Научная статья
Original article
УДК 616.981.21

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

CLINICAL MANIFESTATIONS OF POST-COVID SYNDROME

Шостаковская Анастасия Сергеевна, студент 5 курса, педиатрический факультет, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь. E-mail: Nastyashost@gmail.com

Жабура Мария Олеговна, студент 5 курса, педиатрический факультет, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь.
E-mail: Sunrise_see@mail.ru

Яцков Игорь Анатольевич, ассистент кафедры внутренней медицины №2, Институт «Медицинская академия имени С.И. Георгиевского» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского», 294006, Бульвар Ленина 5/7, Симферополь.

Shostakovskaya Anastasiya Sergeevna, 5th year student, Faculty of Pediatrics, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky" FGAOU VO "KFU im. IN AND. Vernadsky", 294006, Lenin Boulevard 5/7, Simferopol. E-mail: Nastyashost@gmail.com

Zhabura Maria Olegovna, 5th year student, Faculty of Pediatrics, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky" FGAOU VO "KFU im. IN AND.

Vernadsky", 294006, Lenin Boulevard 5/7, Simferopol. E-mail: Nastyashost@gmail.com

Yatskov Igor Anatolyevich, Assistant of the Department of Internal Medicine No. 2, Institute “Medical Academy named after S.I. Georgievsky" FGAOU VO "KFU im. IN AND. Vernadsky", 294006, Lenin Boulevard 5/7, Simferopol.

Аннотация: Инфекция SARS-CoV-2 оказывает влияние как на физическое, так и на когнитивное и психическое здоровье пациентов, особенно перенесших лечение в отделениях интенсивной терапии. Более того, было доказано, что последствия вируса могут сохраняться в течение недель или месяцев. Термин «пост-COVID-синдром» обычно используется для обозначения различных физических и психологических симптомов, которые продолжаются после разрешения острой фазы. Проблема эта становится все более актуальна, заболеваемость колеблется от 10% до 35%, а среди пациентов с госпитализацией в анамнезе показатель достигает 85%. В данной статье систематизировано многообразие клинических проявлений постковидного синдрома, разбираются возможные патогенетические механизмы этого, пока еще, малоизученного состояния.

Annotation: SARS-CoV-2 infection has an impact on both the physical and cognitive and mental health of patients, especially those undergoing treatment in intensive care units. Moreover, it has been proven that the effects of the virus can persist for weeks or months. The term "post-COVID syndrome" is commonly used to refer to various physical and psychological symptoms that continue after resolution of the acute phase. This problem is becoming more and more urgent, the incidence ranges from 10% to 35%, and among patients with a history of hospitalization, the rate reaches 85%. This article systematizes the variety of clinical manifestations of the post-COVID syndrome, analyzes the possible pathogenetic mechanisms of this still little-studied condition.

Ключевые слова: Постковидный синдром, SARS-CoV-2, COVID-19, пандемия

Keywords: Postcovid syndrome, SARS-CoV-2, COVID-19, pandemic

1. Введение

Постковидный синдром был впервые определен T. Greenhalgh и соавторы [1] как заболевание, связанное с COVID-19 и продолжающееся более 3 нед после появления его симптомов. E.M. Amenta и соавтары [2], классифицируя проявления COVID-19, выделили остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции, органную дисфункцию, которая сохраняется после первоначального выздоровления, и новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции.Учитывая, что на современном этапе все резервы здравоохранения были направлены на борьбу с пандемией и разработку вакцины, состояние пациентов, перенесших COVID-19, изучалось не так активно. Тем не менее в последнее время становится очевидно, что часто имеют место долгосрочные последствия, в международной научной литературе появляется все больше публикаций о постковидном синдроме. Постковидный синдром может клинически манифестировать через 3 мес и более после выздоровления. Он может развиваться у всех пациентов, перенесших COVID-19, независимо от тяжести заболевания. По оценкам, у 10-35% пациентов, не нуждающихся в госпитализации, развиваются проявления постковидного синдрома, независимо от сопутствующих заболеваний [3, 4] в то время как среди госпитализированных пациентов и среди пациентов с тяжелым течением заболевания этот уровень достигает 80% [5, 6].

