в легкой или бессимптомной форме) имеются повышенные уровни биомаркеров воспаления и признаки воспаления сосудистой стенки при визуализации [104].

Особый интерес представляет связь иммунного статуса с одышкой, поскольку она является более выраженным симптомом при длинном COVID, чем при других постинфекционных синдромах. Сильный гуморальный ответ на инфекцию SARS-CoV-2 независимо связан с одышкой при длительном наблюдении [33]. Замечена корреляция между длинным COVID и ответом Т-клеток через 8 месяцев после острой инфекции средней степени тяжести [105]. Неясно, существует ли причинно-следственная связь между активацией иммунитета (как антитело-, так и клеточно-опосредованного) и длинным COVID и до какой степени тяжесть исходной инфекции может обусловить эту связь. Однако пик продукции SARS-CoV-2-специфичных антител через 6–8 недель после острой инфекции независимо ассоциирован с патологической усталостью и симптомами длинного COVID через 6 месяцев наблюдения, что предполагает наличие патогенетической связи между иммунным ответом и длинным COVID [106].

PACS может проявляться истощением иммунных клеток или индукцией рефрактерной воспалительной реакции с сохранением локальной дисфункции тканей. Замечена тенденция к повышению секреции воспалительных цитокинов IL-6 и TNF- $\alpha$  у пациентов с PACS [37]. Цитокин IL-6, который считается главным медиатором цитокинового шторма, охарактеризован как фактор долговременных нейропсихиатрических симптомов у выживших после COVID-19 [107]. Активность IL-6 приводит к смещению дифференцировки активированных Т-хелперов в направлении Th17 и репрессии регуляторных Т-клеток (Treg) у пациентов с COVID-19-ассоциированной пневмонией [108] и повышенному соотношению клеток Th17/Treg, тесно связанному с гипертоспалением и повреждением легких [109]. Дисбаланс Th17/Treg объясняет, почему системное воспаление может проявляться в виде длительных симптомов после выздоровления от COVID-19, в частности, в форме хронической усталости и проблем со сном [107]. При этом комбинация медиаторов воспаления обладает большей прогностической силой [105], поэтому для дальнейшего изучения PACS необходим мониторинг цитокинов в динамике.

В поиске звеньев патогенеза PACS, проведено продольное мультиомное исследование пациентов с COVID-19 в момент первоначального клинического диагноза (Т1), выздоровления от острого COVID-19 (Т2) и через 2–3 месяца после появления начальных симптомов (Т3). У большинства участников группы Т3 обнаружены антитела против домена RBD (receptor binding domain) S(spike)-белка SARS-CoV-2. Титры нейтрализующих антител коррелировали с тяжестью острого заболевания. Это свидетельствует о том, что у большинства пациентов группы Т3 сохранялся сильный гуморальный ответ против SARS-CoV-2 [80]. Хотя S-белок не индуцирует цитокиновый шторм у пациентов с PACS, известно, что он вызывает дисфункцию перицитов [110], эндотелиальных клеток сосудов [111] и ГЭБ [112].

### **SARS-CoV-2 способен сохраняться в определенных тканях**

У некоторых пациентов с PACS вирус SARS-CoV-2 вызвал хронические симптомы, сохраняясь в тканевых резервуарах в течение длительных периодов времени после острой инфекции [113, 114]. К такому выводу привело изучение иммунного ответа на персистенцию SARS-CoV-2 у некоторых пациентов. L. K. Vibholm и соавторы [114] обнаружили, что через 90 дней после выздоровления 5 % субъектов оставались положительными на SARS-CoV-2. Хотя различий в уровнях антител к SARS-CoV-2 между ПЦП-положительными и ПЦП-отрицательными субъектами не было, ПЦП-положительная группа продемонстрировала SARS-CoV-2-специфичные Т-клеточные ответы CD8 со значительно увеличен-

ной широтой и силой. Следовательно, эти пациенты все еще содержали в себе реплицирующийся вирус.

С. Gaebler и коллеги [115] изучали гуморальный ответ на COVID-19 через 1,3 и 6,2 месяцев после заражения и обнаружили, что, в то время как титры антител IgM и IgG против домена RBD вирусного S-белка значительно снизились, уровни RBD-специфических В-клеток памяти остались неизменными. Авторы идентифицировали РНК и белок SARS-CoV-2 в половине кишечных биоптатов, полученных от бессимптомных пациентов с COVID-19 с отрицательным результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носа, в среднем через четыре месяца после острой инфекции. Это указывает на неполную элиминацию вируса.

Высокие уровни РНК SARS-CoV-2 обнаружены в слизистой оболочке носа у трех из четырех пациентов с отрицательным результатом теста на РНК SARS-CoV-2 в мазке из носоглотки, но продолжающейся потерей обоняния после острого COVID-19 (образцы были собраны через 110–196 дней после заражения COVID-19) [116]. Вероятнее всего, в слизистой оболочке носа оставался не полноценный контагиозный вирус, а фрагменты его РНК.

Иммуносупрессия может способствовать персистенции вируса SARS-CoV-2. Хроническая инфекция SARS-CoV-2 привела к эволюции и снижению чувствительности вируса к нейтрализующим антителам у человека с ослабленным иммунитетом, большого лимфомой [117]. Персистенция SARS-CoV-2 задокументирована у пациента с антифосфолипидным синдромом, который в течение 154 дней получал иммунодепрессанты. Наличие контагиозного вируса SARS-CoV-2 подтверждено в образцах из носоглотки, полученных на 75-й и 143-й дни после начала COVID-19. Исследование тканей после смерти пациента показало самые высокие уровни РНК SARS-CoV-2 в селезенке и легких, причем в процессе терапии SARS-CoV-2 мутировал в домене RBD S-белка [118]. Разные варианты S-белка SARS-CoV-2, выделенные у одного и того же выздоравливающего пациента, содержали мутации, придающие устойчивость к нейтрализующим антителам против SARS-CoV-2 [119]. Резистентность распространялась на моноклональные антитела, используемые клинически, и на поликлональные сывороточные иммуноглобулины, полученные от выздоровевших доноров. Это говорит о том, что у некоторых пациентов SARS-CoV-2 может уклоняться от иммунного ответа, что позволяет ему вызывать стойкие симптомы. Действительно, некоторые варианты SARS-CoV-2 несут мутации S-белка, позволяющие ему уклоняться от иммунитета, включая устойчивость к нейтрализующим антителам или уклонение от HLA-рестриктированного клеточного иммунитета [120–122]. Эти мутации могут способствовать персистенции SARS-CoV-2 у иммунокомпетентных людей.

### ***Иммунная дисрегуляция, вызванная вирусом SARS-CoV-2, может привести к реактивации уже имеющихся латентных патогенов***

Другой возможный сценарий развития стойких симптомов у некоторых пациентов с PACS заключается в том, что SARS-CoV-2 может нарушать регуляцию иммунного ответа хозяина во время острого COVID-19 таким образом, что позволяет уже персистирующим в организме патогенам реактивироваться, заражать новые участки тела и вызывать новые хронические симптомы. Известно, что люди накапливают персистирующие вирусы в течение жизни. Эти вирусы обычно сохраняются в тканях в латентных нецитолитических формах, но могут реактивироваться в условиях стресса или иммуносупрессии. В образцах 51 типа тканей здоровых людей идентифицированы 39 видов вирусов, в том числе вирус Эпштейна-Барра (ЭБВ), вирусы герпеса человека, цитомегаловирус (CMV), вирус гепатита С (HCV), вирус папилломы человека (HPV), аденоассоциированный вирус и РНК-содержащие вирусы. Коронавирус человека 229-E обнаружен в образцах головного мозга, щитовидной железы, сердца, легких, желудка, надпочечников, кожи и крови [123]. Экспрессия генов человека и иммунные изменения, коррелирующие с присутствием вируса в ткани, связаны с компонентами иммунного ответа, которые контролируют сигналинг интерферонов первого типа и активность патогенов. Если иммунный ответ ослаблен или нарушен, латентные вирусы могут изменить экспрессию своих генов, вызывая ряд стойких симптомов. Например, более 90 % людей являются носителями как минимум одного штамма вируса герпеса в латентном состоянии [124]. Отключив интерфероновый ответ хозяина, SARS-CoV-2 позволяет персистирующим герпесвирусам воспользоваться состоянием острого COVID-19 и реактивироваться у пациентов с COVID-19 [125, 126]. Реактивация вирусов ветряной оспы и простого герпеса у пациента с тяжелой формой COVID коррелировала с началом септического шока [127].

Белки, экспрессируемые вирусом ЭБВ, активируют гены человека, связанные с развитием многих хронических аутоиммунных заболеваний, а также связываются с рецептором витамина D, блокируя активацию его генов-мишеней, в том числе тех, которые регулируют компоненты врожденного иммунного ответа. Другие латентные вирусы, которые активируются в условиях вызванной SARS-CoV-2 иммуносупрессии или иммунной дисрегуляции, могут заражать новые органы тела и типы клеток и вызывать новые симптомы. Например, герпесвирусы HHV6 и HHV7, попадая в ЦНС, вызывают нейровоспалительный процесс и потерю нейронов. Реактивация латентного ВЭБ и РНКемия SARS-CoV-2

в острой фазе COVID-19 предупреждают о риске PACS. Коронавирус SARS-CoV-2 использует ряд механизмов для уклонения от защитных реакций хозяина, в том числе нарушает регуляцию интерферонового ответа. Интерфероны связываются с рецепторами клеточной поверхности и действуют как транскрипционные факторы, регулируя экспрессию сотен генов, белковые продукты которых атакуют вирусы на многих уровнях [124]. SARS-CoV-2 экспрессирует не менее десяти белков, которые позволяют ему либо противодействовать индукции, либо избегать противовирусной активности интерферонов, что дает вирусу шанс выжить, делая врожденный иммунный ответ хозяина неэффективным. Нарушение ответа Т-клеток может быть результатом недостаточной выработки интерферона, вызванной SARS-CoV-2, поскольку интерфероны активируют эффекторные функции Т-клеток [26]. Виремия ЭБВ и РНКемия SARS-CoV-2 выявлены у 14 и 25 % протестированных пациентов соответственно на момент постановки диагноза COVID-19, причем некоторые пациенты были положительными по обоим вирусам. При PACS нарушения памяти достоверно связаны с показателями виремии ЭБВ и РНКемии SARS-CoV-2 на момент постановки диагноза COVID-19, а хроническая усталость и отхаркивание мокроты — с виремией ЭБВ. Таким образом, реактивация латентного ЭБВ и РНКемия SARS-CoV-2 на момент постановки диагноза COVID-19 — факторы развития PACS после выздоровления от COVID-19 [80].

**Функциональная избыточность при патологических процессах может способствовать развитию хронических симптомов**

Латентные патогены, способные реактивироваться в условиях нарушенной вирусом SARS-CoV-2 иммунной регуляции, изменяют экспрессию генов, иммунитет и метаболизм человека посредством сходных механизмов функциональной избыточности. Активность одного патогена может поддерживать вирулентность другого. Например, SARS-CoV-2 экспрессирует белки, которые нарушают регуляцию интерферонового ответа хозяина [124]. Вирусы гепатита С и простого герпеса также подавляют интерфероновый сигналинг и экспрессию интерферон-стимулируемых генов. Из этого следует, что у пациентов — носителей этих вирусов может быть больше проблем с формированием иммунного ответа на SARS-CoV-2. Различные патогены могут совместно с SARS-CoV-2 поддерживать гипоксическую среду, способствующую долгосрочным сосудистым и связанным с ними метаболическим расстройствам у пациентов с PACS. Гипоксическая среда, в свою очередь, может стимулировать активность других стойких патогенов, например индуцировать реактивацию ВЭБ. Высокий уровень функциональной

избыточности, с помощью которой различные патогены модулируют экспрессию генов человека, иммунитет и метаболизм, означает, что каждый пациент с хроническими симптомами, возникающими в результате их активности, уникален. Вместе с тем способность различных патогенов инфицировать один и тот же тип клеток может привести к общим симптомам у пациентов с разными микробными патогенами, например инфицировать блуждающий нерв и вызвать сходные наборы хронических симптомов у разных пациентов. Активность персистирующих возбудителей является формой предрасположенности к COVID-19. Это связано с тем, что пожизненная необходимость контролировать вирулентность таких патогенов ложится значительным бременем на иммунную систему человека. Таким образом, латентная инфекция увеличивает вероятность развития PACS [26].

С другой стороны, именно персистенция бактерий Кальметта-Герена (БЦЖ) в организме обеспечивает иммунитет организма к туберкулезу. Это называется нестерильным иммунитетом.

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

Цитомегаловирус-специфичные Т-клетки CD8 пациентов с COVID-19, которые сохраняются после выздоровления, ассоциированы с желудочно-кишечным PACS, что подтверждает экспрессия генов *GNLY* (granulysin), *GZMB* (granular enzyme B) и *PRF1* (perforin 1), используемая в качестве суррогатного маркера цитотоксичности [80].

Многие фенотипы иммунных клеток, связанные с тяжелым COVID-19, в разной степени остаются после выздоровления и ассоциированы с PACS. Например, супрессорные клетки миелоидного происхождения, которые указывают на иммунный паралич (вторичный иммунодефицит на фоне избыточной стимуляции) и служат предиктором смертности при остром COVID-19, остаются активными после выздоровления от острого COVID-19 у пациентов с PACS «продуктивного кашля». Аналогично наличие после выздоровления субпопуляции НК-клеток, напоминающих клетки памяти, ассоциировано с «кашлевым» PACS. Интересно, что регуляторные Т-клетки (Treg), активированные в острой стадии COVID-19, ассоциированы с множеством различных типов PACS, включая желудочно-кишечные, респираторные и неврологические [80].

Анализ транскриптомов выявил группы пациентов с четырьмя различными иммунными эндотипами. Эндотип 1 обогащен Th1-сигнатурами в Т-клетках CD4, M1-подобными воспалительными сигнатурами в моноцитах, цитотоксическими эффекторными сигнатурами в Т-клетках CD8 и НК-клетках и сигнатурами памяти в В-клетках. Эндотип 2 содержал Th2-сигнатуры Т-клеток CD4, M2-подобные (противовоспалительные) моноцитарные сигнатуры и сигнатуры плазматических В-клеток. Третий (промежуточный) эндотип демонстрировал переходный иммунный статус между эндотипами 1 и 2, а четвертый (наивный) эндотип — сигнатуры наивных Т- и В-клеток и покоящихся НК-клеток. Изучение функциональности Т-клеток CD8 и CD4 после выздоровления показало различную степень стойкой первичной иммунной активации у всех пациентов. Группа пациентов с эндотипом 2 характеризуется самым высоким уровнем госпитализации. Это означает, что иммунитет типа 2 неэффективен с точки зрения элиминации вируса. Исследование эволюции иммунитета от момента постановки диагноза COVID-19 до выздоровления показало, что уже на ранних стадиях течения инфекции пациенты предрасположены к развитию определенных PACS. Это предполагает наличие у таких пациентов факторов PACS во время диагностики COVID-19, которые минимально влияют на выздоровление от COVID-19 в группе наивного иммунитета, но поляризация от наивного эндотипа увеличивает риск развития большинства вариантов PACS. После выздоровления пациенты эволюционируют в один из четырех иммунных эндотипов, и это можно предвидеть на

основании данных, полученных на момент постановки диагноза COVID-19. Многие факторы риска PACS можно измерить на ранней стадии заболевания, хотя ассоциации между факторами PACS и эндотипами установлены лишь частично. Следует отметить промежуточную «гибридную» группу, которая обновляет каноническую дихотомию иммунной поляризации Th1/Th2. Этот промежуточный эндотип требует дальнейшего изучения, поскольку он ассоциирован как с реактивацией латентного ЭБВ, так и с образованием аутоантител против IFN- $\alpha$ 2. Кроме того, тот факт, что в группе пациентов с наивным (наименее активированным/поляризованным) эндотипом после выздоровления наблюдается меньше случаев PACS, подтверждает гипотезу о связи стойкой иммунной активации и PACS [26].

### **Аутоиммунитет в патофизиологии PACS**

Участники XIII Международного конгресса по аутоиммунитету (AUTO13, Афины, июнь 2022 г.) называли SARS-CoV-2 аутоиммунным вирусом [128]. Для этого имеются веские основания. Из-за его способности вызывать гиперстимуляцию иммунной системы коронавируса связан с несколькими аутоиммунными заболеваниями, такими как болезнь Кавасаки, болезнь Грейвса — фон Базедова, подострый тиреоидит Де Кервена, системная красная волчанка (СКВ) и многими другими [129]. Хотя точный патогенетический механизм до сих пор неизвестен, исследование группы Y. Shoenfeld показало, что инфекция SARS-CoV-2 стимулирует выработку множества аутоантител, что, в свою очередь, может привести к опасным для жизни аутоиммунным заболеваниям [130]. Аутоантитела (аутоАТ) негативно коррелируют с антителами против SARS-CoV-2 и ассоциированы с различными паттернами PACS. Образование аутоАТ, особенно анти-IFN- $\alpha$ 2 и анти-нуклеарных, связано с иммунной дисфункцией и смертностью от COVID-19 [38, 131].

