

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Доценко Э.А., Доценко М.Л.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Обзор посвящен постковидному синдрому (Post-COVID Conditions, Long COVID, Long hauler). Даны представления о механизмах и сроках развития постковидного синдрома после перенесенной острой коронавирусной инфекции, клинических проявлениях со стороны различных органов и систем. Описаны изменения иммунной системы, которые могут определять повышенную чувствительность макроорганизма к инфекционной патологии после перенесенной инфекции SARS-CoV-2.

Ключевые слова: постковидный синдром, Long COVID, SARS-CoV-2.

Post-COVID Syndrome

Dotsenko E.A., Dotsenko M.L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

The review is devoted to post-covid syndrome (Post-covid conditions, Long COVID, Long hauler). The mechanisms and timing of the development of post-covid syndrome, after an acute coronavirus infection, clinical manifestations from various organs and systems are described. Changes in the immune system are described, which can determine the increased sensitivity of the human organism to infectious pathology in patients surviving after SARS-CoV-2 infection.

Keywords: post-covid syndrome, Long COVID, SARS-CoV-2.

Более полутора лет мир живет в условиях пандемии, вызванной SARS-CoV-2, приводящей к развитию инфекции COVID-19. По данным ВОЗ [38], на 13 июля 2021 г. общее число заболевших в мире COVID-19 составило около 186 миллионов, число умерших – свыше 4 миллионов.

Наши знания об инфекции COVID-19 постоянно пополняются, однако уже сегодня можно с уверенностью говорить о том, что важнейшей особенностью новой вирусной инфекции является мультитропизм, то есть поражение многих органов и систем.

Необходимым условием инфицирования SARS-CoV является связывание шиповидного белка вируса с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту (ACE2), который экспрессируется в клетках большинства тканей организма человека – на мембранах пневмоцитов, энтероцитов,

эндотелиальных клеток сосудов, гладкомышечных клеток в большинстве органов, а мРНК для ACE2 обнаружена в клетках коры головного мозга, полосатого тела, гипоталамуса и ствола головного мозга, что приводит к поражению практически всех органов и систем [2, 17, 23, 27, 30].

Кроме того, у части пациентов развивается системный воспалительный ответ (цитокиновый шторм, гипериммунная реакция), что также ведет к мультиорганному повреждению различной степени тяжести: в наиболее тяжелых случаях именно это является причиной смерти [7].

В целом рассматривают несколько важнейших механизмов развития заболевания:

- гипериммунный воспалительный ответ;
- микроваскулитный;
- аутовоспалительный.

Легочный синдром, без сомнений, является основным и жизнеугрожающим, но не единственным проявлением COVID-19.

Исследования аутопсии выявляют лежащие в основе эндотелиальные васкулопатии в виде микрокровоизлияния и микротромбы. Все это тесно переплетено с дефектными противовирусными реакциями, дисрегуляцией свертывания крови, аномальными гипервоспалительными реакциями и ответами.

В целом инфекция COVID-19 характеризуется как респираторное, сердечно-сосудистое, эндотелиальное и/или системное заболевание [5, 6, 22].

NOTA BENE!

Наш опыт показывает, что в весенний пик заболеваемости 2020 г. преобладала симптоматика, связанная с цитокиновым штормом, острым повреждением легких и развитием острого пневмонита; в осенний пик 2020 г. на первое место вышла симптоматика, связанная с микроваскулитами и тромбозами, а весной 2021 г. – поражение легких, сердца без резко выраженных признаков гипериммунного воспаления (аутовоспалительный механизм?).

Другой важной особенностью коронавирусной инфекции является различная продолжительность симптомов болезни, что во многом определяет долгосрочные последствия у значительной части пациентов с COVID-19 после выздоровления. Эта проблема привлекает внимание все большего числа исследователей: так, только по базе данных PubMed на середину июля 2021 г. по ключевой фразе «post-COVID-19» обнаружено более 1200 статей. Давно известно, что приблизительно у 30% пациентов, после перенесенного инфекционного заболевания (ОРВИ, гриппа, ангины, гепатита и др.) через 1–2 недели после перенесенной болезни появляются (сохраняются) симптомы утомляемости, усталости, слабость, раздражительность, нарушение сна, беспокойство, трудности с концентрацией внимания, эмоциональная неустойчивость, снижение аппетита, потливость, ощущение перебоев в сердце, нехватки воздуха, снижение порога переносимости различных раздражителей: громких звуков, яркого света, вестибулярных нагрузок, субфебрильная температура тела и др. [3, 4]. Указанные симптомы могут сохраняться до 2 месяцев.