Симптомы могут сохраняться в течение нескольких месяцев и нарушать трудовую деятельность и качество жизни пострадавших людей а так же усиливать нагрузку на систему здравоохранения [3]. В последние месяцы наши знания о пост-COVID-синдроме расширились, в основном за счет обнаружения новых клинических проявлений.

2. Патогенез

Понимание механизмов, лежащих в основе патогенетических механизмов постковидного синдрома необходимо для проведения доказательной терапии. COVID-19 является мультисистемной инфекцией [7]. Рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2, которого много в клетках большинства органов, является основной мишенью для связывания SARS-CoV-2 [8,9]. Возникают моноцитарно-макрофагальный, CD4- и CD8-клеточный ответ и контролируемый воспалительный ответ[7]. Патогенез постковидного синдрома остается в значительной степени неизвестным. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что длительное воспаление играет ключевую роль в патогенезе большинства отдаленных проявлений.

По данным исследований, изменение функции нейронов в контексте значительного повышения уровня циркулирующих цитокинов, и особенно ИЛ-6, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, может способствовать осложнениям со стороны центральной нервной системы (например, изменениям психического статуса и нейрокогнитивным расстройствам) [8]. Кроме того, воспаление, связанное с COVID-19, может приводить к нарушению ГАМК-ергии гамма-аминомасляной кислоты, что, возможно, представляет собой основу нейромоторной и когнитивной усталости и объясняет апатию и дефицит исполнительных функций [10]. Моделированное исследование на животных показали, что гипервоспалительное состояние, вызванное ИЛ-6, может снижать плотность ГАМК-рецепторов [10].

Согласно другому исследованию, сравнение пациентов с неврологическими проблемами после перенесенного COVID-19 с пациентами без неврологических проблем показало положительную связь между неврологическими проявлениями после COVID-19 и повышенными титрами антител IgG к SARS-CoV-2, повышенными уровнями ИЛ-6 и сопутствующими заболеваниями [11]. Белковые маркеры нейрональной дисфункции, включая бета-амилоид, легкую цепь нейрофиламента, тау-белки были значительно

повышены у всех участников, выздоравливающих от COVID-19, по сравнению с данными до их заболевания.

Известно, что коронавирусы нейротропны и могут проникать в ЦНС через гематоэнцефалический барьер а так же через периферические или обонятельные нейроны. Гиппокамп, по-видимому, особенно уязвим для инфекции, что также может способствовать постинфекционному дефициту памяти [12]. P. Wostyn выдвинул гипотезу о том, что пост-COVID-синдром может быть результатом повреждения обонятельных чувствительных нейронов, вызывающего снижение оттока спинномозговой жидкости через решетчатую пластинку и приводящее к застою в лимфатической системе с последующим накоплением токсических веществ в ЦНС [13]. В ходе одного из проведенных исследований было выявлено, что уровни сывороточного тропонина-I во время острого заболевания были достоверно связаны с появлением усталости после выписки (значение $p = 0,008$), в то время как лимфопения была значимо связана со стеснением в груди и учащенным сердцебиением при физической нагрузке после выписки (значение $p = 0,004$) [14].

Важным звеном патогенеза как острой фазы COVID-19, так и постковидного синдрома, является цитокиновый шторм. Цитокиновый шторм сопровождается активацией симпатической системы и выбросом катехоламинов, которые, в свою очередь, запускают выработку ИЛ-6 и других цитокинов и, следовательно, усиливают воспалительное поражение [15]. Воспалительно-опосредованное поражение вегетативной нервной системы, может приводить к ортостатической неустойчивости [16].