Важное открытие заключается в том, что специфические аутоАТ связаны с различными PACS. Например, PACS с желудочно-кишечными симптомами и PACS «продуктивного кашля» связаны с повышенными уровнями множества аутоАТ у выздоравливающих и даже обнаруживаемых на момент постановки диагноза COVID-19. Анти-IFN- $\alpha$ 2 антитела однозначно связаны с респираторно-вирусным PACS. Эти наблюдения позволяют предположить, что уровни аутоАТ на момент постановки диагноза COVID-19 могут предвосхищать биомаркеры определенных типов PACS. Негативная корреляция между антителами против SARS-CoV-2 и аутоАТ предполагает две возможности. Во-первых, анти-IFN- $\alpha$ 2 антитела могут нейтрализовать сигналинг IFN- $\alpha$ 2, нарушая регуляцию IFN-зависимых В-клеточных ответов и ограничивая продукцию вирусспецифичных антител. Во-вторых, ингибирование

IFN- $\alpha$ 2 может активировать провоспалительные цитокины, способствуя образованию антинуклеарных антител против аутоантигенов поврежденных тканей. Соответственно в плазме крови пациентов с острой стадией COVID-19 присутствуют множественные биомаркеры воспаления, включая IFN- $\gamma$ , С-реактивный белок и IL-6, позитивно ассоциированные с аутоАТ у выздоравливающих. В моноцитах и Т-клетках CD8 в острой фазе COVID-19 у этих аутоАТ-позитивных пациентов наблюдалась повышенная экспрессия генов провоспалительных цитокинов. Согласованность между модальностями данных указывает на заметную связь между аутоАТ, гипервоспалением в острой фазе COVID-19 и PACS. Второе направление исследований касалось атипичных В-клеток памяти, которые являются предшественниками аутоАТ-продуцирующих плазматических клеток при системной красной волчанке (СКВ). Атипичные В-клетки памяти возникают в результате активации внефолликулярного пути как наивных В-клеток, так и В-клеток памяти и демонстрируют более низкие уровни соматической гипермутации, чем другие В-клетки памяти. Активация при COVID-19 наиболее выражена у пациентов с высоким уровнем аутоАТ. Повышенная экспрессия сигнальной молекулы CD79B (компонент сигналинга В-клеточного рецептора BCR) и IFN-индуцибельного гена *MX1* в атипичных В-клетках памяти у этих пациентов подразумевает усиленную передачу сигналов BCR и IFN, напоминая гиперактивное состояние В-клеток при СКВ, связанное с перепроизводством СКВ-специфичных аутоАТ. Эти результаты предполагают общий с СКВ механизм образования аутоАТ [80].

Аутоантитела обнаружены в различных тканях пациентов с COVID-19 и вовлечены в развитие состояния после острой фазы COVID-19 [38]. J. M. Arthur и коллеги обнаружили ACE2-специфичные аутоАТ у многих пациентов после выздоровления от COVID-19, сниженную активность растворимого ACE2 в плазме крови и повышенный уровень циркулирующего ангиотензина II, что может привести к усилению воспалительного процесса у пациентов после COVID-19 [132].

SARS-CoV-2 активирует экспрессию матриксных металлопротеиназ (MMP) — ферментов, которые влияют на ремоделирование и неоваскуляризацию тканей посредством деградации белков внеклеточного матрикса, таких как коллаген и фибронектин [133]. Хронические аутоиммунные заболевания соединительной ткани, такие как СКВ, склеродермия и васкулит, удваивают тяжесть инфекции COVID-19. У некоторых пациентов обнаружены аутоАТ против белков соединительной ткани и внеклеточного матрикса, включая металлопротеиназы MMP7, MMP9 и другие тканевые антигены [38].

У пациентов с PACS выявлены аутоантитела против рецепторов GPCR (G-protein coupled recep-

tors), включая бета2- и альфа1-адренорецепторы, рецепторы AT1 ангиотензина-II и мускариновые M2-рецепторы [134]. С. Franke и соавторы оценили уровни аутоАТ в спинномозговой жидкости (СМЖ) у пациентов с тяжелым COVID-19 (средний возраст 67 лет) с неврологическими симптомами, диагностированными после поступления в ОИТ, и респираторными осложнениями [135]. Анализировали антигенное связывание с большой панелью внутриклеточных и поверхностных маркеров заболеваний центральной нервной системы (ЦНС), включая антитела против амфифизина, кардиолипина, белка DNER (Delta/Notch-like EGF-related receptor), бета-гликопротеин/аннексин/глутаматных рецепторов, рецептора гамма-аминомасляной кислоты типа A, GPCR-рецепторов гамма-аминомасляной кислоты, белка CASPR2 (contactin-associated protein-like 2), метаботропного глутаматного рецептора mGluR, белка LGI1 (leucine-rich glioma-inactivated 1 protein), рецептора D2R (dopamine-2 receptor), аквапорина-4, миелина и белков скелетных мышц. В результате исследования обнаружены повышенные уровни аутоантител против определенных эпитопов головного мозга, хотя контрольные образцы СМЖ пациентов без неврологических заболеваний не анализировались. Несмотря на это ограничение, авторы предположили развитие неврологической патологии как фактор, способствующий тяжести заболевания. Вопрос о том, может ли такая аутореактивность быть причиной персистирующей нейропатологии после элиминации SARS-CoV-2 и ремиссии COVID-19, требует дальнейших исследований [44].

***SARS-CoV-2 может способствовать усиленной продукции аутоантител, часто вследствие молекулярной мимикрии***

У пациентов с COVID-19 зафиксировано резкое расширение спектра аутоАТ против белков, участвующих в иммунологических функциях (интерферонозависимые реакции, воспаление, ответ острой фазы, миграция лейкоцитов и функций лимфоцитов), а также высокая распространенность тканевых аутоАТ по сравнению с неинфицированным контролем. Многие аутоАТ проявляют функциональную активность и коррелируют с различными иммунологическими, вирусологическими и клиническими параметрами у пациентов с COVID-19. Это означает, что вирус SARS-CoV-2 вызывает более выраженное снижение аутоотолерантности, чем предполагалось ранее [128].

Человеческие антитела известны своей полиспецифичностью. Даже Т-клетки, которые регулируют гуморальный иммунитет, характеризуются гибкой специфичностью. Из этого следует, что антитело против микробного белка может таргетировать человеческий белок с аналогичными структурными характеристиками. Анти-чужие нетолеризованные

T-хелперы могут перекрестно стимулировать активность анти-своих В-лимфоцитов, если речь идет о мимикрирующих пептидах в составе вирусных белков и аутоантигенов. Эта перекрестная реактивность может привести к побочному повреждению, воспалению и выработке аутоантител. Например, J. Kreue и соавторы идентифицировали антитела, нейтрализующие SARS-CoV-2, которые перекрестно реагируют с аутоантигенами кишечника, почек, легких, сердца и мозга [136]. Белки SARS-CoV-2 могут иметь гомологию с эпитопами белков в ядрах клеток блуждающего нерва или ствола мозга и нарушать передачу сигналов между стволом мозга и блуждающим нервом [137]. Обнаружена молекулярная мимикрия между патогенетически значимыми белками SARS-CoV-2 и многими аутоантигенами нейроэндокринного аппарата человека, коррелирующая с патологоанатомическими признаками иммунопатологического воспаления в соответствующих органах [96, 175]. В условиях воспаления микроорганизмы, обитающие у пациентов с COVID-19, также могут способствовать выработке аутоантител против ключевых структур хозяина (белков внеклеточного матрикса и компонентов сигнальных путей клеточной адгезии, метаболизма липидов и иммунного сигналинга). Активированные вирусом SARS-CoV-2 В-клетки мигрируют в инфицированную ткань и вырабатывают антитела не только против SARS-CoV-2, но и против других организмов в той же нише, создающих белки, гомологичные человеческим, при этом в ответ на их присутствие могут образовываться аутоантитела, особенно если SARS-CoV-2 заразит участок тела с плотной экосистемой микробиома/вирома. Аутоантитела пациентов с COVID-19 очень дифференцированы, так как состав и вирулентность микробиома/вирома, способствующего продукции перекрестно-реактивных аутоантител, сильно различаются у разных людей. Это относится и к патогенам, способным реактивироваться в разных тканях, инфицированных SARS-CoV-2 у разных пациентов. Совокупность этих специфичных ответов может объяснить значительную часть клинической вариабельности. Продукция разнообразных аутоантител может продолжаться после разрешения острого COVID-19, что приводит к симптомам PACS. Исследование аутоиммунитета при PACS должно включать в себя скрининг аутоантител на гомологию с белками микробиома/вирома и нейровизуализацию воспаления ствола головного мозга и показателей вегетативной функции у пациентов с PACS [26].

#### **SARS-CoV-2-специфичные гуморальные реакции**

Для выяснения биологических основ длинного COVID разработано поперечное исследование (Mount Sinai-Yale Long COVID, MY-LC) с участием

215 лиц, разделенных на четыре группы: 1) здоровые, неинфицированные (здоровый контроль); 2) здоровые, невакцинированные, ранее инфицированные SARS-CoV-2; 3) здоровые, ранее инфицированные SARS-CoV-2 без стойких симптомов (выздоровевший контроль — ВК); и 4) лица с сохраняющимися симптомами после острой инфекции SARS-CoV-2 (долгий COVID — ДС). В группах ВК и ДС прошло более года с момента первоначального заражения. По всем показателям состояния здоровья у участников группы ДС наблюдалось значительное увеличение интенсивности симптомов и резкое ухудшение качества жизни. Пациенты группы ДС часто сообщали о хронической усталости (87 %), тумане в голове (brain fog, 78 %), проблемах с памятью (62 %) и спутанности сознания (confusion, 55 %), что совпадает с распространенностью симптомов в многочисленных публикациях о длинном COVID. Постуральная ортостатическая тахикардия также была частой в группе ДС, при этом 38 % участников имели объективные клинические диагнозы. О негативном влиянии постковидного состояния на статус занятости сообщили 51 % участников группы ДС. Анализ циркулирующих иммунных медиаторов и гормонов также выявил выраженные различия в содержании кортизола, IL-6, IL-8, CCL4, CCL23, LCN2, CCL20, CCL19, C4b, галектина-1 и других растворимых факторов у участников с длинным COVID по сравнению с контрольными группами, причем снижение уровня кортизола (47 нг/мл vs 90 нг/мл) является наиболее значимым индивидуальным предиктором. Сывороточный уровень кортизола был самым высоким у здоровых неинфицированных доноров, ниже у реконвалесцентов и самым низким у участников с длинным COVID. Порог 70,38 нг/мл обеспечивает максимальную точность классификации (91,9 %). Гипокортицизм не связан с изменением уровня адренокортикотропного гормона (АКТГ), что свидетельствует о неадекватно притупленном компенсаторном ответе гипоталамо-гипофизарной оси [138]. Значение величины и распространенности гипокортицизма у людей с длинным COVID подчеркивается тем, что низкий уровень кортизола является доминирующей характеристикой, определяющей точное разделение участников с длинным COVID в моделях машинного обучения. Низкие уровни кортизола на ранней стадии COVID-19 ассоциированы с респираторным типом длинного COVID [80]. Кортизол играет центральную роль в стрессорной метаболической адаптации и повышении при стрессе неспецифической, то есть антигипоксической резистентности, а гипокортицизм клинически совпадает с симптомами ДС [138].

Иммунное фенотипирование мононуклеарных популяций периферической крови выявило усиленный гуморальный ответ на SARS-CoV-2, а также на другие вирусные патогены, особенно на ЭБВ, и за-

метное повышение количества циркулирующих неклассических моноцитов у лиц с длинным COVID. Неклассические моноциты ассоциированы с противовоспалительными реакциями, со сдвигом в сторону противовирусного ответа Th1 и различными хроническими воспалительными и аутоиммунными состояниями. Значительно уменьшены популяции антигенпрезентирующих дендритных клеток. У некоторых участников группы ДС обнаружены Т-клетки CD4, экспрессирующие IL-4 и IL-6, которые коррелируют с реактивностью антител против литических антигенов ЭБВ, но не против антигенов SARS-CoV-2. В совокупности эти результаты согласуются с хронической иммунной активацией у участников с длинным COVID. Данные, полученные в исследовании MY-LC, предполагают наличие персистентного вирусного антигена(антигенов), реактивацию латентных вирусов и хроническое воспаление. Уровни SARS-CoV-2-специфичных IgG повышены у участников группы ДС по сравнению с вакцинированной контрольной группой. Пептидное профилирование связывания антител с S-белком SARS-CoV-2 продемонстрировало увеличенное связывание у участников с ДС, особенно в участке 682–690, содержащем сайт расщепления фурином, что свидетельствует о хронических иммунных реакциях на вирусные антигены [138]. Другие сообщения подтверждают присутствие персистентных антигенов вируса SARS-CoV-2 в крови [139], в кишечных и печеночных биоптатах [140, 141] у людей с длинным COVID, которые могут вызывать постоянный гуморальный ответ.

Многомерное иммунное профилирование участников группы ДС выявило повышенный гуморальный иммунный ответ на вирусные антигены, отличные от SARS-CoV-2, особенно на ЭБВ. Виремия ЭБВ во время острого COVID-19 у госпитализированных пациентов предсказывает развитие стойких пост-COVID симптомов [80]. Повышенный уровень IgG против литических антигенов ЭБВ предполагает реактивацию латентных вирусов герпеса (ЭБВ и вирус ветряной оспы / опоясывающего лишая) и возможно является общим признаком длинного COVID. Анализ ответов IgG выявил значимые положительные корреляции между реактивностью на антигены ЭБВ и дубль-позитивной популяцией Т-клеток CD4 IL-4+/IL-6+ у лиц с длинным COVID. Эти результаты свидетельствуют о том, что реактивация герпесвируса неслучайна после заражения SARS-CoV-2, и другие вирусы, кроме SARS-CoV-2, могут усугублять стойкие изменения в циркулирующих иммунных эффекторных популяциях [138]. В контексте гипотез, предполагающих, что аутоантитела могут способствовать патогенезу ДС [87, 142], результаты исследования J. Klein и соавторов [138] показывают, что аутоантитела играют ограниченную роль в патогенезе заболевания. Тем не менее они могут быть

связаны с некоторыми симптомами длинного COVID и играть модифицирующую роль. Авторы предлагают минимальный набор растворимых биомаркеров (снижение уровня кортизола, повышение уровня IL-8 и галектина-1) для диагностики длинного COVID.

### ДИСФУНКЦИЯ ЖКТ ПРИ COVID-19, ПОСТ-COVID СИНДРОМАХ И МЭ/СХУ

Формы патологии, связанные с желудочно-кишечным трактом (ЖКТ), зарегистрированы после выздоровления у пациентов, перенесших COVID-19 [143], в том числе молодых [144]. Диарея, которая регистрируется у 70 % пациентов с COVID-19, в 2,7 раза повышает вероятность длительного сохранения желудочно-кишечных симптомов [145]. Рецепторы ACE2 экспрессируются в эпителии желудка и кишечника. Прямая инвазия вируса в ткани ЖКТ может нарушить нервную регуляцию, включая дорсальный вагальный комплекс и способствовать возникновению тошноты, рвоты и других желудочно-кишечных симптомов у пациентов с COVID-19 даже в отсутствие респираторных симптомов [146].

Изменения в составе микробиома, в том числе недопредставленность комменсальных бактерий, таких как *Faecalibacterium prausnitzii*, *Eubacterium rectale* и бифидобактерии, связаны с иммуномодуляцией у пациентов с COVID-19 [147], причем дизбактериоз у пациентов с COVID-19 сохраняется даже после устранения инфекции. У пациентов с МЭ/СХУ также описаны изменения микробиома и желудочно-кишечные симптомы. Обнаружено взаимодействие между вирусом SARS-CoV-2 и белками ЖКТ BRD2 и BRD4 (bromodomain-containing proteins 2 и 4). Белок BRD4 экспрессируется в тонком кишечнике и участвует во врожденном иммунном ответе на SARS-CoV-2 [100]. Предполагается, что кишечные патогены и/или продуцируемые ими токсины могут транслоцироваться из ЖКТ в другие ткани и вызывать симптомы МЭ/СХУ у пациентов с длинным COVID [148]. Гипотеза состоит в том, что взаимодействие между вирусным белком E (envelope) и клеточным белком BRD4, который является регулятором генной экспрессии и драйвером ангиогенеза, изменяет биологические барьеры, обеспечивая микробную транслокацию. Кроме того, истощение BRD4 связано с генерализованной мышечной слабостью, что позволяет предположить, что постнагрузочное недомогание (хорошо известный маркер как PACS, так и МЭ/СХУ) может быть вызвано этим механизмом.

Желудочно-кишечный PACS коррелирует с увеличенными популяциями цитотоксических Т-клеток CD8 и CD4, включая клонотипы, специфичные для SARS-CoV-2, которые активируются не во время острого COVID-19, а после выздоровления. Обнаружено, что желудочно-кишечный PACS сопровождается

ся спонтанной активацией цитомегаловирус-специфических Т-клеток. Это предполагает, что его развитию могут способствовать дополнительные уровни неспецифической Т-клеточной активации [80].