В отличие от «классических» вирусных инфекций, при коронавирусной инфекции:

- частота сохраняющихся (продолжающихся) патологических симптомов гораздо выше и может наблюдаться, по разным данным, у 80% переболевших;
- длительность симптомов может превышать 6 месяцев;
- гораздо более выраженная полиорганность симптоматики.

Еще в 2020 г. среди 1733 пациентов, госпитализированных в одну из больниц г. Уханя (Китай) [18], обращено внимание, что в течение шести месяцев после выздоровления хотя бы об одном сохраняющемся симптоме заболевания сообщили 76% пациентов.

Чаще всего переболевшие жаловались на повышенную утомляемость и мышечную слабость – 63%, о проблемах со сном, а также симптомах тревожности и депрессии сообщили 26% участников. У 24% отмечено снижение показателей теста 6-минутной ходьбы меньше возрастной нормы, а признаки нарушения работы почек (снижение клиренса креатинина) выявлены у трети пациентов.

T. Nasserie с соавт. [25] провели метаанализ 45 исследований, включивших данные о почти 10 тысячах пациентов, госпитализированных со среднетяжелой или тяжелой формой инфекции COVID-19 со сроком наблюдения 3–6 месяцев. Выявлено, что 72,5% людей сообщили как минимум об одном стойком симптоме спустя месяцы после выписки.

Всего было выявлено 84 симптома, сохраняющихся после перенесенной инфекции COVID-19 и затрагивающих многие органы и системы: сердечно-сосудистую, дыхательную, нервно-мышечную, нервную и иммунную. Чаще всего отмечались жалобы на хроническую усталость (40%), одышку (36%), нарушения сна (29%), сложности с концентрацией внимания и памятью (25%), а также депрессию и тревожность (20%).

Интересные данные приведены в работе Hannah E. Davis с соавт. [15]. В координации с международными группами по изучению COVID-19 проведен on-line опрос (что, конечно, накладывает определенные ограничения) 3762 человека с подтвержденной и вероятной инфекцией и длительностью болезни более 28 дней; оценивали распространенность 203 клинических симптомов со стороны 10 органов и систем. У большинства опрошенных (>91%) время выздоровления превысило 35 недель; в среднем, участники сообщили о 56 симптомах со стороны 9 систем организма. Наиболее частыми симптомами, которые продолжались более 6 месяцев были: усталость (77,7%), недомогание после нагрузки (72,2%) и когнитивная дисфункция (55,4). Авторы делают вывод, что наиболее долго (более 7 месяцев) сохраняются системные и неврологические симптомы. Большинство опрошенных не вернулись к прежнему уровню работы через 6 месяцев.

Nisreen A. Alwan и Luke Johnson [9] обращают внимание, что реальную частоту постковидных осложнений оценить достаточно сложно, что связано с разнообразием дизайнов исследования, обследуемых групп, опросников, учитываемых симптомов и т.д. Тем не менее, возможно одна треть пациентов, болезнь которых не потребовала госпитализации, не поправляются спустя 2–6 недель, а 11–24% сообщили о персистенции симптомов спустя 3 месяца после начала заболевания и/или положительного ПЦР теста.

От 10 до 65% пациентов, перенесших легкую и тяжелые формы COVID-19, имели симптомы в течение более 12 месяцев. Наиболее частыми были слабость, одышка, тревожность, депрессия, нарушение внимания, концентрации, памяти и сна [13, 19].

Определение, классификация

Терминология концепции «постковидного синдрома» еще не устоялась, и в литературе можно встретить такие обозначения как «LongCovid», «Long hauler» (симптомы-дальнобойщики), «длительный COVID» – это термин, используемый для описания наличия различных симптомов, которые имеют

место через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2 инфекцией независимо от вирусного статуса.

NOTA BENE!

Одно из определений, которое дали британские исследователи [9] в мае 2021 г. звучит так: «Длительный COVID – это состояние, при котором пораженные люди не выздоравливают в течение нескольких недель или месяцев после появления симптомов, указывающих на COVID-19, независимо от того, прошли ли они тестирование».

Существуют и другие определения постковидного синдрома, которые учитывают 2 последовательных во времени периода болезни и характеризуются признаками и симптомами, которые развиваются во время или после инфицирования COVID-19, сохраняются длительное время и не объясняются альтернативным диагнозом.

NOTA BENE!

Важно отметить, что сегодня непонятно, связано ли наличие симптомов с персистенцией вируса или же вирус запускает иные механизмы повреждения органов и тканей, останется ли COVID-19 как вирусная инфекция или перерастет в специфическое заболевание, хроническое или постоянное состояние, и / или вызывает ли инфекция SARS-COV-2 новое заболевание.