Сосудистые нарушения в сочетании с фактором роста эндотелия сосудов, ИЛ-6 и ФНО-α также играет роль в воспалительной фазе острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и может быть причиной легочного фиброза после COVID-19, который характеризуется неконтролируемой фиброзной пролиферацией в контексте нерегулируемого высвобождения матриксных металлопротеиназ, что приводит к повреждению эндотелия и эпителия [17].

Инфицированные моноциты и макрофаги, которые являются частью первого клеточного иммунного ответа на острую инфекцию SARS-CoV-2, могут способствовать цитокиновому шторму и массово мигрировать из легких в ткани и, по-видимому, способствовать осложнениям после COVID-19, включая фиброз [18,19]. Компьютерная томография органов грудной клетки с высоким разрешением показала архитектурные искажения, утолщение междолевых перегородок и тракционные бронхоэктазы у пациентов, у которых сохраняется гипоксия даже после трех недель лечения, несмотря на улучшение их симптомов [17]. Французское проспективное исследование госпитализированных пациентов с COVID-19 через четыре месяца после выписки, показало, что у 51% был по крайней мере один симптом, которого не было до COVID-19 , в основном утомляемость (31%), симптомы когнитивных нарушений (21%) и впервые возникшая одышка [20]. Итальянское исследование пациентов, госпитализированных по поводу тяжелой формы COVID-19, показало, что у 53,8% из них наблюдалась легочная недостаточность через четыре месяца после выписки [21].

Возможно возникновение поствирусного инфекционного разрушения β-клеток поджелудочной железы, что может спровоцировать развитие сахарного диабета. Было показано, что SARS-CoV-2 может инфицировать и размножаться в островках поджелудочной железы человека приводя к уменьшению количества секретирующих инсулин гранул в β-клетках и нарушением стимулированной глюкозой секреции инсулина [22]. Это может объяснить как ухудшение гликемического контроля у больных диабетом с COVID-19, когда требуются исключительно высокие дозы инсулина [23], так и увеличение риска возникновения диабета после COVID-19 [24]. Потенциальные пути повреждения β-клеток поджелудочной железы включают провоспалительную цитокиновую реакцию, приводящую к хроническому воспалению с активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы через рецепторы АПФ 2 (мишени SARS-CoV-2), и усилению аутоиммунитет у генетически предрасположенных лиц [24].

Недавние исследования показали, что вирус SARS-CoУ-2 может нарушать функцию митохондрий, что приводит к повреждению процессов окислительного фосфорилирования и производства аденозинтрифосфата [25]. Вероятно, это может быть одной из причин такой высокой распространенности астенических расстройств после COVID-19.

Получены также данные о роли сахарного диабета как предиктора постковидной деменции, особенно в определенных этнических группах (афроамериканцы, латиноамериканцы) [26]. Некоторыми исследователями изучалась возможная взаимосвязь между воспалительными маркерами (например, уровнем С-реактивного белка) и постковидными нарушениями когнитивных функций, которые положительно коррелировали [27]. Кроме того, было установлено, что ε4 генотип аполипопротеина Е (АпоЕ4) создает предиспозицию к развитию когнитивной дисфункции в структуре постковидного синдрома за счет его связи с повышенной проницаемостью ГЭБ и дегенерацией перицитов, болезнью мелких сосудов и церебральным амилоидозом. Также индивидуумы с АпоЕ4 имеют низкую активность АПФ2 [28], и распространенность COVID-19 в целом выше среди носителей данного генотипа [29].

3. Клинические проявления

Клинические проявления постковидного синдрома очень обширны и разнообразны.Наиболее распространенные постковидные симптомы включают утомляемость, одышку, обонятельную и вкусовую дисфункцию, боль в груди, миалгию, нарушения сна, когнитивные нарушения и психические расстройства [3,30,31]. Но кроме этих часто встречаемых симптомов есть и более редкие, например мультисистемный воспалительный у детей и взрослых.