### **ДОЛГИЙ COVID У ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ: ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ**

Согласно результатам исследования P. Sathya-murthy и соавторов [149], общая распространенность длинного COVID у пожилых пациентов составляет 9 %. Среди его наиболее частых симптомов у пожилых пациентов расстройства настроения, включая депрессию (12 %), утомляемость (9 %) и тревожность (7,5 %). Менее часто встречаются кашель, одышка, миалгия, потеря обоняния и вкуса. В другом исследовании отмечено, что наиболее частым симптомом у пациентов со средним возрастом 73 года была хроническая усталость (53 %), но также широко распространены одышка (51,5 %), боль в суставах (22 %) и кашель (17 %) [150].

У пожилых людей с PACS, кроме типичных симптомов (патологической утомляемости, кашля и одышки), имеются неспецифические симптомы (функциональные, когнитивные нарушения или делирий). Основным проявлением PACS в этой возрастной группе является функциональный спад, ведущий к саркопении, слабости и инвалидности в дополнение к нарушениям питания и когнитивных функций. Эпидемиология и патогенез PACS у пожилых людей недостаточно изучены, что может быть связано с симптомами, характерными для этой популяции, такими как слабость, спутанность сознания и изменения настроения. Иммобилизация во время острой фазы COVID-19, недостаток физической активности, вызванные режимом самоизоляции и госпитализации, могут привести к саркопении и ухудшению функционального состояния пожилого человека. Раннее выявление ухудшения функционального состояния с помощью комплексной гериатрической оценки пожилых людей после выздоровления от острого COVID-19 имеет важное значение для назначения индивидуального лечения. Реабилитационные программы, основанные на многокомпонентной физической активности в сочетании с адекватным питанием, полезны для предотвращения или улучшения пост-COVID саркопении у таких пациентов [151].

Пожилые люди подвержены наиболее тяжелому воздействию COVID-19. Однако долгий COVID поражает чаще всего женщин среднего возраста [16]. В систематическом обзоре D. Groff и коллег [152] приведены данные 50 исследований, в которых сообщается возраст пациентов с длинным COVID. Только в трех из них медиана или средний возраст составляет 70–74 года. Исследования со средним/медианным возрастом 75 лет и старше отсутствуют, возможно во

избежание ошибочного истолкования симптомов, не связанных напрямую с инфекцией SARS-CoV-2.

### **ВЛИЯНИЕ ВАРИАНТОВ ВИРУСА НА ВЕРОЯТНОСТЬ РАЗВИТИЯ ДЛИННОГО COVID**

Вариант SARS-CoV-2 Omicron (PANGO B.1.1.529) быстро распространился по миру, вытеснив прежние варианты вскоре после того, как был впервые обнаружен в ноябре 2021 г. В Европе число подтвержденных случаев, зарегистрированных в период с декабря 2021 по март 2022 г. (период Omicron), превысило все ранее зарегистрированные случаи. Вариант Omicron (B.1.1.529) вызывает менее тяжелые острые заболевания, характеризуется более низким уровнем смертности и лучшими исходами инфекции, чем варианты Alpha (B.1.1.7) и Delta (B.1.617.2) [62]. Тем не менее у большого числа людей могут возникнуть долгосрочные симптомы, что вызывает серьезную озабоченность, так как в будущем количество случаев длинного COVID неизбежно возрастет. Более 70 % случаев, выявленных в Великобритании в период 01.06.2021–27.11.2021, связаны с вариантом Delta, а в период 20.12.2021–09.03.2022 более 70 % случаев — с вариантом Omicron. Случаи Delta и Omicron имели схожие возраст (средний возраст 53 года) и распространенность сопутствующих заболеваний (около 19 %). Среди случаев инфекции Delta у 4469 человек (10,8 %) развился «долгий COVID», а среди случаев Omicron — у 2501 человек (4,5%). Эти результаты подтвердились при стратификации по возрастным группам. Хотя Omicron вызывает менее тяжелые острые заболевания, чем предыдущие варианты, по крайней мере у вакцинированных групп населения, число людей с длинным COVID увеличилось с 1,3 миллиона в январе 2022 г. до 1,7 миллиона в марте 2022 г. [153]. Авторы разделили анализ по времени, прошедшему между заражением и последней вакцинацией, у трех групп: 3 месяца, 3–6 месяцев и более 6 месяцев, чтобы учесть потенциальное ослабление иммунитета от вакцинации. Среди вакцинированных случаи инфекции Omicron были менее склонны к развитию длинного COVID для всех сроков вакцинации по сравнению с вариантом Delta (OR 0,24–0,50 в зависимости от возраста и времени, прошедшего после вакцинации).

Риск неврологических и психиатрических диагнозов (когнитивного дефицита, эпилепсии или судорог и ишемических инсультов) вырос с появлением варианта SARS-CoV-2 Delta. Эти риски усугублялись повышенным риском смерти — HR для комбинации смерти и когнитивного дефицита составил 1,38, тогда как только для когнитивного дефицита — 1,13 [154]. Неврологический и психиатрический профиль сразу после появления варианта Omicron в целом схож с тем, который был непосред-

ственно перед появлением этого штамма. Например, нет разницы в риске когнитивного дефицита, эпилепсии или судорог, ишемического инсульта, психотического расстройства и расстройства настроения. После появления Omicron все риски были в значительной степени компенсированы снижением риска смерти [155].

### SARS-COV-2 МОЖЕТ НАРУШАТЬ БАЛАНС МИКРОБИОМА/ВИРОМА ХОЗЯИНА

Иммунная дисрегуляция, вызванная SARS-CoV-2, может способствовать дисбалансу бактериальных и вирусных экосистем организма и развитию PACS. Например, дисбиоз микробиома/вирома кишечника и полости рта связывают с развитием неврологических нарушений, включая тревожность, депрессию, расстройства аутистического спектра и симптомы типа «мозгового тумана». Дизбактериоз микробиома/вирома характеризуется сдвигами в составе и разнообразии сообщества организмов, которые могут способствовать росту условно-патогенных микроорганизмов. Дисбиоз возникает, когда комменсальные члены экосистем изменяют экспрессию своих генов в сторону увеличения их вирулентности, чтобы действовать как патогены в условиях дисбаланса и иммуносупрессии. Например, примерно у 30 % людей *Staphylococcus aureus* является частью нормального носового микробиома. Однако в условиях иммуносупрессии *S. aureus* может изменять генную экспрессию, вызывая ряд заболеваний от кожных инфекций до опасных для жизни состояний, таких как менингит и эндокардит. У других микробов эволюция в сторону патогенности также происходит за счет мутаций с усилением или потерей функции генов. Например, потеря функции гена *tusA* повышает способность *Pseudomonas aeruginosa* сопротивляться легочному клиренсу и уклоняться от завершения фагоцитоза. Нарушая регуляцию иммунного ответа, вирус SARS-CoV-2 способствует повышению вирулентности патобионтов и общему дизбактериозу, который не нормализовался в фазе выздоровления от инфекции [26].

Дизбиотический микробиом/виром может влиять на риск заражения SARS-CoV-2. Это связано с тем, что состав и активность микробиома/вирома в любом участке тела могут влиять на восприимчивость хозяина к инфекции и контроль над инфекционными патогенами, такими как SARS-CoV-2. Организмы микробиома/вирома вносят свой вклад в защиту хозяина, настраивая иммунную систему на борьбу с атакой патогенов, продуцируя соединения, выводящие из строя патогены, или просто занимая нишу в экосистеме таким образом, чтобы предотвратить колонизацию патогенами. Дизбактериоз микробиома/вирома может нарушить эти защитные функции.

В микробиоме легких организмы, населяющие поверхность дыхательных путей, могут выступать в качестве барьера, предотвращая прикрепление вторгшихся патогенов к клеткам [156].

Потеря разнообразия, связанная с дизбактериозом, может истощить этот защитный барьер. Постоянный надзор за комменсальным микробиомом легких с помощью Т-клеток, дендритных клеток, макрофагов и других иммунных клеток помогает держать легочные патогены и патобионты под контролем. Состав и активность орального и назального микробиома/вирома могут оказывать особенно сильное влияние на течение и последствия COVID-19, поскольку большинство организмов в микробиоме дыхательных путей могут проникнуть в легкие. В исследовании пациентов с COVID-19 N. Marouf и соавторы [157] обнаружили, что пациенты с инфекционным пародонтитом в 3,5 раза чаще попадали в реанимацию, в 4,5 раза чаще нуждались в ИВЛ и имели в девять раз более высокую смертность, чем пациенты без пародонтита. Уровни лейкоцитов, С-реактивного белка и D-димера также были значительно выше в крови пациентов с COVID-19 с пародонтитом.

Дисбиоз микробиома/вирома часто сопровождается воспалением, которое может привести к дисфункции или разрушению барьеров полости рта. Повышенная проницаемость эпителиального барьера позволяет патогенам/патобионтам транслицироваться в кровь, где их присутствие и продукты могут поддерживать ряд системных воспалительных процессов, усилить гиперкоагуляцию крови, образование амилоида и вызывать ультраструктурные изменения тромбоцитов. Изменения активности сигнальных путей и/или проницаемости эпителиального барьера хозяина из-за дисбиоза микробиома/вирома могут способствовать симптомам PACS. Молекулярные механизмы, участвующие в этих процессах, и собственная активность SARS-CoV-2 могут привести к более тяжелой патологии. И микробы, попадающие в кровь, и белки SARS-CoV-2 могут вызвать гиперкоагуляцию. E. Pretorius и соавторы [79] обнаружили устойчивые к фибринолизу амилоидные микросгустки в плазме пациентов с COVID-19 и PACS.

Микробиом жидкости бронхоальвеолярного смыва пациентов с COVID-19 обогащен патогенными и комменсальными бактериями полости рта и верхних дыхательных путей [158], а микробиом кишечника госпитализированных пациентов с COVID-19 характеризуется обогащением условно-патогенными микроорганизмами, такими как *Actinomyces viscosus*, и истощением комменсальных видов [159]. Этот дизбактериоз сохраняется после разрешения респираторных симптомов и исчезновения SARS-CoV-2. COVID-19 влияет на активность эндогенных ретровирусов человека (human endo-

genous retroviruses, HERV), которые геном человека приобрел за последние 100 млн лет. HERV активируются во время воспалительных процессов и участвуют в них. К. Kitsou и коллеги [160] выявили повышенную экспрессию нескольких семейств HERV в образцах бронхоальвеолярного смыва больных COVID-19, которая, в свою очередь, может способствовать развитию PACS.

### СТРАТЕГИИ ОПТИМАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПРИ PACS

В настоящее время недостаточно данных об оптимальном лечении длинного COVID, но они продолжают накапливаться. Определение спектра постковидных состояний находится на стадии медицинских исследований. Основой для планирования лечения является использование принятых в настоящее время руководств, относящихся к заболеваниям органа, затронутого определенным типом PACS [161]. Принципы обеспечения качества помощи при длинном COVID включают в себя научно обоснованное обследование и лечение, непрерывность лечения, междисциплинарную реабилитацию, а также проведение дальнейших исследований и разработку соответствующих доказательных методов терапии. Целостная и методичная программа, предлагающая малоинвазивные процедуры и стратегии лечения, основанные на новых знаниях о течении PACS и здравом смысле, должна увести пациентов от высокорискованных, дорогостоящих, инвазивных методов лечения, преимущества которых не доказаны.

Изучение патогенетических механизмов развития PACS приводит к проверяемым гипотезам относительно лечения. К ним относятся стратегии, направленные на снижение острой вирусемии, такие как постинфекционная терапевтическая вакцинация, противовирусные препараты и/или моноклональные антитела, иммуномодуляторы, подавляющие потенциально опасные воспалительные или аутоиммунные процессы.

Использование ингибиторов ACE2 предложено в качестве потенциального терапевтического подхода для предотвращения осложнений после COVID-19, включая повреждение органов. Например, ингибитор ACE2 соединение BIO101 противовоспалительного, антитромботического и антифибротического действия восстанавливает внутренний гомеостаз у пациентов с COVID-19 [162]. Однако ингибиторы ACE2 следует использовать с осторожностью, так как они повышают уровень ангиотензина в плазме (провоспалительный эффект) и экспрессию ACE2 в сердце [163]. Лечение, регулирующее уровни Ca<sup>2+</sup>, можно рассматривать как перспективное, учитывая, что передача сигналов Ca<sup>2+</sup> изменена как у пациентов после COVID-19, так и у пациентов с МЭ/СХУ. Снижение уровня Ca<sup>2+</sup>

в сыворотке может служить аналогичным противовирусным целям [164]. На сайте Clinicaltrials.gov<sup>3</sup> зарегистрировано пилотное клиническое исследование № NCT04604704 по изучению эффекта низких доз налтрексона, антагониста μ-опиоидных рецепторов с противовоспалительными свойствами, для лечения PACS.

Некоторые сопутствующие заболевания, такие как диабет и ожирение, относятся к основным факторам риска цитокинового шторма, поскольку сопровождаются постоянным вялотекущим воспалением, характеризующимся продукцией острофазовых реагентов, активных форм кислорода и провоспалительных цитокинов. Умеренные физические нагрузки усиливают мобилизацию иммунной системы (NK и Т-клеток CD8) и в целом улучшают иммунный надзор и уменьшают воспаление. Во время пандемии возрос уровень тревожности и депрессии, что ослабляет иммунную систему. Правильный и своевременный контроль психического состояния поможет не только укрепить иммунитет, но и улучшить качество жизни. Дыхательные методики, такие как резонансное дыхание или дыхание 4-7-8, помогают повысить тонус парасимпатической нервной системы и уменьшить стресс. Введение вакцины против COVID-19 пациентам, страдающим пост-COVID симптомами, облегчает эти симптомы. Точный механизм этого эффекта неизвестен, возможно он связан с удалением остаточного вируса или подавлением аутоиммунных и воспалительных процессов. К непроверенным, но широко используемым методам относится использование различных добавок, таких как витамины С и D, ионофор цинка кверцетин, пробиотики и противовоспалительные соединения, такие как рыбий жир. N-ацетилцистеин, предшественник глутатиона, перорально уменьшает окислительный стресс и воспалительную реакцию, помогает печени выводить токсины. Добавки глутатиона уменьшают одышку у пациентов с COVID-19. Ни один из них не проверен в проспективных исследованиях, но есть исторические доказательства их полезности и известные механизмы действия при других коронавирусных инфекциях, таких как обычная простуда [161].

Помощь пациентам с пост-COVID синдромом должна быть междисциплинарной. Использование междисциплинарной реабилитационной команды в составе лечащего врача, реабилитационного терапевта, психолога, диетолога и врачей соответствующих типу PACS специальностей (пульмонолога, кардиолога, невролога, уролога, нефролога, гепатолога, эндокринолога, дерматолога, психиатра) позволяет разработать персонализированный уход, ориентированный на пациента. Совместное с пациентом принятие решений имеет ключевое

<sup>3</sup> URL: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04604704>

значение, учитывая огромное количество симптомов, которые могут возникнуть у пациента. Особое внимание следует уделить кардиореабилитации пациентов с любым типом PACS. Изменение или отмена реабилитационных упражнений показаны в следующих случаях: пульс 120 ударов в минуту, систолическое артериальное давление 180 мм рт. ст., температура тела  $>37,2$  °C, усиление респираторных симптомов и утомляемости во время физической нагрузки, которые не исчезают после отдыха, стеснение или боль в груди, затрудненное дыхание, сильный кашель, головокружение, головная боль, нечеткое зрение, учащенное сердцебиение, потливость. Профилактика физической слабости и перенапряжения и реабилитация с помощью физических упражнений требуют тщательного индивидуального подбора дозы, поскольку чрезмерные физические нагрузки могут замедлить прогресс и даже постепенное увеличение нагрузки может вызвать ухудшение состояния. Общее эмпирическое правило реабилитации пациентов с пост-COVID синдромами заключается в том, что, если пациент чувствует чрезмерную усталость на следующий день после тренировки, программу необходимо отменить, чтобы не переусердствовать. Решающее значение имеют контролируемые дыхательные упражнения, тщательно подобранный темп, упражнения низкой интенсивности и снижение стресса [161].

Нелишне подчеркнуть необходимость дистанционной ЭКГ/оксиметрии при современных методах лечения с использованием физических нагрузок.

Пациенты с вегетососудистой дистонией и ортостатической непереносимостью подвержены риску вазовагального обморока и травм. Это состояние лечится с помощью таких мер, как постепенная коррекция положения, структурированные упражнения, включая изометрические, компрессионное белье и в некоторых случаях фармакологические средства для удержания натрия и жидкости, а также бета-блокаторы, метилдопа и клонидин (катапрес).

Проблемы с психическим здоровьем могут в конечном итоге стать одним из самых серьезных, устойчивых, но в значительной степени скрытых последствий, наблюдаемых у пациентов после COVID-19, поэтому мониторинг должен охватывать эту область, чтобы поддерживать целостный подход. Тромботические осложнения и состояния гиперкоагуляции требуют наблюдения и могут потребовать длительной антикоагулянтной терапии, особенно у пациентов со значительным тромбозом глубоких вен или легочной или сердечной эмболией. Многим пациентам требуется временная, а некоторым — постоянная антикоагулянтная терапия, если нарушения свертывания сохраняются.