Мы полагаем, что для клинической практики удобны положения, сформулированные в декабре 2020 г. Национальным институтом здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании, Шотландской межвузовской сетью рекомендаций (SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP) [14]. В течении инфекции COVID-19 предложено выделять:

- острый COVID-19: признаки и симптомы COVID-19 на срок до 4 недель;
- сохраняющийся симптоматический COVID-19 (длительный COVID-19): признаки и симптомы COVID-19 от 4 до 12 недель;
- постковидный синдром: признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, соответствующей COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом.

Другие авторы предлагают несколько измененную классификацию [31], но по сути весьма сходную: в зависимости от продолжительности симптомов COVID разделить на две стадии:

- постострый COVID, когда симптомы продолжаются более 3 недель, но менее 12 недель;
- хронический COVID, когда симптомы продолжаются более 12 недель.

Fernandez-de-Las-Penas с соавт. [16], с учетом недиагностированных случаев, предложили основанную на времени классификацию:

- симптомы, связанные с инфекцией (до 4–5 недель);
- острые симптомы после COVID (от недели с 5-й по 12-ю);
- длительные симптомы после COVID (с 12-й по 24-ю неделю);
- стойкие пост-COVID-симптомы (продолжительностью более 24 недель).

Американские исследователи (Медицинский центр Университета Цинциннати по изучению последствий COVID-19) предлагают выделять пять категорий длительного синдрома COVID-19, исходя из первоначальных симптомов, времени их появления, продолжительности симптомов и период покоя (цит. по [23]):

- тип 1 включает пациентов с различной продолжительностью выздоровления, что напрямую связано с тяжестью острой инфекции, органными осложнениями и сопутствующими заболеваниями;
- тип 2 характеризуется сохранением симптомов в течение шести недель от начала болезни;

- тип 3 характеризуется периодом покоя или почти полного выздоровления, за которым следует повторение симптомов, сохраняется не менее трех месяцев (тип 3A) или не менее шести месяцев (тип 3B);
- тип 4 относится к пациентам, у которых изначально нет симптомов на момент положительного результата теста на SARS-CoV-2, но симптомы проявляются через один–три месяца (тип 4A) или, по крайней мере, через три месяца (тип 4B);
- тип 5 включает пациентов, у которых нет симптомов или у них мало симптомов во время постановки диагноза, и смерть наступает в течение ближайших 12 месяцев.

Коллеги из медицинского колледжа в Хьюстоне классифицировали пост-острые проявления COVID-19 по трем категориям, из которых первые две не следует рассматривать как взаимоисключающие:

- остаточные симптомы, сохраняющиеся после выздоровления от острой инфекции;
- органный дисфункция, которая сохраняется после первоначального восстановления;
- новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции (цит. по [23]).

NOTA BENE!

Имеются традиционные разночтения между исследователями Европы и Америки, однако мы полагаем, что европейские концепции нам ближе. Тем не менее, в отсутствие общепринятой международной классификации можно пользоваться любой терминологией.

Совершенно очевидно, что сроки развития постковидного синдрома достаточно условны и вероятно будут в дальнейшем уточняться: например, в течение какого времени после перенесенной инфекции следует говорить о постковидном синдроме? Сегодня в литературе обсуждается период 6–7 месяцев, фактическое время наблюдения за пациентами; относительно

у небольшой группы пациентов симптомы персистируют до года и более.

Кроме того, следует помнить о некоторых терминологических расхождениях.

Иногда, под термином постковидный синдром понимают период после 2 недель от начала заболевания, с выделением 2 фаз: длительного (сохраняющегося) ковида (2–4 недели) и собственно постковидного состояния (более 12 недель).

Однако мы поддерживаем мнение большинства исследователей, которые трактуют период 2–4 недели от начала заболевания как продолжающийся ковид (сохраняющийся, длительный, симптоматический COVID-19), причем большинство пациентов имеют уже в это время отрицательную ПЦР назофарингеальных мазков на вирус и тенденцию к нормализации и/или нормальные лабораторные и радиологические показатели, что свидетельствует о вирусологическом выздоровлении.

Особое внимание следует обратить на то, что развитие постковидного синдрома не зависит от тяжести течения острого периода, необходимости госпитализации, а симптоматология может проявиться в любой момент и меняться со временем.

Открытым остается вопрос, рассматривать ли в рамках постковидного синдрома вновь возникшие заболевания, для которых вирус послужил, вероятно, триггером: например, тромбоэмболии различной локализации, инсульты, артериальную гипертензию и т.д.

В МКБ-10 внесены дополнения, касающиеся постковидного синдрома: U09.9 – состояние после COVID-19 (Post COVID-19 condition, unspecified), причем временной критерий – более 12 недель.