Диарея и другие желудочно-кишечные осложнения, если они продолжают, вероятно, отражают

воздействие вируса на микробиоту. Следует рассмотреть противовоспалительную диету, средиземноморскую диету, элиминационную гипоаллергенную диету или другие персонализированные стратегии питания. Оптимизация нутритивной поддержки для уязвимых пожилых людей и людей с продолжающейся аносмией и дизгевзией имеет жизненно важное значение. Коррекцию микробиоты пищевыми или инкапсулированными пребиотиками и пробиотиками следует рассматривать как потенциально полезную и безопасную стратегию.

Острое повреждение почек на инфекционной стадии может привести к долгосрочному снижению скорости клубочковой фильтрации и других почечных параметров, особенно у тех, кто уже находится в группе риска с сопутствующим хроническим заболеванием почек, диабетом или гипертонией. Дерматологические проявления (сыпь, «обморожение», крапивница, телогеновая алопеция и др.) обычно лечат местными стероидами, антигистаминными препаратами или пероральными стероидами. Эти средства должны быть частью целостной программы лечения, особенно если продолжают действовать аутоиммунные или воспалительные этиологические факторы. Контроль посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), тревожности и депрессии у пациентов с долгосрочными осложнениями должен быть включен в стратегию лечения этой постоянно растущей группы риска [161].

Мировое медицинское сообщество ищет эффективные лекарственные препараты как для острого COVID-19, так и для длительного COVID. Анализируя опубликованную научную литературу, можно найти подсказки, которые помогут решить загадку пандемии. Например, вирус SARS-CoV-1, цитомегаловирус и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) инфицируют гипоталамус и подавляют экспрессию рецептора окситоцина. Нейропептид окситоцин (ОХТ) — это нейрогормон, продуцируемый главным образом в гипоталамусе, откуда он транспортируется в заднюю долю гипофиза и высвобождается в системный кровоток. ОХТ обладает широким спектром полезных и укрепляющих иммунную систему эффектов во всем организме. Известно, что некоторые пробиотические кишечные бактерии положительно модулируют выработку ОХТ через блуждающий нерв. Этот путь предполагает возможность улучшения здоровья на основе нейроэндокринной системы с использованием ОХТ, которая может быть применена к пациентам с длительным COVID для нейроэндокринной реактивации парасимпатической системы. Окситоцин обладает потенциально лечебными эффектами в отношении расстройств, связанных с усталостью, слабостью и бессонницей, наблюдаемых при длительном COVID, противовоспалительными свойствами, которые могут ослабить генерализованное воспаление, наблюдаемое при COVID-19

[165]. Антиноцицептивные свойства окситоцина осуществляются через каннабиноидные, опиоидные и ваниллоидные (капсаицин) рецепторы [166]. ОХТ оказывает положительное влияние на здоровье через блуждающий нерв, ингибирует дегрануляцию тучных клеток и активирует энергетический метаболизм и функцию митохондрий, уменьшает слабость, регенерируя мышцы, оказывает нейропротекторное действие и стимулирует нейрогенез. ОХТ играет важную роль в обонятельной функции. Стимуляция нейрогенеза может способствовать восстановлению нарушенного вкуса и обоняния во время острой фазы COVID-19. ОХТ отмечен как имеющий большое значение с точки зрения психологических последствий COVID-19, таких как депрессия, тревожность и посттравматический стресс [167]. ОХТ улучшает оксигенацию [168], отмечен как потенциальный кардиозащитный агент для COVID-19 и может служить для облегчения сердечно-сосудистых симптомов длительного COVID [169]. Мощные терапевтические эффекты ОХТ могут помочь пациентам с COVID-19, которые длительное время находились в ОИТ, благодаря его способности уменьшать мышечную атрофию, посттравматический стресс, ускорять заживление ран и, возможно, пролежней.

Р. Т. Dier и соавторы [166] предположили, что при COVID-19 происходит дисрегуляция продукции ОХТ вследствие прямого инфицирования окситоциновых нейронов гипоталамуса вирусом SARS-CoV-2, дисфункции или гибели этих нейронов с последующим снижением выработки окситоцина, и что патогенез длительного COVID включает в себя дисфункцию ОХТ. Снижение уровня окситоцина в плазме может усилить тяжесть COVID-19 и стать частью феномена длительного COVID.

Другой возможный механизм нарушения регуляции ОХТ связан с дисфункцией блуждающего нерва, стимуляция которого, например со стороны кишечного микробиома, увеличивает выработку ОХТ, а инфекция SARS-CoV-2 — уменьшает. Это, скорее всего, приведет к значительному снижению мощных защитных и лечебных эффектов ОХТ и впоследствии усугубит последствия длительного COVID. Хотя уровни ОХТ в плазме не измерялись напрямую у пациентов с COVID-19, J. Liu и соавторы выявили подавление сигнального пути ОХТ у пациентов с COVID-19 [170], что косвенно свидетельствует о снижении уровня ОХТ.

Лечение экзогенным окситоцином может восполнить неэффективную эндогенную продукцию. Внутривенное вливание окситоцина противодействует гипервоспалению у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2. Однако уровень гормона или лекарственного средства выше оптимального может иметь негативные последствия. Высокие дозы экзогенного ОХТ могут вызывать

серьезные побочные эффекты (сердечные аритмии, судороги, анафилаксия, спутанность сознания, галлюцинации, резкое повышение артериального давления и нечеткость зрения) и приводить к подавлению экспрессии его рецептора. ОХТ не проникает через ГЭБ, поэтому маловероятно, что внутривенно введенный экзогенный ОХТ достигнет головного мозга. Это ограничивает его положительное влияние на нейровоспаление и нейропротекцию. В организме ОХТ высвобождается пульсирующим образом, и поэтому прерывистое введение, например с помощью интраназального спрея, может быть более эффективным. Интраназальный ОХТ хорошо переносится и имеет хороший профиль безопасности, однако он не термостабилен и требует охлаждения. Вдыхаемый ОХТ также вряд ли сможет преодолеть ГЭБ, но он сможет достигать легких, что будет способствовать уменьшению легочной патологии [166].

Косвенные доказательства терапевтической эффективности интраназального и ингаляционного применения окситоцина коррелируют со многими симптомами различных типов длительного COVID. Однако большая часть данных не подтверждена клиническими испытаниями. Может оказаться полезным лечение окситоцином пациентов с низким уровнем ОХТ, выявленным путем прямого измерения ОХТ в плазме. Повышение уровня ОХТ в острой фазе COVID-19 либо эндогенной индукцией, либо экзогенным введением может снизить частоту и тяжесть длительного COVID благодаря многоцелевым защитным эффектам окситоцина ОХТ. В конечном счете «гормон любви» окситоцин может оказаться не только нашей большой надеждой, но и постпандемической панацеей, которая «пряталась у всех на виду» [166].

Хронический психосоциальный стресс влияет не только на психическое здоровье, но и на систему ОХТ мозга и иммунную систему. Полезные эффекты социальной жизни для здоровья опосредованы ОХТ. Синтезируемый в гипоталамусе ОХТ высвобождается в периферический кровоток и в отдельные области мозга в ответ на различные социальные стимулы. Повышение концентрации ОХТ в крови или слюне как показатель общей активности системы ОХТ происходит не только в ответ на различные социальные стимулы, но и на физические упражнения. Нарушение функционирования системы ОХТ в результате психосоциального стресса имеет особое значение во время пандемий вследствие его участия в иммунной регуляции. В контексте COVID-19 важно отметить, что противовоспалительные и органозащитные эффекты ОХТ включают в себя уменьшение повреждения тканей и вызванного сепсисом полиорганного повреждения. Рецепторы ОХТ экспрессируются на макрофагах, моноцитах и эндотелиальных клетках, и сигнал

ОХТ снижает секрецию воспалительных цитокинов этими иммунными клетками. Соответственно повышенные уровни ОХТ в плазме на ранней стадии инфекции противодействуют чрезмерной выработке провоспалительных цитокинов. У людей с низким уровнем ОХТ (пожилые и люди с сопутствующими заболеваниями) отмечено наиболее тяжелое течение COVID-19. Социальное дистанцирование, связанное с пандемией, приводит к существенной инактивации системы ОХТ у населения в целом. Эффективная активация эндогенного ОХТ может быть достигнута с помощью физических упражнений, социальных взаимодействий или приема определенных пищевых добавок. Например, пробиотики, такие как *Lactobacillus*, повышают уровень ОХТ и влияют на иммунную систему. Интраназальное применение синтетического ОХТ еще одна стратегия стимуляции сигналинга ОХТ, смягчения неблагоприятных последствий психосоциального стресса и повышения сопротивляемости иммунной системы. Периферическая инфузия ОХТ может противодействовать цитокиновому шторму у пациентов с COVID-19 посредством стимуляции блуждающего нерва [171, 172]. Однако хроническая активация рецепторов ОХТ может привести к подавлению экспрессии рецепторов ОХТ и опосредованных ими сигнальных путей [173].

Окситоцин может специфически инактивировать S-белок SARS-CoV-2 и блокировать проникновение вируса в клетки, ингибируя связывание с рецептором ACE2, повышая уровень интерферона и увеличивая количество Т-лимфоцитов. Благодаря его иммунорегулирующим свойствам окситоцин рекомендован в качестве кандидата для патогенетического лечения COVID-19 [165]. Это связано с тем, что окситоцин может подавлять цитокиновый шторм, уменьшать лимфоцитопению, предотвращать тромбоз, ОРДС и полиорганную недостаточность. Кроме того, ОХТ может снизить восприимчивость к COVID-19 [174].

Таким образом, полифункциональный нейропептид ОХТ обладает потенциалом как для лечения, так и для профилактики COVID-19. Этот потенциал основан на стимулировании иммунометаболического гомеостаза, подавлении воспаления, ускорении восстановления повреждений и снижении восприимчивости к инфекции.

Отметим, однако, что наши недавние патологоанатомические исследования продемонстрировали при выраженной экспрессии SARS-CoV-2 клетками аденогипофиза жертв тяжелого COVID-19, практически полное ее отсутствие в нейрогипофизе, где окситоцин как раз и секретруется в кровь [175]. Не исключено, что это отражает недружественное отношение данного гормона к этому вирусу (и, заметим, не подтверждает гипотезу P. T. Diep et al. [166], упомянутую выше).

Shin Jie Yong [176] предложил универсальную стратегию лечения пост-COVID синдромов, которая заключается в перепрофилировании лекарств, используемых для лечения определенных симптомов и состояний. Например, парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства можно назначать пациентам с такими симптомами, как лихорадка. Перепрофилирование для длинного COVID других препаратов, например ринтатолимода (агонист TLR3), который назначают пациентам с МЭ/СХУ, или мидодрина (альфа1-адреномиметик) и других, которые прописывают пациентам с синдромом постуральной ортостатической тахикардии, требует дальнейших исследований для подтверждения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Различные симптомы постковидных синдромов, в частности одышка, дизгевзия и дизосмия, имеют разные патогенетические механизмы [177], поэтому описание длинного COVID как единого синдрома может быть чрезмерным упрощением. Дальнейшие исследования должны выяснить специфическую патофизиологию групп симптомов. Для длинного COVID отсутствуют проверенные и официально одобренные методы лечения. Тем не менее физическая реабилитация считается полезной [106].

К пробелам в знаниях относятся отсутствие определяющих показателей, биомаркеров, диагностических критериев, позволяющих идентифицировать инфекцию SARS-CoV-2 как основную этиологию различных PACS, отсутствие хорошо охарактеризованных адекватных контрольных групп и лонгитюдных исследований; неизвестное влияние генетических вариантов SARS-CoV-2 на фенотип PACS; неопределенный когнитивный, психиатрический и функциональный статус до COVID-19; неопределенный эффект взаимодействия лекарств для лечения COVID-19 с лекарствами для лечения сопутствующих заболеваний/расстройств [48]. Предикторы пост-COVID симптомов остаются в значительной степени неизвестными или недостаточно подтвержденными. Подавляющее большинство инфицированных коронавирусом SARS-CoV-2 (в том числе те, у кого впоследствии развился пост-COVID синдром) не были госпитализированы. По этой причине трудно отличить специфический вклад вируса от хорошо известных последствий госпитализации и/или крайне тяжелого состояния [178]. Дискуссии на эту тему продолжаются. Авторы книги «Unravelling Long COVID» [179] пишут: «Для пациентов с повреждением органов во время начальной инфекции мы будем использовать термин “длительное течение COVID-19”. Когда стойкие симптомы после инфекции SARS-CoV-2 остаются необъяснимыми, мы ис-

пользуем термин “синдром длительного COVID”». В настоящее время мало известно о патофизиологических механизмах и этиологических факторах, лежащих в основе необъяснимых постинфекционных синдромов, нет ни объективных маркеров, ни эффективных терапевтических вариантов. Совпадение симптомов, признаков и общих характеристик различных постинфекционных синдромов предполагает существование общих патологических путей и общих диагностических маркеров. Все это определяет направления будущих исследований. Эти направления не исключают друг друга, а скорее представляют собой потенциально взаимодействующие

процессы в развитии синдрома длинного COVID [179].

Следует признать, что мы находимся на ранних этапах понимания COVID-19 и его потенциальных долгосрочных осложнений. Это открывает перед клиницистами и исследователями множество областей для изучения. Идентификация дискретных и поддающихся количественному определению факторов PACS имеет фундаментальное значение для его понимания и разработки подходов и методов лечения. Детальное рассмотрение PACS представлено в недавней международной монографии [180].

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Higgins V., Sohaei D., Diamandis E. P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences // *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* Published online December. 2021. Vol. 58, N 5. P. 297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895
- Finney L. J., Doughty R., Lovage S. et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation // *Ann. Am. Thorac. Soc.* 2021. Vol. 18, N 10. P. 1740–1743. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
- Zhao Y. M., Shang Y. M., Song W. B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EClinicalMedicine.* 2020. Vol. 25. Art. 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- Arnold D. T., Hamilton F. W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort // *Thorax.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge // *Radiology.* 2022. Vol. 303, N 2. P. 444–454. DOI: 10.1148/radiol.2021211746
- Guler S. A., Ebner L., Aubry-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol. 57, N 4. Art.2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020
- Shah A. S., Wong A. W., Hague C. J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations // *Thorax.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308
- Mandal S., Barnett J., Brill S. E. et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19 // *Thorax.* 2021. Vol. 76, N 4. P. 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study // *Lancet Respir Med.* 2021. Vol. 9, N 7. P. 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
- van Gassel R. J. J., Bels J. L. M., Raafs A. et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2021. Vol. 203, N 3. P. 371–374. DOI: 10.1164/rccm.202010-3823LE

### REFERENCES

- Higgins V., Sohaei D., Diamandis E. P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci.* Published online December. 2021; 58 (5): 297–310. DOI: 10.1080/10408363.2020.1860895
- Finney L. J., Doughty R., Lovage S. et al. Lung function deficits and symptom burden in survivors of COVID-19 requiring mechanical ventilation. *Ann Am Thorac Soc.* 2021; 18 (10): 1740–1743. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202102-099RL
- Zhao Y. M., Shang Y. M., Song W. B. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine.* 2020; 25: 100463. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100463
- Arnold D. T., Hamilton F. W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76 (4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
- Vijayakumar B., Tonkin J., Devaraj A. et al. CT lung abnormalities after COVID-19 at 3 months and 1 year after hospital discharge. *Radiology.* 2022; 303 (2): 444–454. DOI: 10.1148/radiol.2021211746
- Guler S. A., Ebner L., Aubry-Beigelman C. et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J.* 2021; 57 (4): 2003690. DOI: 10.1183/13993003.03690-2020
- Shah A. S., Wong A. W., Hague C. J. et al. A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax.* 2021; 76 (4): 402–404. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216308
- Mandal S., Barnett J., Brill S. E. et al. ‘Long-COVID’: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021; 76 (4): 396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818
- Wu X., Liu X., Zhou Y. et al. 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med.* 2021; 9 (7): 747–754. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00174-0
- van Gassel R. J. J., Bels J. L. M., Raafs A. et al. High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021; 203 (3): 371–374. DOI: 10.1164/rccm.202010-3823LE

11. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis // *Respir. Res.* 2020. Vol. 21, N 1. P. 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6
12. Wells A. U., Devaraj A., Desai S. R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties // *Radiology.* 2021. Vol. 299, N 1. P. E216–E218. DOI: 10.1148/radiol.2021204482
13. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people // *medRxiv.* 2021. Vol. 18, N 9. DOI: 10.1101/2021.06.28.21259452
14. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers // *JAMA.* 2021. Vol. 325, N 19 P. 2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612
15. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study // *Lancet.* 2021. Vol. 398, N 10302. P. 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
16. Davis H. E., Assaf G. S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine.* 2021. Vol. 38. Art. 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
17. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) // *JAMA Cardiol.* 2020. Vol. 5, N 11. P. 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
18. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nat. Med.* 2022. Vol. 28, N 3. P. 583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3
19. Chung M. K., Zidar D. A., Bristow M. R. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from bench to bedside // *Circ. Res.* 2021. Vol. 128, N 8. P. 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
20. Delorey T. M., Ziegler C. G. K., Heimberg G. et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets // *Nature.* 2021. Vol. 595, N 7865. P. 107–113. DOI: 10.1038/s41586-021-03570-8
21. Gluckman T. J., Bhave N. M., Allen L. A. et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2022. Vol. 79, N 17. P. 1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
22. Vecchi H. T., Maia L. R., Alves M. D. M. Late acute pulmonary embolism after mild coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case series // *Rev. Inst. Med. Trop. Sao Paulo.* 2020. Vol. 62. P. e63. DOI: 10.1590/S1678-9946202062063
23. Rezel-Potts E., Douiri Ab., Sun X. et al. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK // *PLoS Med.* 2022. Vol. 19, N 7. Art. e1004052. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004052
24. Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges // *Heart Fail. Rev.* 2022. Vol. 27, N 1. P. 251–261. DOI: 10.1007/s10741-021-10087-9
25. Rajpal S., Tong M. S., Borchers J. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection // *JAMA Cardiol.* 2021. Vol. 6, N 1. P. 116–118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916
26. Proal A. D., VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Front. Microbiol.* 2021. Vol. 12. Art. 698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169
11. Xu J., Xu X., Jiang L. et al. SARS-CoV-2 induces transcriptional signatures in human lung epithelial cells that promote lung fibrosis. *Respir Res.* 2020; 21 (1): 182. DOI: 10.1186/s12931-020-01445-6
12. Wells A. U., Devaraj A., Desai S. R. Interstitial lung disease after COVID-19 infection: a catalog of uncertainties. *Radiology.* 2021; 299 (1): E216–E218. DOI: 10.1148/radiol.2021204482
13. Whitaker M., Elliott J., Chadeau-Hyam M. et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection in a random community sample of 508,707 people. *medRxiv.* 2021; 18 (9). DOI: 10.1101/2021.06.28.21259452
14. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. et al. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA.* 2021; 325 (19): 2015–2016. DOI: 10.1001/jama.2021.5612
15. Huang L., Yao Q., Gu X. et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
16. Davis H. E., Assaf G. S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine.* 2021; 38: 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
17. Puntmann V. O., Carerj M. L., Wieters I. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020; 5 (11): 1265–1273. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
18. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022; 28 (3): 583–590. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3
19. Chung M. K., Zidar D. A., Bristow M. R. et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from bench to bedside. *Circ Res.* 2021; 128 (8): 1214–1236. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.317997
20. Delorey T. M., Ziegler C. G. K., Heimberg G. et al. COVID-19 tissue atlases reveal SARS-CoV-2 pathology and cellular targets. *Nature.* 2021; 595 (7865): 107–113. DOI: 10.1038/s41586-021-03570-8
21. Gluckman T. J., Bhave N. M., Allen L. A. et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: myocarditis and other myocardial involvement, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection, and return to play: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022; 79 (17): 1717–1756. DOI: 10.1016/j.jacc.2022.02.003
22. Vecchi H. T., Maia L. R., Alves M. D. M. Late acute pulmonary embolism after mild coronavirus disease 2019 (COVID-19): a case series. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2020; 62: e63. DOI: 10.1590/S1678-9946202062063
23. Rezel-Potts E., Douiri Ab., Sun X. et al. Cardiometabolic outcomes up to 12 months after COVID-19 infection. A matched cohort study in the UK. *PLoS Med.* 2022; 19 (7) :e1004052. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004052
24. Castiello T., Georgiopoulos G., Finocchiaro G. et al. COVID-19 and myocarditis: a systematic review and overview of current challenges. *Heart Fail Rev.* 2022; 27 (1): 251–261. DOI: 10.1007/s10741-021-10087-9
25. Rajpal S., Tong M. S., Borchers J. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection. *JAMA Cardiol.* 2021; 6 (1): 116–118. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.4916
26. Proal A. D., VanElzakker M. B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms. *Front Microbiol.* 2021; 12: 698169. DOI: 10.3389/fmicb.2021.698169

27. Johansson M., Stahlberg M., Runold M. et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience // *J. Am. Coll. Cardiol. Case Rep. JACC Case Rep.* 2021. Vol. 3, N 4. P. 573–580. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009
28. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome // *Am. J. Med.* 2021. Vol. 134, N 12. P. 1451–1456. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004
29. Novitskaya T., Shapkina V., Fedotkina T., Churilov L. Pathomorphological changes of vasa vasorum, adventitial cells cooperation in large arteries and their role in atherogenesis. In: 14th International Congress on Autoimmunity : Abstract E-Book, Ljubljana, Slovenia, 17–20 May 2024. Ljubljana: Kenes Group, 2024. P. EV121 / #581. EDN: UUGMZN
30. Aparisi A., Ybarra-Falcon C., Garcia-Gomez M. et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: insights from a prospective evaluation // *J. Clin. Med.* 2021. Vol. 10, N 12. P. 2591. DOI: 10.3390/jcm10122591
31. Mancini D. M., Brunjes D. L., Lala A. et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2021. Vol. 9, N 12. P. 927–937. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
32. Rinaldo R. F., Mondoni M., Parazzini E. M. et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors // *Eur. Respir. J.* 2021. Vol. 58, N 2. Art. 2100870. DOI: 10.1183/13993003.00870-2021
33. Blomberg B., Mohn K. G., Brokstad K. A. et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients // *Nat. Med.* 2021. Vol. 27, N 9. P. 1607–1613. DOI: 10.1038/s41591-021-01433-3
34. Raj S. R., Arnold A. C., Barboi A. et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement // *Clin. Auton. Res.* 2021. Vol. 31, N 3. P. 365–368. DOI: 10.1007/s10286-021-00798-2
35. Espejo C., Mejia-Renteria H., Travieso A. et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome // *Eur. Heart J.* 2021. Vol. 42, (Suppl. 1). P. ehab724–1078. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078
36. Mahmoud Z., East L., Gleva M. et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 // *Int. J. Cardiol.* 2022. Vol. 366. P. 35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018.
37. Peluso M. J., Lu S., Tang A. F. et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection // *J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 224, N 11. P. 1839–1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490
38. Wang E. Y., Mao T., Klein J. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature.* 2021. Vol. 595, N 7866. P. 283–288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y
39. Visvabharathy L., Hanson B., Orban Z. et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination // *medRxiv.* 2021. 2021.08.08.21261763. Preprint. DOI: 10.1101/2021.08.08.21261763
40. Gold J. E., Okyay R. A., Licht W. E., Hurley D. J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation // *Pathogens.* 2021. Vol. 10, N 6. P. 763. DOI: 10.3390/pathogens10060763
41. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J. et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study // *Front. Cardiovasc. Med.* 2021. Vol. 8. Art. 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758
42. Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and
27. Johansson M., Stahlberg M., Runold M. et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *J Am Coll Cardiol Case Rep. JACC Case Rep.* 2021; 3 (4): 573–580. DOI: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009
28. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: a distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med.* 2021; 134 (12): 1451–1456. DOI: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004
29. Novitskaya T., Shapkina V., Fedotkina T., Churilov L. Pathomorphological changes of vasa vasorum, adventitial cells cooperation in large arteries and their role in atherogenesis. In: 14th International Congress on Autoimmunity : Abstract E-Book, Ljubljana, Slovenia, 17–20 May 2024. Ljubljana: Kenes Group; 2024. P. EV121 / #581. EDN: UUGMZN
30. Aparisi A., Ybarra-Falcon C., Garcia-Gomez M. et al. Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: insights from a prospective evaluation. *J Clin Med.* 2021; 10 (12): 2591. DOI: 10.3390/jcm10122591
31. Mancini D. M., Brunjes D. L., Lala A. et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease. *J Am Coll Cardiol.* 2021; 9 (12): 927–937. DOI: 10.1016/j.jchf.2021.10.002
32. Rinaldo R. F., Mondoni M., Parazzini E. M. et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J.* 2021; 58 (2): 2100870. DOI: 10.1183/13993003.00870-2021
33. Blomberg B., Mohn K. G., Brokstad K. A. et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med.* 2021; 27 (9): 1607–1613. DOI: 10.1038/s41591-021-01433-3
34. Raj S. R., Arnold A. C., Barboi A. et al. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American Autonomic Society statement. *Clin Auton Res.* 2021; 31 (3): 365–368. DOI: 10.1007/s10286-021-00798-2
35. Espejo C., Mejia-Renteria H., Travieso A. et al. Myocardial ischaemia of non-obstructive origin as a cause of new onset anginal chest pain in the long COVID syndrome. *Eur Heart J.* 2021; 42 (Suppl 1): ehab724–1078. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab724.1078
36. Mahmoud Z., East L., Gleva M. et al. Cardiovascular symptom phenotypes of post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *Int J Cardiol.* 2022; 366: 35–41. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.018.
37. Peluso M. J., Lu S., Tang A. F. et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 infection. *J Infect Dis.* 2021; 224 (11): 1839–1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490
38. Wang E. Y., Mao T., Klein J. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature.* 2021; 595 (7866): 283–288. DOI: 10.1038/s41586-021-03631-y
39. Visvabharathy L., Hanson B., Orban Z. et al. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv.* 2021; 2021.08.08.21261763. Preprint. DOI: 10.1101/2021.08.08.21261763
40. Gold J. E., Okyay R. A., Licht W. E., Hurley D. J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein-Barr virus reactivation. *Pathogens.* 2021; 10 (6): 763. DOI: 10.3390/pathogens10060763
41. Charfeddine S., Ibn Hadj Amor H., Jdidi J. et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV Study. *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 745758. DOI: 10.3389/fcvm.2021.745758
42. Baratto C., Caravita S., Faini A. et al. Impact of COVID-19 on exercise pathophysiology: a combined cardiopulmonary and

- echocardiographic exercise study // *J. Appl. Physiol.* 202. Vol. 130, N 5. P. 1470–1478. DOI: 10.1152/japplphysiol.00710.2020
43. Clavario P., De Marzo V., Lotti R. et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up // *Int. J. Cardiol.* 2021. Vol. 340. P. 113–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
  44. Sukocheva O. A., Maksoud R., Beeraka N. M. et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // *J. Adv. Res.* 2022. Vol. 40. P. 179–196. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.013
  45. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies // *Clin. Med. (Lond.)*. 2021. Vol. 21, N 1. P. e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
  46. Sollini M., Ciccarelli M., Cecconi M. et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [(18)F]FDG-PET/CT study // *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 2021. Vol. 48, N 5. P. 1460–1466. DOI: 10.1007/s00259-020-05084-3
  47. Wang S. Y., Adejumo P., See C. et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // *Am. Heart J. Plus.* 2022. Vol. 18. Art. 100176. DOI: 10.1016/j.ahjo.2022.100176
  48. Frontera J. A., Simon N. M. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19 // *JAMA Psychiatry.* 2022. Vol. 79, N 8. P. 811–817. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616
  49. Oran D. P., Topol E. J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic // *Ann. Intern. Med.* 2021. Vol. 174, N 9. P. 1344–1345. DOI:10.7326/L21-0491
  50. Frontera J. A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City // *Neurology.* 2021. Vol. 96, N 4. P. e575–e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979
  51. Misra S., Kolappa K., Prasad M. et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Neurology.* 2021. Vol. 97, N 23. P. e2269–e2281. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012930
  52. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2021. Vol. 1486, N 1. P. 90–111. DOI:10.1111/nyas.14506
  53. Krishnamoorthy Y., Nagarajan R., Saya G. K., Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis // *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 293. Art. 113382. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113382
  54. Taquet M., Luciano S., Geddes J. R. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 2. P. 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
  55. Taquet M., Geddes J. R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 5. P. 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
  56. Vai B., Mazza M. G., Delli Colli C. et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, N 9. P. 797–812. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
  57. Frontera J. A., Yang D., Lewis A. et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications // *J. Neurol. Sci.* 2021. Vol. 426. Art. 117486. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117486
  - echocardiographic exercise study. *J Appl Physiol.* 2021; 130 (5): 1470–1478. DOI: 10.1152/japplphysiol.00710.2020
  43. Clavario P., De Marzo V., Lotti R. et al. Cardiopulmonary exercise testing in COVID-19 patients at 3 months follow-up. *Int J Cardiol.* 2021; 340: 113–118. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.07.033
  44. Sukocheva O. A., Maksoud R., Beeraka N. M. et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome. *J Adv Res.* 2022; 40: 179–196. DOI: 10.1016/j.jare.2021.11.013
  45. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021; 21 (1): e63–e67. DOI: 10.7861/clinmed.2020-0896
  46. Sollini M., Ciccarelli M., Cecconi M. et al. Vasculitis changes in COVID-19 survivors with persistent symptoms: an [(18)F] FDG-PET/CT study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021; 48 (5): 1460–1466. DOI: 10.1007/s00259-020-05084-3
  47. Wang S. Y., Adejumo P., See C. et al. Characteristics of patients referred to a cardiovascular disease clinic for post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Am Heart J Plus.* 2022; 18: 100176. DOI: 10.1016/j.ahjo.2022.100176
  48. Frontera J. A., Simon N. M. Bridging knowledge gaps in the diagnosis and management of neuropsychiatric sequelae of COVID-19. *JAMA Psychiatry.* 2022; 79 (8): 811–817. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2022.1616
  49. Oran D. P., Topol E. J. The proportion of SARS-CoV-2 infections that are asymptomatic. *Ann Intern Med.* 2021; 174 (9): 1344–1345. DOI:10.7326/L21-0491
  50. Frontera J. A., Sabadia S., Lalchan R. et al. A prospective study of neurologic disorders in hospitalized patients with COVID-19 in New York City. *Neurology.* 2021; 96 (4): e575–e586. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010979
  51. Misra S., Kolappa K., Prasad M. et al. Frequency of neurologic manifestations in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2021; 97 (23): e2269–e2281. DOI: 10.1212/WNL.0000000000012930
  52. Deng J., Zhou F., Hou W. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2021; 1486 (1): 90–111. DOI:10.1111/nyas.14506
  53. Krishnamoorthy Y., Nagarajan R., Saya G. K., Menon V. Prevalence of psychological morbidities among general population, healthcare workers and COVID-19 patients amidst the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res.* 2020; 293: 113382. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113382
  54. Taquet M., Luciano S., Geddes J. R. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (2): 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4
  55. Taquet M., Geddes J. R., Husain M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (5): 416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5
  56. Vai B., Mazza M. G., Delli Colli C. et al. Mental disorders and risk of COVID-19-related mortality, hospitalisation, and intensive care unit admission: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Psychiatry.* 2021; 8 (9): 797–812. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00232-7
  57. Frontera J. A., Yang D., Lewis A. et al. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci.* 2021; 426: 117486. DOI: 10.1016/j.jns.2021.117486

58. Frontera J. A., Boutajangout A., Masurkar A. V. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia // *Alzheimers Dement.* 2022. Vol. 18, N 5. P. 899–910. DOI: 10.1002/alz.12556
59. Mazza M. G., Palladini M., De Lorenzo R. et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav Immun.* 2021. Vol. 94. P. 138–147. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
60. Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: cohort study // *BMJ.* 2022. Vol. 376. Art. e068993. DOI: 10.1136/bmj-2021-068993
61. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic // *Lancet.* 2021. Vol. 398, N 10312. P. 1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
62. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients // *Lancet Psychiatry.* 2022. Vol. 9, N 10. P. 815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
63. Ray S. T. J., Abdel-Mannan O., Sa M. et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study // *Lancet Child Adolesc Health.* 2021. Vol. 5, N 9. P. 631–641. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0
64. Balcom E. F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease // *Brain.* 2021. Vol. 144, N 12. P. 3576–3588. DOI: 10.1093/brain/awab302
65. Hingorani K. S., Bhadola S., Cervantes-Arslanian A. M. COVID-19 and the brain // *Trends Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 32, N 6. P. 323–330. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.04.004
66. Hugon J., Msika E. F., Queneau M. et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex // *J. Neurol.* 2022. Vol. 269, N 1. P. 44–46. DOI: 10.1007/s00415-021-10655-x
67. Tenforde M., Kim S. S., Lindsell C. J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States // *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020. Vol. 69, N 30. P. 993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
68. Lauria A., Carfi A., Benvenuto F. et al. Neuropsychological measures of Long COVID-19 fog in older subjects // *Clin. Geriatr. Med.* 2022. Vol. 38, N 3. P. 593–603. DOI: 10.1016/j.cger.2022.05.003
69. Amalakanti S., Arepalli K. V. R., Jillella J. P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects // *VirusDisease.* 2021. Vol. 32, N 1. P. 146–149. DOI: 10.1007/s13337-021-00663-w
70. Liu Y. H., Chen Y., Wang Q. H. et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: a longitudinal cohort study // *JAMA Neurol.* 2022. Vol. 79, N 5. P. 509–517. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
71. Taquet M., Dercon Q., Luciano S. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19 // *PLoS Med.* 2021. Vol. 18, N 9. Art. e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773
72. 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. Vol. 27, N 1. P. 89–95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023
58. Frontera J. A., Boutajangout A., Masurkar A. V. et al. Comparison of serum neurodegenerative biomarkers among hospitalized COVID-19 patients versus non-COVID subjects with normal cognition, mild cognitive impairment, or Alzheimer's dementia. *Alzheimers Dement.* 2022; 18 (5): 899–910. DOI: 10.1002/alz.12556
59. Mazza M. G., Palladini M., De Lorenzo R. et al; COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun.* 2021; 94 :138–147. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.02.021
60. Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: cohort study. *BMJ.* 2022; 376: e068993. DOI: 10.1136/bmj-2021-068993
61. COVID-19 Mental Disorders Collaborators. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *Lancet.* 2021; 398 (10312): 1700–1712. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
62. Taquet M., Sillett R., Zhu L. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients. *Lancet Psychiatry.* 2022; 9 (10): 815–827. DOI: 10.1016/S2215-0366(22)00260-7
63. Ray S. T. J., Abdel-Mannan O., Sa M. et al. Neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection in hospitalised children and adolescents in the UK: a prospective national cohort study. *Lancet Child Adolesc Health.* 2021; 5 (9): 631–641. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00193-0
64. Balcom E. F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain.* 2021; 144 (12): 3576–3588. DOI: 10.1093/brain/awab302
65. Hingorani K. S., Bhadola S., Cervantes-Arslanian A. M. COVID-19 and the brain. *Trends Cardiovasc Med.* 2022; 32 (6): 323–330. DOI: 10.1016/j.tcm.2022.04.004
66. Hugon J., Msika E. F., Queneau M. et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *J Neurol.* 2022; 269 (1): 44–46. DOI: 10.1007/s00415-021-10655-x
67. Tenforde M., Kim S. S., Lindsell C. J. et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network — United States. *Morb Mortal Wkly Rep.* 2020; 69 (30): 993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
68. Lauria A., Carfi A., Benvenuto F. et al. Neuropsychological measures of Long COVID-19 fog in older subjects. *Clin Geriatr Med.* 2022; 38 (3): 593–603. DOI: 10.1016/j.cger.2022.05.003
69. Amalakanti S., Arepalli K. V. R., Jillella J. P. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects. *VirusDisease.* 2021; 32 (1): 146–149. DOI: 10.1007/s13337-021-00663-w
70. Liu Y. H., Chen Y., Wang Q. H. et al. One-year trajectory of cognitive changes in older survivors of COVID-19 in Wuhan, China: a longitudinal cohort study. *JAMA Neurol.* 2022; 79 (5): 509–517. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.0461
71. Taquet M., Dercon Q., Luciano S. et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021; 18 (9): e1003773. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773
72. 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; 27 (1): 89–95. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.023

73. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat. Neurosci.* 2021. Vol. 24, N 2. P. 168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5
74. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 – the story so far // *Nat. Rev. Neurol.* 2021. Vol. 17, N 2. P. 65–66. DOI: 10.1038/s41582-020-00453-w
75. Frontera J. A., Lewis A., Melmed K. et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States // *Front. Aging Neurosci.* 2021. Vol. 13. Art. 690383. DOI: 10.3389/fnagi.2021.690383
76. Lee M., Perl D. P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19 // *N. Engl. J. Med.* 2021. Vol. 384, N 5. P. 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
77. Yang C., Zhao H., Tebbutt S. J. A glimpse into long COVID and symptoms // *Lancet Respir. Med.* 2022. Vol. 10, N 9. P. e81. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X
78. Baker A. M. E., Maffitt N. J., Vecchio A. D. et al. Neural dysregulation in postcovid fatigue // *medRxiv.* 2022. Preprint. DOI: 10.1101/2022.02.18.22271040
79. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin // *Cardiovasc. Diabetol.* 2021. Vol. 20, N 1. P. 172. DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7
80. Su Y., Yuan D., Chen D. G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae // *Cell.* 2022. Vol. 185, N 5. P. 881–895.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014
81. Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients — an MRI-based 3-month follow-up study // *EclinicalMedicine.* 2020. Vol. 25. Art. 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
82. Ferini-Strambi L., Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? // *J. Neurol.* 2021. Vol. 268, N 2. P. 409–419. DOI: 10.1007/s00415-020-10070-8
83. Oaklander A. L., Mills A. J., Kelley M. et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2022. Vol. 9, N 3. Art. e1146. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146
84. Bocci T., Campiglio L., Zardoni M. et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series // *Neurol. Sci.* 2021. Vol. 42, N 12. P. 4893–4898. DOI: 10.1007/s10072-021-05471-0
85. Song E., Bartley C. M., Chow R. D. et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms // *Cell. Rep. Med.* 2021. Vol. 2, N 5. Art. 100288. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
86. Estiri H., Strasser Z. H., Brat G. A. et al. Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID // *BMC Med.* 2021. Vol. 19, N 1. P. 249. DOI: 10.1186/s12916-021-02115-0
87. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID // *Nat. Immunol.* 2022. Vol. 23, N 2. P. 194–202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y
88. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, N 11. P. e2136510–e2136510. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510
89. González-Hermosillo J. A., Martínez-López J. P., Carrillo-Lampón S. A. et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, N 6. P. 760. DOI: 10.3390/brainsci11060760
90. Jason L. A., Islam M. F., Conroy K. et al. COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS. Fatigue // *Biomed Health Behav.* 2021. Vol. 9, N 2. P. 59–68. DOI: 10.1080/21641846.2021.1922140
73. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C. et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021; 24 (2): 168–175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5
74. Solomon T. Neurological infection with SARS-CoV-2 – the story so far. *Nat. Rev. Neurol.* 2021; 17 (2): 65–66. DOI: 10.1038/s41582-020-00453-w
75. Frontera J. A., Lewis A., Melmed K. et al. Prevalence and predictors of prolonged cognitive and psychological symptoms following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021; 13: 690383. DOI: 10.3389/fnagi.2021.690383
76. Lee M., Perl D. P., Nair G. et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19. *N. Engl. J. Med.* 2021; 384 (5): 481–483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
77. Yang C., Zhao H., Tebbutt S. J. A glimpse into long COVID and symptoms. *Lancet Respir Med.* 2022; 10 (9): e81. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00217-X
78. Baker A. M. E., Maffitt N. J., Vecchio A. D. et al. Neural dysregulation in postcovid fatigue. *medRxiv.* 2022. Preprint. DOI: 10.1101/2022.02.18.22271040
79. Pretorius E., Vlok M., Venter C. et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021; 20 (1): 172. DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7
80. Su Y., Yuan D., Chen D. G. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022; 185 (5): 881–895.e20. DOI: 10.1016/j.cell.2022.01.014
81. Lu Y., Li X., Geng D. et al. Cerebral micro-structural changes in COVID-19 patients — an MRI-based 3-month follow-up study. *EclinicalMedicine.* 2020; 25: 100484. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100484
82. Ferini-Strambi L., Salsone M. COVID-19 and neurological disorders: are neurodegenerative or neuroimmunological diseases more vulnerable? *J Neurol.* 2021;268(2):409–419. DOI: 10.1007/s00415-020-10070-8
83. Oaklander A. L., Mills A. J., Kelley M. et al. Peripheral neuropathy evaluations of patients with prolonged long COVID. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022; 9 (3): e1146. DOI: 10.1212/NXI.0000000000001146
84. Bocci T., Campiglio L., Zardoni M. et al. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series. *Neurol Sci.* 2021; 42 (12): 4893–4898. DOI: 10.1007/s10072-021-05471-0
85. Song E., Bartley C. M., Chow R. D. et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* 2021; 2 (5): 100288. DOI: 10.1016/j.xcrm.2021.100288
86. Estiri H., Strasser Z. H., Brat G. A. et al. Evolving phenotypes of non-hospitalized patients that indicate long COVID. *BMC Med.* 2021; 19 (1): 249. DOI: 10.1186/s12916-021-02115-0
87. Mehandru S., Merad M. Pathological sequelae of long-haul COVID. *Nat Immunol.* 2022; 23 (2): 194–202. DOI: 10.1038/s41590-021-01104-y
88. Hoertel N. Do the selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants fluoxetine and fluvoxamine reduce mortality among patients with COVID-19? *JAMA Netw Open.* 2021; 4 (11): e2136510–e2136510. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.36510
89. González-Hermosillo J. A., Martínez-López J. P., Carrillo-Lampón S. A. et al. Post-acute COVID-19 symptoms, a potential link with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a 6-month survey in a Mexican cohort. *Brain Sci.* 2021; 11 (6): 760. DOI: 10.3390/brainsci11060760
90. Jason L. A., Islam M. F., Conroy K. et al. COVID-19 symptoms over time: comparing long-haulers to ME/CFS. Fatigue. *Biomed Health Behav.* 2021; 9 (2): 59–68. DOI: 10.1080/21641846.2021.1922140

91. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? // *Med. Hypotheses*. 2021. Vol. 146. Art. 110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469
92. Yang C. P., Chang C. M., Yang C. C. et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19 // *Brain Behav Immun*. 2022. Vol. 103. P. 19–27. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.001
93. Visser D., Golla S. S. V., Verfaillie S. C. J. et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET // *medRxiv*. June 4, 2022. Preprint. DOI: 10.1101/2022.06.02.22275916
94. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank // *Nature*. 2022. Vol. 604, N 7907. P. 697–707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5
95. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19 // *Nat. Med*. 2022. Vol. 28, N 7. P. 1461–1467. DOI: 10.1038/s41591-022-01840-0
96. Gavrilova N. Y., Normatov M. G., Soprun L. A. et al. Autoantigens of Small Nerve Fibers and Human Coronavirus Antigens: Is There a Possibility for Molecular Mimicry? // *Curr. Microbiol*. 2024. Vol. 81, N 11. P. 366. DOI: 10.1007/s00284-024-03885-5
97. Copur S., Berkkan M., Basile C. et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? // *J. Nephrol*. 2022. Vol. 35, N 3. P. 795–805. DOI: 10.1007/s40620-022-01296-y
98. Yende S., Chirag P. R. Long COVID and kidney disease // *Nat. Rev. Nephrol*. 2021. Vol. 17, N 12. P. 792–793. DOI: 10.1038/s41581-021-00487-3.
99. Chan L., Chaudhary K., Saha A. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19 // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021. Vol. 32, N 1. P. 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615.
100. Huang Q., Wu X., Zheng X. et al. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19 // *Pharmacol. Res*. 2020. Vol. 159. Art. 105051. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105051
101. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med*. 2021. Vol. 27, N 4. P. 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
102. Bowe B., Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID // *J. Am. Soc. Nephrol*. 2021. Vol. 32, N 11. P. 2851–2862. DOI: 10.1681/ASN.2021060734
103. Chiang K. C., Imig J. D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: a potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2022. Vol. 31, N 1. P. 36–46. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000750
104. Leviner S. Recognizing the clinical sequelae of COVID-19 in adults: COVID-19 long-haulers // *J. Nurse Pract*. 2021. Vol. 17, N 8. P. 946–949. DOI: 10.1016/j.nurpra.2021.05.003
105. Phetsouphanh C., Darley D. R., Wilson D. B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat. Immunol*. 2022. Vol. 23, N 2. P. 210–216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
106. Blomberg B., Cox R. J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention // *Cell. Rep. Med*. 2022. Vol. 3, N 3. Art. 100552. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100552
107. Kappelmann N., Dantzer R., Khandaker G. M. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19 // *Psychoneuroendocrinology*. 2021. Vol. 131. Art. 105295. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295
108. Ghazavi A., Ganji A., Keshavarzian N. et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19 // *Cytokine*. 2021. Vol. 137. P. 155323. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155323
91. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med Hypotheses*. 2021; 146: 110469. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110469
92. Yang C. P., Chang C. M., Yang C. C. et al. Long COVID and long chain fatty acids (LCFAs): Psychoneuroimmunity implication of omega-3 LCFAs in delayed consequences of COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2022; 103: 19–27. DOI: 10.1016/j.bbi.2022.04.001
93. Visser D., Golla S. S. V., Verfaillie S. C. J. et al. Long COVID is associated with extensive in-vivo neuroinflammation on [18F]DPA-714 PET. *medRxiv*. June 4, 2022. Preprint. DOI: 10.1101/2022.06.02.22275916
94. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F. et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 202; 604 (7907): 697–707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5
95. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long Covid after Breakthrough COVID-19: the post-acute sequelae of breakthrough COVID-19. *Nat Med*. 2022; 28 (7): 1461–1467. DOI: 10.1038/s41591-022-01840-0
96. Gavrilova N. Y., Normatov M. G., Soprun L. A. et al. Autoantigens of Small Nerve Fibers and Human Coronavirus Antigens: Is There a Possibility for Molecular Mimicry? *Curr Microbiol*. 2024; 81 (11): 366. DOI: 10.1007/s00284-024-03885-5
97. Copur S., Berkkan M., Basile C. et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol*. 2022; 35 (3): 795–805. DOI: 10.1007/s40620-022-01296-y
98. Yende S., Chirag P. R. Long COVID and kidney disease. *Nat Rev Nephrol*. 2021; 17 (12): 792–793. DOI: 10.1038/s41581-021-00487-3.
99. Chan L., Chaudhary K., Saha A. et al. AKI in hospitalized patients with COVID-19. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (1): 151–160. DOI: 10.1681/ASN.2020050615.
100. Huang Q., Wu X., Zheng X. et al. Targeting inflammation and cytokine storm in COVID-19. *Pharmacol Res*. 2020; 159: 105051. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105051
101. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021; 27 (4): 601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
102. Bowe B., Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Kidney outcomes in long COVID. *J Am Soc Nephrol*. 2021; 32 (11): 2851–2862. DOI: 10.1681/ASN.2021060734
103. Chiang K. C., Imig J. D., Kalantar-Zadeh K., Gupta A. Kidney in the net of acute and long-haul coronavirus disease 2019: a potential role for lipid mediators in causing renal injury and fibrosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2022; 31 (1): 36–46. DOI: 10.1097/MNH.0000000000000750
104. Leviner S. Recognizing the clinical sequelae of COVID-19 in adults: COVID-19 long-haulers. *J Nurse Pract*. 2021; 17 (8): 946–949. DOI: 10.1016/j.nurpra.2021.05.003
105. Phetsouphanh C., Darley D. R., Wilson D. B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022; 23 (2): 210–216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
106. Blomberg B., Cox R. J., Langeland N. Long COVID: A growing problem in need of intervention. *Cell Rep Med*. 2022; 3 (3): 100552. DOI: 10.1016/j.xcrm.2022.100552
107. Kappelmann N., Dantzer R., Khandaker G. M. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID-19. *Psychoneuroendocrinology*. 2021; 131: 105295. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295
108. Ghazavi A., Ganji A., Keshavarzian N. et al. Cytokine profile and disease severity in patients with COVID-19. *Cytokine*. 2021; 137: 155323. DOI: 10.1016/j.cyto.2020.155323