Клинические признаки постковидного синдрома

Общепризнанных критериев постковидного синдрома, за исключением, пожалуй, временных интервалов их развития, нет.

С нашей точки зрения, интересны предложения Nisreen A. Alwan и Luke Johnson [9]: диагноз постковидного синдрома правомочен, если есть:

- 1) положительные SARS-CoV-2 ПЦР или антиген во время острой фазы болезни;
- 2) положительные антитела к SARS-CoV-2 в любое время при отсутствии вакцинации;

- 3) потеря запаха или вкуса в острую фазу болезни при отсутствии других возможных причин;
- 4) симптомы, соответствующие инфекции SARSCoV-2 во время острой фазы и высокая распространенность COVID-19 во время и в месте возникновения;
- 5) по крайней мере, один симптом, соответствующий инфекции SARS-CoV-2 во время острой фазы и тесный контакт с подтвержденным случаем COVID-19 примерно во время начала заболевания.

Клинические симптомы по критериям 4 и 5 включают: наличие как острого приступа лихорадки и кашля, так и комбинации любых трех или более следующих симптомов и признаков: лихорадка, кашель, общая слабость / утомляемость, головная боль, миалгия, боль в горле, насморк, одышка, анорексия / тошнота / рвота, диарея и изменение психического статуса.

Симптомы Long-COVID складываются из так называемых «старых» и «новых» симптомов: на рисунке 1 мы попытались совместить представления Европейских и Американских исследователей.

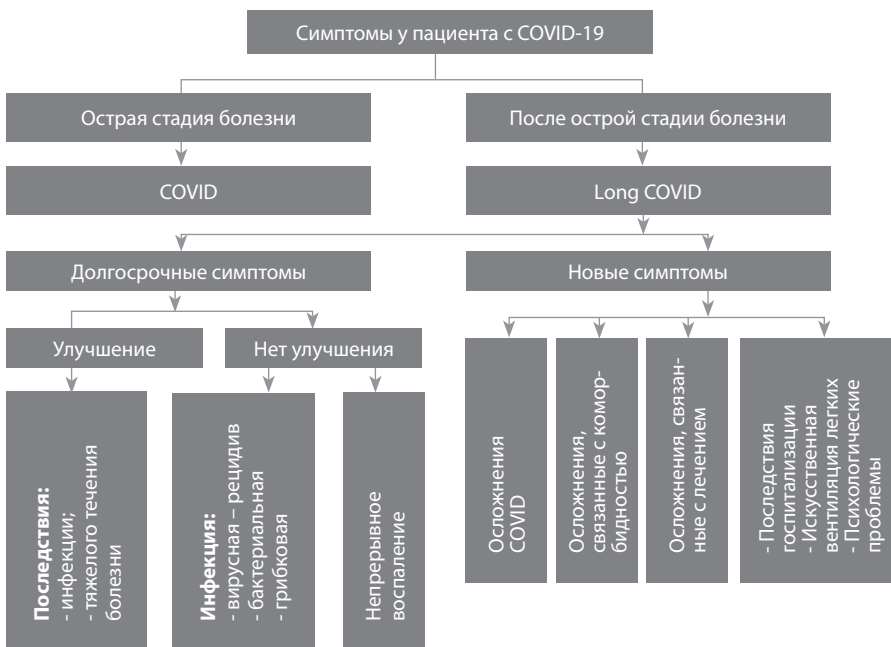


Рисунок 1. Связь симптомов при SARS-CoV-2 инфекции

«Старые» симптомы – это долгосрочные симптомы, которые складываются из последствий инфекции, рецидивирующих инфекций на фоне COVID-19 и симптомов воспаления, которые имели место в остром периоде.

«Новые» симптомы складываются из симптомов, появившихся в результате осложнений, на фоне лечения, симптомов коморбидной патологии, психологических расстройств, проблем, возникших после ИВЛ.

Выделяют следующие, наиболее часто встречающиеся клинические симптомы постковидного синдрома (в соответствии с рекомендациями NICE, SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) и RCGP (Royal College of General Practitioners, 2020) [14].

Со стороны дыхательной системы:

- одышка;
- кашель.

Со стороны сердечно-сосудистой системы:

- стеснение в груди;
- боль в груди;
- учащенное сердцебиение.

Общие симптомы:

- усталость;
- высокая температура;
- боль.

Со стороны нервной системы:

- когнитивные нарушения («мозговой туман», потеря концентрации или проблемы с памятью);
- головная боль;
- нарушение сна;
- симптомы периферической невропатии (покалывание, онемение);
- головокружение;
- делирий (у пожилых пациентов).