109. Sadeghi A., Tahmasebi S., Mahmood A. et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls // *J. Cell. Physiol.* 2021. Vol. 236, N 4. P. 2829–2839. DOI: 10.1002/jcp.30047
110. Avolio E., Carrabba M., Milligan R. et al. The SARS-CoV-2 spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease // *Clin. Sci.* 2021. Vol. 135, N 24. P. 2667–2689. DOI: 10.1042/CS20210735
111. Lei Y., Zhang J., Schiavon C. R. et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2 // *Circ. Res.* 2021. Vol. 128, N 9. P. 1323–1326. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
112. DeOre B. J., Tran K. A., Andrews A. M. et al. SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation // *J. Neuroimmune. Pharmacol.* 2021. Vol. 16, N 4. P. 722–728. DOI: 10.1007/s11481-021-10029-0
113. Liotti F. M., Menchinelli G., Marchetti S. et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results // *JAMA Intern. Med.* 2021. Vol. 181, N 5. P. 702–704. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7570
114. Vibholm L. K., Nielsen S. S., Pahuš M. H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses // *EBioMedicine.* 2021. Vol. 64. P. 103230. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
115. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J. C. C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 // *Nature.* 2021. Vol. 591, N 7851. P. 639–644. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
116. De Melo G. D., Lazarini F., Levallois S. et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system // *bioRxiv.* 2020. Preprint. DOI: 10.1101/2020.11.18.388819
117. Kemp S. A., Collier D. A., Datir R. P. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection // *Nature.* 2021. Vol. 592, N 7853. P. 277–282. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
118. Choi B., Choudhary M. C., Regan J. et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 383, N 23. P. 2291–2293. DOI: 10.1056/NEJMc2031364
119. Clark S. A., Clark L. E., Pan J. et al. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms // *Cell.* 2021. Vol. 184, N 10. P. 2605–2617. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.027
120. McCallum M., Bassi J., De Marco A. et al. SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429 // *bioRxiv.* 2021; 2021.03.31.437925. Preprint. DOI: 10.1101/2021.03.31.437925
121. Motozono C., Toyoda M., Zahradnik J. et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity // *bioRxiv.* 2021. Preprint. DOI: 10.1101/2021.04.02.438288v1
122. Planas D., Bruel T., Grzelak L. et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies // *Nat Med.* 2021. Vol. 27, N 5. P. 917–924. DOI: 10.1038/s41591-021-01318-5
123. Kumata R., Ito J., Takahashi K. et al. A tissue level atlas of the healthy human virome // *BMC Biol.* 2020. Vol. 18, N 1. P. 55. DOI: 10.1186/s12915-020-00785-5
124. Acharya D., Liu G. Q., Gack M. U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, N 7. P. 397–398. DOI: 10.1038/s41577-020-0346-x
125. Chen T., Song J., Liu H. et al. Positive epstein-barr virus detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients // *Sci. Rep.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 10902. DOI: 10.1038/s41598-021-90351-y
109. Sadeghi A., Tahmasebi S., Mahmood A. et al. Th17 and Treg cells function in SARS-CoV2 patients compared with healthy controls. *J Cell Physiol.* 2021; 236 (4): 2829–2839. DOI: 10.1002/jcp.30047
110. Avolio E., Carrabba M., Milligan R. et al. The SARS-CoV-2 spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. *Clin Sci.* 2021; 135 (24): 2667–2689. DOI: 10.1042/CS20210735
111. Lei Y., Zhang J., Schiavon C. R. et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2. *Circ Res.* 2021; 128 (9): 1323–1326. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.121.318902
112. DeOre B. J., Tran K. A., Andrews A. M. et al. SARS-CoV-2 spike protein disrupts blood–brain barrier integrity via RhoA activation. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2021; 16 (4): 722–728. DOI: 10.1007/s11481-021-10029-0
113. Liotti F. M., Menchinelli G., Marchetti S. et al. Assessment of SARS-CoV-2 RNA test results among patients who recovered from COVID-19 with prior negative results. *JAMA Intern. Med.* 2021; 181 (5): 702–704. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.7570
114. Vibholm L. K., Nielsen S. S., Pahuš M. H. et al. SARS-CoV-2 persistence is associated with antigen-specific CD8 T-cell responses. *EBioMedicine.* 2021; 64: 103230. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103230
115. Gaebler C., Wang Z., Lorenzi J. C. C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2. *Nature.* 2021; 591 (7851): 639–644. DOI: 10.1038/s41586-021-03207-w
116. De Melo G. D., Lazarini F., Levallois S. et al. COVID-19-associated olfactory dysfunction reveals SARS-CoV-2 neuroinvasion and persistence in the olfactory system. *bioRxiv.* 2020. Preprint. DOI: 10.1101/2020.11.18.388819
117. Kemp S. A., Collier D. A., Datir R. P. et al. SARS-CoV-2 evolution during treatment of chronic infection. *Nature.* 2021; 592 (7853): 277–282. DOI: 10.1038/s41586-021-03291-y
118. Choi B., Choudhary M. C., Regan J. et al. Persistence and Evolution of SARS-CoV-2 in an immunocompromised host. *N Engl J Med.* 2020; 383 (23): 2291–2293. DOI: 10.1056/NEJMc2031364
119. Clark S. A., Clark L. E., Pan J. et al. SARS-CoV-2 evolution in an immunocompromised host reveals shared neutralization escape mechanisms. *Cell.* 2021; 184 (10): 2605–2617. DOI: 10.1016/j.cell.2021.03.027
120. McCallum M., Bassi J., De Marco A. et al. SARS-CoV-2 immune evasion by variant B.1.427/B.1.429. *bioRxiv.* 2021; 2021.03.31.437925. Preprint. DOI: 10.1101/2021.03.31.437925
121. Motozono C., Toyoda M., Zahradnik J. et al. An emerging SARS-CoV-2 mutant evading cellular immunity and increasing viral infectivity. *bioRxiv.* 2021. Preprint. DOI: 10.1101/2021.04.02.438288v1
122. Planas D., Bruel T., Grzelak L. et al. Sensitivity of infectious SARS-CoV-2 B.1.1.7 and B.1.351 variants to neutralizing antibodies. *Nat Med.* 2021; 27 (5): 917–924. DOI: 10.1038/s41591-021-01318-5
123. Kumata R., Ito J., Takahashi K. et al. A tissue level atlas of the healthy human virome. *BMC Biol.* 2020; 18 (1): 55. DOI: 10.1186/s12915-020-00785-5
124. Acharya D., Liu G. Q., Gack M. U. Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol.* 2020; 20 (7): 397–398. DOI: 10.1038/s41577-020-0346-x
125. Chen T., Song J., Liu H. et al. Positive epstein-barr virus detection in corona virus disease 2019 (COVID-19) patients. *Sci Rep.* 2021; 11 (1): 10902. DOI: 10.1038/s41598-021-90351-y

126. García-Martínez F. J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection // *Med. Clin.* 2020. Vol. 155, N 7. P. 319–320. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.06.010
127. Xu R., Zhou Y., Cai L. et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19 // *Br J Dermatol.* 2020. Vol. 183, N 6. P. 1145–1147. DOI: 10.1111/bjd.19484
128. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A. et al. The mosaic of autoimmunity — Finally discussing in person. The 13th international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens // *Autoimmun. Rev.* 2022. Vol. 21, N 10. P. 103166. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103166
129. Mobasheri L., Nasirpour M. H., Masoumi E. et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases // *Cytokine.* 2022. Vol. 154. Art. 155873. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155873
130. Cabral-Marques O., Halpert G., Schimke L. F. et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity // *Nat. Commun.* 2022. Vol. 13, N 1. P. 1220. DOI: 10.1038/s41467-022-28905-5
131. Bastard P., Gervais A., Le Voyer T. et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths // *Sci. Immunol.* 2021. Vol. 6, N 62. Art. eabl4340. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4340
132. Arthur J. M., Forrest J. C., Boehme K. W. et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection // *PLoS One.* 2021. Vol. 16, N 9. Art. e0257016. DOI: 10.1371/journal.pone.0257016
133. Ueland T., Holter J. C., Holten A. R. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure: MMP-9 and respiratory failure in COVID-19 // *J. Infect.* 2020. Vol. 81, N 3. P. e41–e43. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
134. 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. Vol. 4. Art. 100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
135. Franke C., Ferse C., Kreye J. et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms // *Brain Behav. Immun.* 2021. Vol. 93. P. 415–419. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
136. Kreye J., Reincke S. M., Kornau H. C. et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model // *Cell.* 2020. Vol. 183, N 4. P. 1058–1069.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.049
137. Marino Gammazza A., Légaré S., Lo Bosco G. et al. Molecular mimicry in the post-COVID-19 signs and symptoms of neurovegetative disorders? // *Lancet Microbe.* 2021. Vol. 2, N 3. P. e94. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00033-1
138. Klein J., Wood J., Jaycox J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling // *medRxiv.* 2022. 2022.08.09. Art. 22278592. Preprint. DOI: 10.1101/2022.08.09.22278592.
139. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae // *Clin. Infect. Dis.* 2023. Vol. 76, N 3. P. e487–e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722
140. Arostegui D., Castro K., Schwarz S. et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection // *JPGN Reports.* 2022. Vol. 3, N 1. P. e152. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000152
141. Cheung C. C. L., Goh D., Lim X. et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 // *Gut.* 2022. Vol. 71, N 1. P. 226–229. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280
126. García-Martínez F. J., Moreno-Artero E., Jahnke S. SARS-CoV-2 and EBV coinfection. *Med. Clin.* 2020; 155 (7): 319–320. DOI: 10.1016/j.medcle.2020.06.010
127. Xu R., Zhou Y., Cai L. et al. Co-reactivation of the human herpesvirus alpha subfamily (herpes simplex virus-1 and varicella zoster virus) in a critically ill patient with COVID-19. *Br J Dermatol.* 2020; 183 (6): 1145–1147. DOI: 10.1111/bjd.19484
128. Mahroum N., Elsalti A., Alwani A. et al. The mosaic of autoimmunity — Finally discussing in person. The 13th international congress on autoimmunity 2022 (AUTO13) Athens. *Autoimmun. Rev.* 2022; 21 (10): 103166. DOI: 10.1016/j.autrev.2022.103166
129. Mobasheri L., Nasirpour M. H., Masoumi E. et al. SARS-CoV-2 triggering autoimmune diseases. *Cytokine.* 2022; 154: 155873. DOI: 10.1016/j.cyto.2022.155873
130. Cabral-Marques O., Halpert G., Schimke L. F. et al. Autoantibodies targeting GPCRs and RAS-related molecules associate with COVID-19 severity. *Nat Commun.* 2022; 13 (1): 1220. DOI: 10.1038/s41467-022-28905-5
131. Bastard P., Gervais A., Le Voyer T. et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths. *Sci Immunol.* 2021; 6 (62): eabl4340. DOI: 10.1126/sciimmunol.abl4340
132. Arthur J. M., Forrest J. C., Boehme K. W. et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection. *PLoS One.* 2021; 16 (9): e0257016. DOI: 10.1371/journal.pone.0257016
133. Ueland T., Holter J. C., Holten A. R. et al. Distinct and early increase in circulating MMP-9 in COVID-19 patients with respiratory failure: MMP-9 and respiratory failure in COVID-19. *J Infect.* 2020; 81 (3): e41–e43. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.06.061
134. 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; 4: 100100. DOI: 10.1016/j.jtauto.2021.100100
135. Franke C., Ferse C., Kreye J. et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms. *Brain Behav Immun.* 2021; 93: 415–419. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
136. Kreye J., Reincke S. M., Kornau H. C. et al. A therapeutic non-self-reactive SARS-CoV-2 antibody protects from lung pathology in a COVID-19 hamster model. *Cell.* 2020; 183 (4): 1058–1069.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2020.09.049
137. Marino Gammazza A., Légaré S., Lo Bosco G. et al. Molecular mimicry in the post-COVID-19 signs and symptoms of neurovegetative disorders? *Lancet Microbe.* 2021; 2 (3): e94. DOI: 10.1016/S2666-5247(21)00033-1
138. Klein J., Wood J., Jaycox J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. *medRxiv.* 2022; 2022.08.09.22278592. Preprint. DOI: 10.1101/2022.08.09.22278592.
139. Swank Z., Senussi Y., Manickas-Hill Z. et al. Persistent circulating SARS-CoV-2 spike is associated with post-acute COVID-19 sequelae. *Clin Infect Dis.* 2023; 76 (3): e487–e490. DOI: 10.1093/cid/ciac722
140. Arostegui D., Castro K., Schwarz S. et al. Persistent SARS-CoV-2 nucleocapsid protein presence in the intestinal epithelium of a pediatric patient 3 months after acute infection. *JPGN Reports.* 2022; 3 (1): e152. DOI: 10.1097/PG9.0000000000000152
141. Cheung C. C. L., Goh D., Lim X. et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19. *Gut.* 2022; 71 (1): 226–229. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-324280

142. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained postacute infection syndromes // *Nat. Med.* 2022. Vol. 28, N 5. P. 911–923. DOI: 10.1038/s41591-022-01810-6
143. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W. R. et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms // *Viruses*. 2021. Vol. 13, N 4. P. 700. DOI: 10.3390/v13040700
144. Walsh-Messinger J., Manis H., Vrabec A. et al. The kids are not alright: a preliminary report of Post-COVID syndrome in university students // *J. Am. Coll Health*. 2021. Vol. 1–7. DOI: 10.1080/07448481.2021.1927053
145. Hegazy M. A., Lithy R. M., Abdel-Hamid H. M. et al. COVID-19 disease outcomes: does gastrointestinal burden play a role? // *Clin. Exp. Gastroenterol.* 2021. Vol. 14. P. 199–207. DOI: 10.2147/CEG.S297428
146. Groff A., Kavanaugh M., Ramgobin D. et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: a review of what we know // *Ochsner J.* 2021. Vol. 21, N 2. P. 177–180. DOI: 10.31486/toj.20.0086
147. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G. C. Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 // *Gut*. 2021. Vol. 70, N 4. P. 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
148. Sfera A., Osorio C., Zapata Martín Del Campo C. M. et al. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis // *Front. Cell Neurosci.* 2021. Vol. 15. Art. 673217. DOI: 10.3389/fncel.2021.673217
149. Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, pattern and functional outcome of post COVID-19 syndrome in older adults // *Cureus*. 2021. Vol. 13, N 8. Art. e17189. DOI: 10.7759/cureus.17189
150. Tosato M., Carfi A., Martis I. et al. Prevalence and predictors of persistence of COVID-19 symptoms in older adults: a single-center study // *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 2021. Vol. 22, N 9. P. 1840–1844. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.003
151. Rodriguez-Sanchez I., Rodriguez-Mañas L., Laosa O. et al. Long COVID-19: the need for an interdisciplinary approach // *Clin. Geriatr. Med.* 2022. Vol. 38, N 3. P. 533–544. DOI: 10.1016/j.cger.2022.03.005
152. Groff D., Sun A., Ssentongo A. E. et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review // *JAMA Netw Open*. 2021. Vol. 4, N 10. Art. e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
153. Antonelli M., Pujol J. C., Spector T. D. et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2 // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10343. P. 2263–2264. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
154. Twohig K. A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study // *Lancet Infect. Dis.* 2022. Vol. 22, N 1. P. 35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8
155. Nyberg T., Ferguson N. M., Nash S. G. et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study // *Lancet*. 2022. Vol. 399, N 10332. P. 1303–1312. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
156. Khatiwada S., Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications // *Hum. Microb. J.* 2020. Vol. 17. Art. 100073. DOI: 10.1016/j.humic.2020.100073
157. Marouf N., Cai W., Said K. N. et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study // *J. Clin. Periodontol.* 2021. Vol. 48, N 4. P. 483–491. DOI: 10.1111/jcpe.13435
142. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med.* 2022; 28 (5): 911–923. DOI: 10.1038/s41591-022-01810-6
143. Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W. R. et al. Long-COVID and post-COVID health complications: an up-to-date review on clinical conditions and their possible molecular mechanisms. *Viruses*. 2021; 13 (4): 700. DOI: 10.3390/v13040700
144. Walsh-Messinger J., Manis H., Vrabec A. et al. The kids are not alright: a preliminary report of Post-COVID syndrome in university students. *J Am Coll Health*. 2021; 1–7. DOI: 10.1080/07448481.2021.1927053
145. Hegazy M. A., Lithy R. M., Abdel-Hamid H. M. et al. COVID-19 disease outcomes: does gastrointestinal burden play a role? *Clin Exp Gastroenterol*. 2021; 14: 199–207. DOI: 10.2147/CEG.S297428
146. Groff A., Kavanaugh M., Ramgobin D. et al. Gastrointestinal manifestations of COVID-19: a review of what we know. *Ochsner J.* 2021; 21 (2): 177–180. DOI: 10.31486/toj.20.0086
147. Yeoh Y. K., Zuo T., Lui G. C. Y. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19. *Gut*. 2021; 70 (4): 698–706. DOI: 10.1136/gutjnl-2020-323020
148. Sfera A., Osorio C., Zapata Martín Del Campo C. M. et al. Endothelial senescence and chronic fatigue syndrome, a COVID-19 based hypothesis. *Front Cell Neurosci*. 2021; 15: 673217. DOI: 10.3389/fncel.2021.673217
149. Sathyamurthy P., Madhavan S., Pandurangan V. Prevalence, pattern and functional outcome of post COVID-19 syndrome in older adults. *Cureus*. 2021; 13 (8): e17189. DOI: 10.7759/cureus.17189
150. Tosato M., Carfi A., Martis I. et al. Prevalence and predictors of persistence of COVID-19 symptoms in older adults: a single-center study. *J Am Med Dir Assoc*. 2021; 22 (9): 1840–1844. DOI: 10.1016/j.jamda.2021.07.003
151. Rodriguez-Sanchez I., Rodriguez-Mañas L., Laosa O. et al. Long COVID-19: the need for an interdisciplinary approach. *Clin Geriatr Med*. 2022; 38 (3): 533–544. DOI: 10.1016/j.cger.2022.03.005
152. Groff D., Sun A., Ssentongo A. E. et al. Short-term and long-term rates of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection: a systematic review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (10): e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
153. Antonelli M., Pujol J. C., Spector T. D. et al. Risk of long COVID associated with delta versus omicron variants of SARS-CoV-2. *Lancet*. 2022; 399 (10343): 2263–2264. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00941-2
154. Twohig K. A., Nyberg T., Zaidi A. et al. Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) compared with alpha (B.1.1.7) variants of concern: a cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2022; 22 (1): 35–42. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8
155. Nyberg T., Ferguson N. M., Nash S. G. et al. Comparative analysis of the risks of hospitalisation and death associated with SARS-CoV-2 omicron (B.1.1.529) and delta (B.1.617.2) variants in England: a cohort study. *Lancet*. 2022; 399 (10332): 1303–1312. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00462-7
156. Khatiwada S., Subedi A. Lung microbiome and coronavirus disease 2019 (COVID-19): possible link and implications. *Hum Microb J*. 2020; 17: 100073. DOI: 10.1016/j.humic.2020.100073
157. Marouf N., Cai W., Said K. N. et al. Association between periodontitis and severity of COVID-19 infection: a case-control study. *J Clin Periodontol*. 2021; 48 (4): 483–491. DOI: 10.1111/jcpe.13435