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

- боль в животе;
- тошнота;
- диарея;
- анорексия и снижение аппетита (у пожилых пациентов).

Со стороны опорно-двигательного аппарата:

- боль в суставах;
- мышечная боль.

Психологические / психиатрические симптомы

- симптомы депрессии;
- симптомы тревожности;

Отоларингологические симптомы:

- тиннитус (шум в ушах);
- боль в ушах;
- боль в горле;
- головокружение;
- потеря вкуса и / или запаха.

Дерматологические симптомы:

- сыпь.

Основные Клинические формы постковидного синдрома представлены ниже: (по Bryan Oronsky с соавт., 2021 [26]):

- миокардит или перикардит;
- микрососудистая стенокардия;
- сердечные аритмии, включая трепетание предсердий, фибрилляция;
- дисавтономия, включая постуральную ортостатическую тахикардию;
- синдром активации тучных клеток;
- интерстициальное заболевание легких;

- тромбоэмболия (легочная эмболия или церебральная эмболия), венозный тромбоз;
- миелопатия, невропатия и нейрокогнитивные расстройства;
- почечная недостаточность;
- впервые возникший диабет и тиреоидит;
- гепатит и аномальное повышение ферментов печени;
- впервые возникшие аллергии и анафилаксия;
- дисфония, гипоосмия/аносмия;
- васкулит, появление «сосудистых звездочек», крапивница.

Иммунологические изменения

Следует признать, что иммунопатологические изменения при коронавирусной инфекции являются определяющими, как в острой фазе заболевания, так и в постковидный период. Несмотря на большое количество работ, посвященных иммунопатогенезу инфекции [1, 5, 10, 37], многое остается неясным.

Коротко, события выглядят следующим образом. При попадании в организм вирус индуцирует механизмы врожденного и приобретенного (адаптивного) иммунитета.

Врожденный иммунитет – первая линия защиты, он инициирует реакции адаптивного иммунитета посредством секреции лимфоцитами и антиген-презентирующими клетками цитокинов и хемокинов. С помощью молекул МНС I и II класса антигены вируса представляются клеткам системы адаптивного иммунитета для активации и запуска реакций, направленных на элиминацию вируса. Неспецифические иммунные реакции, характерные для врожденного иммунитета, развиваются сразу после заражения вирусом организма и способны его уничтожить путем прямого распознавания. Первоначально высококонсервативные вирусные структуры (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны, Pathogen associated molecular pattern, PAMP) могут быть опознаны клетками иммунной системы (моноцитами-макрофагами, гранулоцитами, NK-клетками, TNK-клетками и минорными субпопуляциями $\gamma\delta$ T-клеток и B1-лимфоцитов) при участии гуморальных (интерфероны, система комплемента, медиаторы воспаления) компонентов системы врожденного иммунитета. К молекулярным структурам PAMP вируса относятся, поверхностные гликопротеины и нуклеиновые кислоты, такие как геномная РНК или промежуточные

соединения при репликации вируса, которые выявляются при помощи паттерн распознающих рецепторов – PRR (Pattern recognition receptor). Они делятся на мембраносвязанные рецепторы: толл-подобные (Toll-like receptors, TLR), NOD-подобный рецептор (NOD-like receptor, NLR) и RIG-I-подобный рецептор (RIG-I like receptor, RLR). PAMP для SARS-CoV-2 распознаются также эндосомными РНК рецепторами, TLR3 и TLR7 и цитозольным РНК сенсором RIG-I/MDA5. Активация паттерн-распознающих рецепторов запускает два основных противовирусных сигнальных пути: один из них – активация синтеза и выделения интерферонов (IFN α и β); второй путь реализуется через выработку воспалительных цитокинов (в частности, IL-1, IL-6, TNF- α), секрецию хемокинов и включает рекрутирование и координацию подтипов лейкоцитов. С клинической точки зрения это наиболее опасный период в острую фазу, поскольку у части пациентов, в силу врожденных особенностей и других, до конца неясных факторов, происходит неконтролируемый выброс провоспалительных цитокинов, развивается гипериммунная реакция, т.н. цитокиновый шторм с развитием мультисистемного воспаления и поражения отдельных органов и систем [7].

Далее, через молекулы МНС-I активируются вирус-специфические CD8+Т-клетки, стимулируется пролиферация, дифференцировка и цитотоксическая активность. CD4+Т-клетки после взаимодействия с антигенсвязывающим комплексом МНС на АПК могут дифференцироваться в различные типы Т-хелперов (Th) и участвовать в процессах гуморального иммунного ответа, синтезируя IFN γ , IL-2, TNF- α и активируя В-лимфоциты. Для SARS-CoV-2 характерна активация Th1/Th17, могут вырабатывать цитокины IL-1, IL-6, TNF- α , которые способствуют активации и рекрутированию других иммунных клеток – нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и NK-клеток, что приводит к повреждению тканей за счет усиления отсроченного воспалительного ответа.

В целом у пациентов с COVID-19 имеет место тенденция к выраженному снижению общего количества В-и Т-лимфоцитов, NK-клеток в крови. При этом функция CD4+, CD8+ Т-клеток и NK-клеток остается в пределах нормы, независимо от тяжести состояния пациентов. Увеличивается доля наивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD45RA+), а доля Т-хелперов памяти (CD3+CD4+CD45RO+) снижается. Доля цитотоксических Т-лимфоцитов супрессоров (CD3+CD8+CD28+) в тяжелых случаях снижается, при этом существенного субпопуляционного различия среди активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+) и Т-клеток супрессоров (CD3+CD8+HLA-DR+) не выявлено. У больных COVID-19 отмечено снижение и регуляторных Т-клеток (CD3+CD4+CD25+CD127low+). Эта тенденция распространялась как на наивные (CD45RA+CD3+CD4+CD25+CD127low+), так и индуцированные

клетки (CD45RO+CD3+CD4+CD25+CD127low+). Таким образом, можно полагать, что SARS-CoV-2 поражает преимущественно Т-лимфоциты. Баланс между наивными CD4+ Т-лимфоцитами и Т-клетками памяти, что играет существенную роль для формирования эффективного клеточного иммунного ответа.

Гуморальный иммунный ответ характеризуется появлением вирусспецифических антител класса IgM и IgG. Уровни анти-SARS-CoV-2 IgM и IgG постепенно увеличиваются, причем IgM обнаруживается уже через 3–6 дней после заражения, а пик концентрации достигается между двумя и тремя неделями. SARS-CoV-2-специфические IgM могут присутствовать в сыворотке крови через 1 месяц после заражения. Описано, что SARS-CoV-2-специфические IgG-антитела могут выявляться в сыворотке уже через 4 дня после заражения, а пик достигается через 10–18 дней. По-видимому, нет корреляции между наличием сероконверсии и возрастом, полом или временем госпитализации больных. Интересно, что не выявлено связи между уровнем нейтрализующих антител и тяжестью заболевания. Более того, обсуждается вопрос так называемого антителозависимого усиления цитотоксичности; при этом происходит поглощение клетками иммунных комплексов, которые образуются из вирусных частиц и антител, посредством их связывания с Fc-рецепторами. Это может обеспечить постоянную репликацию вируса в иммунных клетках, а также поддерживать воспалительные реакции, опосредованные иммунными комплексами. Последние вызывают повреждение тканей и органов, в том числе приводят к развитию респираторного дистресс-синдрома. Гистологические исследования тканевых срезов показали инфильтрацию стенок сосудов моноцитами и лимфоцитами и повреждения, опосредованные иммунными комплексами и являющиеся причиной развития в т. ч. геморрагических васкулитов.

NOTA BENE!

Изменения иммунной системы при инфекции SARS-CoV-2 характеризуются преимущественно угнетением клеточного иммунитета. Отсюда можно предположить, что иммунные нарушения у пациентов в постковидный период могут характеризоваться повышенным риском развития:

- 1) аутоиммунной патологии [12, 29, 32];
 - 2) снижением противоопухолевого иммунитета [20];
 - 3) развития иммунодефицитного состояния [33, 35].
-

В последнем случае на фоне снижения CD4-, CD8-лимфоцитов следует ожидать повышенную чувствительность пациента в постковидном периоде к вирусным инфекциям, что может послужить показанием к применению иммуностимуляторов. Одним из них, зарегистрированным в Европейском союзе, является Гроприносин [36].

NOTA BENE!

Гроприносин (инозин пранобекс) обладает противовирусным и иммуностимулирующим эффектами. Он активирует внутриклеточный синтез белка в иммунокомпетентных клетках, а также подавляет синтез РНК вируса. Показано, что основной точкой приложения инозина пранобекса является клеточный иммунный ответ. Инозин пранобекс повышает уровни ИЛ-2, интерферонов, одновременно снижая уровни противовоспалительного цитокина ИЛ-10 [21, 24, 28]. Последний феномен неблагоприятен в острой фазе течения болезни, но может оказаться благоприятным в постковидном периоде. Препарат стимулирует созревание и дифференцировку Т-лимфоцитов. Кроме того, показано увеличение числа NK-клеток [8]. Гроприносин оказался эффективным при лечении инфекций, вызванных вирусом гриппа, цитомегаловируса, герпеса, папилломавирусом и др. [11, 34]. Представленные факты открывают перспективы использования инозина пранобекса у пациентов с постковидным синдромом. Пациентам с ослабленным иммунитетом Гроприносин назначается по 2 таблетки 3–4 раза в сутки, курс лечения – от 2 недель до 3 месяцев.