158. Shen Z., Xiao Y., Kang L. et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019 // *Clin. Infect. Dis.* 2020. Vol. 71, N 15. P. 713–720. DOI: 10.1093/cid/ciaa203
159. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients With COVID-19 during time of hospitalization // *Gastroenterology*. 2020. Vol. 159, N 3. P. 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
160. Kitsou K., Kotanidou A., Paraskevis D. et al. Upregulation of human endogenous retroviruses in bronchoalveolar lavage fluid of COVID-19 patients // *Microbiol. Spectr.* 2021. Vol. 9, N 2. Art. e0126021. DOI: 10.1128/Spectrum.01260-21
161. Sierpina V. S., Seashore J., Kamprath S. Post-Covid Syndrome. In: Kellerman R. D., Rakel D., eds. *Conn's Current Therapy* 2022. Elsevier Health Sciences, 2021. P. 644–650.
162. Diah W., Chabane M., Tourette C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial // *Trials*. 2021. Vol. 22, N 1. P. 42. DOI: 10.1186/s13063-020-04998-5
163. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19 // *Crit Care*. 2020. Vol. 24, N 1. P. 422. DOI: 10.1186/s13054-020-03120-0
164. Crespi B., Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19 // *Evol. Med. Public Health*. 2021. Vol. 9, N 1. P. 149–156. DOI: 10.1093/emph/eoaa046
165. Thakur P., Shrivastava R., Shrivastava V. K. Oxytocin as a potential adjuvant against COVID-19 infection // *Endocr. Metab. Immune. Disord. Drug. Targets*. 2021. Vol. 21, N 7. P. 1155–1162. DOI: 10.2174/1871530320666200910114259
166. Diep P. T., Chaudry M., Dixon A. et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? a review // *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2022. Vol. 43, N 3. P. 363–371. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0034.
167. Meng Q. T., Song W. Q., Churilov L. P. et al. Psychophysical therapy and underlying neuroendocrine mechanisms for the rehabilitation of long COVID-19 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2023. Vol. 14. P. 1120475. DOI: 10.3389/fendo.2023.1120475
168. Longobardo A., Montanari C., Shulman R. et al. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome // *Br. J. Anaesth.* 2021. Vol. 126, N 1. P. e44–e46. DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.011
169. Wang S. C., Wang Y. F. Cardiovascular protective properties of oxytocin against COVID-19 // *Life Sci.* 2021. Vol. 270. Art. 119130. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119130
170. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19 // *Synth. Syst. Biotech.* 2021. Vol. 6, N 3. P. 135–143. DOI: 10.1016/j.synbio.2021.06.002
171. Everett N. A., Turner A. J., Costa P. A. et al. The vagus nerve mediates the suppressing effects of peripherally administered oxytocin on methamphetamine self-administration and seeking in rats // *Neuropsychopharmacol.* 2021. Vol. 46, N 2. P. 297–304. DOI: 10.1038/s41386-020-0719-7
172. Azabou E., Bao G., Bounab R. et al. Vagus nerve stimulation: a potential adjunct therapy for COVID-19 // *Front. Med.* 2021. Vol. 8. Art. 625836. DOI: 10.3389/fmed.2021.625836
173. Gryksa K., Neumann I. D. Consequences of pandemic-associated social restrictions: Role of social support and the oxytocin system // *Psychoneuroendocrinology*. 2022. Vol. 135. Art. 105601. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105601
174. Wang S. C., Zhang F., Zhu H. et al. Potential of endogenous oxytocin in endocrine treatment and prevention of COVID-19 // *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. 2022. Vol. 13. Art. 799521. DOI: 10.3389/fendo.2022.799521
158. Shen Z., Xiao Y., Kang L. et al. Genomic diversity of severe acute respiratory syndrome-coronavirus 2 in patients with coronavirus disease 2019. *Clin Infect Dis.* 2020; 71 (15): 713–720. DOI: 10.1093/cid/ciaa203
159. Zuo T., Zhang F., Lui G. C. Y. et al. Alterations in gut microbiota of patients With COVID-19 during time of hospitalization. *Gastroenterology*. 2020; 159 (3): 944–955.e8. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.05.048
160. Kitsou K., Kotanidou A., Paraskevis D. et al. Upregulation of human endogenous retroviruses in bronchoalveolar lavage fluid of COVID-19 patients. *Microbiol Spectr.* 2021; 9 (2): e0126021. DOI: 10.1128/Spectrum.01260-21
161. Sierpina V. S., Seashore J., Kamprath S. Post-Covid Syndrome. In: Kellerman R. D., Rakel D., eds. *Conn's Current Therapy* 2022. Elsevier Health Sciences, 2021. P. 644–650.
162. Diah W., Chabane M., Tourette C. et al. Testing the efficacy and safety of BIO101, for the prevention of respiratory deterioration, in patients with COVID-19 pneumonia (COVA study): a structured summary of a study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2021; 22 (1): 42. DOI: 10.1186/s13063-020-04998-5
163. Ni W., Yang X., Yang D. et al. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in COVID-19. *Crit Care*. 2020; 24 (1): 422. DOI: 10.1186/s13054-020-03120-0
164. Crespi B., Alcock J. Conflicts over calcium and the treatment of COVID-19. *Evol Med Public Health*. 2021; 9 (1): 149–156. DOI: 10.1093/emph/eoaa046
165. Thakur P., Shrivastava R., Shrivastava V. K. Oxytocin as a potential adjuvant against COVID-19 infection. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2021;21(7):1155–1162. DOI: 10.2174/1871530320666200910114259
166. Diep P. T., Chaudry M., Dixon A. et al. Oxytocin, the panacea for long-COVID? a review. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2022; 43 (3): 363–371. DOI: 10.1515/hmbci-2021-0034.
167. Meng Q. T., Song W. Q., Churilov L. P. et al. Psychophysical therapy and underlying neuroendocrine mechanisms for the rehabilitation of long COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023; 14: 1120475. DOI: 10.3389/fendo.2023.1120475.
168. Longobardo A., Montanari C., Shulman R. et al. Inhaled nitric oxide minimally improves oxygenation in COVID-19 related acute respiratory distress syndrome. *Br J Anaesth.* 2021; 126 (1): e44–e46. DOI: 10.1016/j.bja.2020.10.011
169. Wang S. C., Wang Y. F. Cardiovascular protective properties of oxytocin against COVID-19. *Life Sci.* 2021; 270: 119130. DOI: 10.1016/j.lfs.2021.119130
170. Liu J., Liu S., Zhang Z. et al. Association between the nasopharyngeal microbiome and metabolome in patients with COVID-19. *Synth Syst Biotech.* 2021; 6 (3): 135–143. DOI: 10.1016/j.synbio.2021.06.002
171. Everett N. A., Turner A. J., Costa P. A. et al. The vagus nerve mediates the suppressing effects of peripherally administered oxytocin on methamphetamine self-administration and seeking in rats. *Neuropsychopharmacol.* 2021; 46 (2): 297–304. DOI: 10.1038/s41386-020-0719-7
172. Azabou E., Bao G., Bounab R. et al. Vagus nerve stimulation: a potential adjunct therapy for COVID-19. *Front Med.* 2021; 8: 625836. DOI: 10.3389/fmed.2021.625836
173. Gryksa K., Neumann I. D. Consequences of pandemic-associated social restrictions: Role of social support and the oxytocin system. *Psychoneuroendocrinology*. 2022; 135: 105601. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2021.105601
174. Wang S. C., Zhang F., Zhu H. et al. Potential of endogenous oxytocin in endocrine treatment and prevention of COVID-19. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022; 13: 799521. DOI: 10.3389/fendo.2022.799521

175. Normatov M. G., Karev V. E., Kolobov A. V. et al. Post-COVID Endocrine Disorders: Putative Role of Molecular Mimicry and Some Pathomorphological Correlates // *Diagnostics* (Basel). 2023. Vol. 13, N 3. P. 522. DOI: 10.3390/diagnostics13030522
176. Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021. Vol. 53, N 10. P. 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
177. Le Bon S. D., Konopnicki D., Pisarski N. et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol.* 2021. Vol. 278, N 8. P. 3113–3117. DOI: 10.1007/s00405-020-06520-8
178. Peluso M. J., Deeks S. G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID // *Trends Immunol.* 2022. Vol. 43, N 4. P. 268–270. DOI: 10.1016/j.it.2022.02.008
179. Goldenberg D., Dichter M. *Unravelling Long COVID*. Wiley-Blackwell, 2023. 256 p.
180. Dotan A., Shoenfeld Y., eds. *Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination*. London, San-Diego a.e.: Acad. Press, 2023. 832 p.
175. Normatov M. G., Karev V. E., Kolobov A. V. et al. Post-COVID Endocrine Disorders: Putative Role of Molecular Mimicry and Some Pathomorphological Correlates. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (3): 522. DOI: 10.3390/diagnostics13030522
176. Yong S. J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021; 53 (10): 737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
177. Le Bon S. D., Konopnicki D., Pisarski N. et al. Efficacy and safety of oral corticosteroids and olfactory training in the management of COVID-19-related loss of smell. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021; 278 (8): 3113–3117. DOI: 10.1007/s00405-020-06520-8
178. Peluso M. J., Deeks S. G. Early clues regarding the pathogenesis of long-COVID. *Trends Immunol.* 2022; 43 (4): 268–270. DOI: 10.1016/j.it.2022.02.008
179. Goldenberg D, Dichter M. *Unravelling Long COVID*. Wiley-Blackwell; 2023. 256 p.
180. Dotan A., Shoenfeld Y., eds. *Autoimmunity, COVID-19, Post-COVID-19 Syndrome and COVID-19 Vaccination*. London, San-Diego a.e.: Acad. Press; 2023. 832 p.

#### УВЕДОМЛЕНИЕ

Авторы внесли равный вклад в работу и сообщают об отсутствии конфликта интересов. Работа поддержана грантом РФФ № 22-15-00113, договор от 13 мая 2022 г., <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

#### СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

**Щербак Сергей Григорьевич** — докт. мед. наук, профессор, зав. кафедрой последипломного медицинского образования, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, главный врач, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0001-5036-1259, eLibrary SPIN: 1537-9822, e-mail: sgsherbak@mail.ru

**Анисенкова Анна Юрьевна** — канд. мед. наук, доцент кафедры последипломного медицинского образования медицинского факультета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, руководитель научно-исследовательской деятельности, зав. инфекционным отделением Службы для лечения пациентов с COVID-19, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Scopus Author ID: 57222098975, eLibrary SPIN: 4476-5192, Web of Science Researcher ID: AAQ-4980-2021, e-mail: anna\_anisenkova@list.ru

**Мосенко Сергей Викторович** — канд. мед. наук, врач-невролог инфекционного отделения Службы для лечения пациентов с COVID-19, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0002-1357-4324, Scopus Author ID: 57219381057, eLibrary SPIN: 9543-8506, Web of Science ResearcherID: AAQ-5181-2021, e-mail: neurologist@mail.ru

**Пузанкова Евгения Владимировна** — врач-терапевт отделения доклинических и клинических исследований, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0001-6595-3222, e-mail: mdevpuzankova@gmail.com

#### ACKNOWLEDGMENT

Authors contributed equally into this work and declared no conflict of interest. The work is supported by the grant of Russian Science Foundation N 22-15-00113, agreement of 13 May 2022, <https://rscf.ru/project/22-15-00113/>

#### INFORMATION ABOUT AUTHORS

**Shcherbak Sergey G.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, the Head of Postgraduate Medical Education Department, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, Chief Physician, City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0001-5036-1259, eLibrary SPIN: 1537-9822, e-mail: sgsherbak@mail.ru

**Anisenkova Anna Yu.** — M. D., Ph. D. (Medicine), Associate Professor of Postgraduate Medical Education Department, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0001-5642-621X, Scopus Author ID: 57222098975, eLibrary SPIN: 4476-5192, Web of Science ResearcherID: AAQ-4980-2021, e-mail: anna\_anisenkova@list.ru

**Mosenko Sergei V.** — M. D., Ph. D. (Medicine), Neurologist of the Infectious Diseases Department of the Service for the Treatment of Patients with COVID-19, City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0002-1357-4324, Scopus Author ID: 57219381057, eLibrary SPIN: 9543-8506, Web of Science ResearcherID: AAQ-5181-2021, e-mail: neurologist@mail.ru

**Puzankova Evgenia V.** — M. D., general practitioner, Pre-Clinical and Clinical Research Department, City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0001-6595-3222, e-mail: mdevpuzankova@gmail.com

**Мамаева Ольга Петровна** — канд. мед. наук, зав. отделением функциональной диагностики, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0002-4722-6950, e-mail: mopetrovna@gmail.com

**Вологжанин Дмитрий Александрович** — докт. мед. наук, профессор кафедры и клиники военно-полевой терапии, Военно-медицинская академия, врач-аллерголог-иммунолог, СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0002-1176-794X, eLibrary SPIN: 7922-7302, e-mail: volog@bk.ru

**Гаврилова Наталия Юрьевна** — канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, ORCID: 0000-0002-2957-410X, eLibrary SPIN: 1926-0177, e-mail: fromrussiawithlove\_nb@mail.ru

**Рябкова Варвара Александровна** — сотрудник лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, врач-ординатор Клиники НИИ ревматологии и аллергологии, ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет им. акад. И. П. Павлова» Минздрава РФ, 197022, Россия, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, д. 6–8, eLibrary SPIN: 8991-9240, e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru

**Чурилов Леонид Павлович** — канд. мед. наук, доцент, действительный член Международной академии наук (Здоровье и экология), член-корреспондент Международной академии наук высшей школы, заведующий кафедрой патологии медицинского факультета, зам. руководителя лаборатории мозаики аутоиммунитета, Санкт-Петербургский государственный университет, 199034, Россия, г. Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7–9, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «Санкт-Петербургский НИИ фтизиопульмонологии» Минздрава РФ, 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2–4, ORCID: 0000-0001-6359-0026, Scopus Author ID: 6602953641, eLibrary SPIN: 8879-0875, Web of Science Research ID: B-1557-2009, e-mail: l.churilov@spbu.ru

**Ратников Эдуард Дмитриевич** — врач-уролог, младший научный сотрудник лаборатории микроангиопатических механизмов атерогенеза, аспирант СПбГУ, e-mail: metoff.1@yandex.ru

**Голота Александр Сергеевич** — канд. мед. наук, врач-методист организационно-методического отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0002-5632-3963, eLibrary SPIN: 7234-7870, e-mail: golotaa@yahoo.com

**Камилова Татьяна Аскарровна** — канд. биол. наук, специалист организационно-методического отдела СПб ГБУЗ «Городская больница № 40 Курортного административного района», 197706, Россия, г. Санкт-Петербург, г. Сестрорецк, ул. Борисова, д. 9, ORCID: 0000-0001-6360-132X, eLibrary SPIN: 2922-4404, e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Автор, ответственный за переписку**  
**Чурилов Леонид Павлович**  
e-mail: l.churilov@spbu.ru

**Mamaeva Ol'ga P.** — M. D., Ph. D. (Medicine), the Head of the Functional Diagnostics Department, City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0002-4722-6950, e-mail: mopetrovna@gmail.com

**Vologzhanin Dmitry A.** — M. D., D. Sc. (Medicine), Professor, Department and Clinic of Military Field Surgery, Military Medical Academy, allergist-immunologist, City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0002-1176-794X, eLibrary SPIN: 7922-7302, e-mail: volog@bk.ru

**Gavrilova Nataliya Yu.** — M. D., Ph. D. (Medicine), Assistant of the Faculty Therapy Department, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, ORCID: 0000-0002-2957-410X, eLibrary SPIN: 1926-0177, e-mail: fromrussiawithlove\_nb@mail.ru

**Ryabkova Varvara A.** — M. D., employee of the Autoimmunity Mosaic Laboratory, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, Resident Physician of the Clinic of the Research Institute of Rheumatology and Allergology, I. P. Pavlov First Saint Petersburg State Medical University Ministry of Health of the Russian Federation, 6–8, L'va Tolstogo str., Saint Petersburg, Russia, 197022, eLibrary SPIN: 8991-9240, e-mail: varvara-ryabkova@yandex.ru

**Churilov Leonid P.** — M. D., Ph. D. (Medicine), Assoc. Prof., Full Member of the International Academy of Sciences (Health and Ecology), Corr. Member of International Higher School Academy of Sciences, Chairman of Pathology Dept., Faculty of Medicine, deputy-chief of Laboratory of the Mosaic of Autoimmunity, Saint Petersburg State University, 7–9, Universitetskaya embk., Saint Petersburg, Russia, 199034, leading research scientist, Saint Petersburg State Research Institute of Phthisiopulmonology, 2–4, L'govskiy av., Saint Petersburg, Russia, 191036, ORCID: 0000-0001-6359-0026, Scopus Author ID: 6602953641, eLibrary SPIN: 8879-0875, Web of Science Research ID: B-1557-2009, e-mail: l.churilov@spbu.ru

**Ratnikov Edward D.**, M.D. (Urology), Junior Researcher of the Laboratory of Microangiopathic Mechanisms of Atherogenesis, postgraduate fellow, Saint Petersburg State University, e-mail: metoff.1@yandex.ru

**Golota Aleksandr S.** — M. D., Ph. D. (Medicine), methodologist of the organizational and methodological department of City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0002-5632-3963, eLibrary SPIN: 7234-7870, e-mail: golotaa@yahoo.com

**Kamilova Tatyana A.** — Ph. D. (Biology), specialist of City Hospital N 40 Recreation Administrative District of Saint Petersburg, 9, Borisova str., Sestroretsk, Saint Petersburg, Russia, 197706, ORCID: 0000-0001-6360-132X, eLibrary SPIN: 2922-4404, e-mail: kamilovaspb@mail.ru

**Corresponding author**  
**Чурилов Леонид P.**  
e-mail: l.churilov@spbu.ru