Перенесенная инфекция COVID-19 является своего рода «лакусовой бумажкой» для выявления имеющихся скрытых, клинически не манифестных проблем в организме. Особенно это касается патологии крови (вероятно, в связи с характерной лейкомоидной реакцией на инфекцию), на фоне и/или после перенесенной коронавирусной инфекции – лимфо-, миелопролиферативные заболевания, лимфомы; сахарного диабета; онкопатологии.

Диагностика и лечение постковидного синдрома, по крайней мере сегодня, не несет каких-либо специфических для инфекции черт: медицинские вмешательства проводятся в соответствии с имеющимися протоколами диагностики и лечения.

Останется ли COVID-19 вирусной инфекцией или перерастет в специфическое заболевание, хроническое или рецидивирующее, и/или вызывает ли инфекция новое аутоиммунное заболевание, остается пока неизвестным и требует исследования. Но тем не менее, пациенты, перенесшие COVID-19, должны быть на диспансерном учете не менее 12 месяцев.

Литература/References

1. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-CoV-2 // Гены & Клетки, том XV, №3, 2020 с.14–21 DOI: 10.23868/202011002
2. Белопасов В. В., Яшу Я., Самойлова Е.М., Бахлашев В.П. Поражение нервной системы при COVID-19. / Клиническая практика. 2020;11(2):60-80. doi: 10.17816/clinpract34851.
3. Котова О.В., Акарачкова Е.С. Астенический синдром в практике невролога и семейного врача // «РМЖ» 2016. – №13. – с.824-829
4. Немкова С.А. Современные принципы лечения постинфекционных астенических состояний у детей //«РМЖ» 2016/№6/ – с.368-372
5. Рында Е. Г., Гончаров А. Е., Антонец Н. Г. и др. характеристика лимфоидных и миелоидных клеток иммунной системы у пациентов с COVID-19 В мат. VII Международная конференция молодых ученых: биофизиков, биотехнологов, молекулярных биологов и вирусологов – 2020: сб. тез. / АНО «Иннов. центр Кольцово». – Новосибирск: ИПЦ НГУ, 2020. – с.340–343
6. Сугралиев А.Б. Поражения сердца у больных COVID-19. Кардиология. 2021;61(4):15–23 [Sugraliyev A.B. Cardiac Involvement in COVID-19. Kardiologiya. 2021;61(4):15–23.]
7. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Журнал инфектологии Том 12, № 2 (2020) <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>
8. Ahmed R, Newman A, O'Daly J. et al. \Inosine Acedoben Dimepranol promotes an early and sustained increase in the natural killer cell component of circulating lymphocytes: A clinical trial supporting anti-viral indications International Immunopharmacology January 2017, 42:108–114 DOI:10.1016/j.intimp.2016.11.023
9. Alwan NA, Johnson L. Defining long COVID: Going back to the start. Med (N Y). 2021 May 14;2(5):501-504. doi: 10.1016/j.medj.2021.03.003. Epub 2021 Mar 25. PMID: 33786465; PMCID: PMC7992371.
10. Azkur A.K., Akdis M., Azkur D. et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. Allergy. 2020 Jul;75(7):1564-1581. doi: 10.1111/all.14364. PMID: 32396996; PMCID: PMC7272948.
11. Beran J, Šalapová E., Špajdel M. on behalf of the Isoprinostine Study (EWO ISO-2014/1) Team BMC \Inosine pranobex is safe and effective for the treatment of subjects with confirmed acute respiratory viral infections: analysis and subgroup analysis from a Phase 4, randomised, placebo-controlled, doubleblind study Infectious Diseases (2016) 16:648 DOI 10.1186/s12879-016-1965-5

12. Cañas C.A. The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Med Hypotheses*. 2020;145:110345. doi:10.1016/j.mehy.2020.110345
13. Carod-Artal F.J. Síndrome post-COVID-19: epidemiología, criterios diagnósticos y mecanismos patogénicos implicados [Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved]. *Rev Neurol*. 2021 Jun 1;72(11):384-396. Spanish. doi: 10.33588/rn.7211.2021230. PMID: 34042167.
14. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
15. 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, 101019. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>. (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2589537021002996>)
16. Fernandez-de-Las-Penas C.; Palacios-Cena D.; Gomez-Mayordomo V. et al. Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2021**, *18*, 2621.
17. Hoffmann M., Kleine-Weber H., Schroeder S. et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052. Epub 2020 Mar 5. PMID: 32142651
18. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* **2021**; 397: 220–32 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
19. Issa Al-Jahdhami, Khalid Al-Naamani, Adhra Al-Mawali The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID) *Oman Medical Journal* [2021], Vol. 36, No. 1: e220 DOI 10.5001/omj.2021.91
20. N., King M. R. The Impact of COVID-19 on Cancer Risk and Treatment *Cell Mol Bioeng*. 2020 Aug; 13(4): 285–291. doi:10.1007/s12195-020-00630-3
21. Lasek W., Janyst M., Wolny R. et al. Immunomodulatory effects of inosine pranobex on cytokine production by human lymphocytes *Acta Pharm.* 65 (2015) 171–180 DOI: 10.1515/acph-2015-0015
22. Lesclure F.X., Bouadma L., Nguyen D. et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):697-706. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30200-0. Epub 2020 Mar 27. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020 May 19; Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2020 Jun;20(6):e116. PMID: 32224310; PMCID: PMC7156120.
23. Maltezou H.C.; Pavli A.; Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines* **2021**, *9*, 497. <https://doi.org/10.3390/vaccines9050497>
24. Milano S., Dieli M., Millott S. et al. Effect of isoprenosine on IL-2, IFN-γ and IL-4 production in vivo and in vitro *Int. J. Immunopharmac.* Vol. 13, No. 7, pp. 1013-1018, 1991. DOI: 10.1016/0192-0561(91)90055-C
25. Nasserie T., Hittle M., Goodman S. N. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19 A Systematic Review *JAMA Network Open*. 2021;4(5):e2111417. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.11417 (Reprinted)
26. Oronsky B., Larson C., Hammond T.C. et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) *Clin. Rev. Allergy Immunol*. 2021 doi: 10.1007/s12016-021-08848-3.
27. Ou X., Liu Y., Lei X. et al. Characterization of spike glycoprotein of SARS-CoV-2 on virus entry and its immune cross-reactivity with SARS-CoV. *Nat Commun*. 2020 Mar 27;11(1):1620. doi: 10.1038/s41467-020-15562-9. PMID: 32221306;
28. Petrova M., Jelev D., Ivanova A., Krastev Z. Isoprenosine Affects Serum Cytokine Levels in Healthy Adults // *JOURNAL OF INTERFERON & CYTOKINE RESEARCH* Volume 30, Number 4, 2010 © Mary Ann Liebert, Inc. DOI: 10.1089/jir.2009.0057 p.223-227
29. Richter A.G., Shields A.M., Karim A. et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol*. 2021 Aug;205(2):99-105. doi: 10.1111/cei.13623. Epub 2021 Jun 13. PMID: 34082475; PMCID: PMC8239842.
30. Reza-Zaldivar E.E., Hernandez-Sapiens M.A., Minjarez B. et al. Infection mechanism of SARS-CoV-2 and its implication on the nervous system. (2021) *Front. Immunol*. 11:621735. doi: 10.3389/fimmu.2020.6211735
31. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews* **15** (2021) 869e875
32. Sacchi M.C., Tamiazzo S., Stobbione P. et al. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021 May;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33306235; PMCID: PMC8212749.
33. Singh V., Upadhyay P., Reddy J., Granger J., SARS-CoV-2 respiratory co-infections: Incidence of viral and bacterial co-pathogens, // *International Journal of Infectious Diseases*, Volume 105, 2021, Pages 617-620, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.02.087>.
34. Sliva J., Pantartzis C.N., Votava Martin. Inosine Pranobex: A Key Player in the Game Against a Wide Range of Viral Infections and Non-Infectious Diseases June 2019 *Advances in Therapy* 36(6) DOI:10.1007/s12325-019-00995-6
35. Song C.Y., Xu J., He J.Q. et al. Immune dysfunction following COVID-19, especially in severe patients. *Sci Rep* **10**, 15838 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-72718-9>
36. Sweetman S. C. (2009). *Martindale: The complete drug reference*. London: Pharmaceutical Press.
37. Velikova T. V., Kotsev S. V., Georgiev D. S., Batselova H. M. Immunological aspects of COVID-19: What do we know? *World J Biol Chem*. 2020 Sep 27; 11(2): 14–29. doi: 10.4331/wjbc.v11.i2.14
38. WHO. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 48, published 13 July 2021 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19--13-july-2021>
39. Willi S., Lüthold R., Hunt A. et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review *Travel Medicine and Infectious Disease* **40** (2021) 101995 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>