Самыми статистически частыми нарушениями являются нарушения когнитивных функций. Исследования, в которых изучался постковидный синдром, включали в том числе пациентов молодого и среднего возраста, у которых отмечалось снижение работоспособности разной степени

выраженности, вплоть до полной утраты вследствие когнитивных нарушений, которые были одинаково представлены во всех возрастных группах [5, 32]. Например, V. Beaud и соавторы [33] в своем исследовании оценили когнитивные функции пациентов после острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19. Были выявлены две группы когнитивных нарушений: 1) пациенты, имеющие нормальный балл по Монреальской когнитивной шкале (Montreal Cognitive Assessment, MoCa), но с тенденцией к снижению исполнительных функций по сравнению с другими когнитивными доменами; 2) пациенты с дефицитом по MoCa и тесту «Батарея лобной дисфункции» (Frontal Assessment Batter, FAB) от легкого до тяжелого с преимущественным страданием исполнительных функций, внимания, памяти, зрительно-пространственными нарушениями, при относительной сохранности ориентировки и речевых функций. У всех пациентов эти нарушения сочетались с тревогой и депрессией, которые при этом не коррелировали с тяжестью течения инфекции в остром периоде заболевания [33]. В исследованиях более молодой популяции пациентов с применением специализированных шкал для оценки кратковременной памяти, чувствительных к умеренным когнитивным нарушениям, выявлялся дефицит первичной памяти у молодых людей, перенесших легкую и среднетяжелую форму COVID-19, в сравнении с контрольной группой того же возраста [34]. Подобные результаты были получены в работе J.P. Rogers [35]: у 19,9% пациентов имелось нарушение внимания и у 18,9% — нарушение памяти. В другой подобной работе [36] проводились более развернутое нейропсихологическое тестирование и анализ взаимосвязи различных маркеров воспаления и когнитивных нарушений. По сравнению с группой контроля пациенты, перенесшие COVID-19, хуже справлялись со 2-й и 3-й частями теста непрерывной производительности, который оценивает концентрацию внимания и импульсивность. Кроме того, авторами была выявлена ассоциация между уровнем С-реактивного белка и скоростью реакции в 1-й и 2-й частях теста непрерывной производительности. Наконец, недавно был опубликован

ретроспективный анализ данных когнитивного тестирования 84 285 человек старше 16 лет, принимавших участие в исследовании Great British Intelligence Test [37]. Данное исследование было начато в декабре 2019 г. Участникам предлагалось пройти онлайн оценку состояния КФ с использованием 9 различных шкал. Авторы анализировали как результаты каждого теста в отдельности, так и усредненный балл по всем используемым шкалам. С мая 2020 г. в исследование был добавлен опросник о наличии у участников COVID-19. О наличии подтвержденного диагноза COVID-19 в анамнезе сообщил 361 человек, о проведении ИВЛ — 60, о факте госпитализации, но без ИВЛ, — 147; у 176 человек отмечались трудности с дыханием, потребовавшие амбулаторного лечения, 3466 имели трудности с дыханием, но не обращались за медицинской помощью, а 9201 участник отмечал повышение температуры тела, но без респираторных симптомов. Авторами было выявлено, что пациенты, перенесшие COVID-19, в дальнейшем имели более низкий общий средний балл, по сравнению с лицами без подтвержденного диагноза. Кроме того, эти участники хуже справлялись с тестами, оценивавшими зрительно-пространственные навыки и концентрацию внимания.

Не менее часто развиваются аффективные нарушения. Риск впервые выявленного психического расстройства в США в течение 14—90 дней после манифестации COVID-19 вырос примерно вдвое [38], а среди госпитализированных пациентов зарегистрирован высокий процент тяжелых тревожно-депрессивных состояний [39]. Данные проявления могут связаны с сформировавшимися в условиях пандемии неопределенностью, страхом за жизнь и здоровье а также вероятными экономическими последствиями. Однако помимо этого есть данные, свидетельствующие о том, что нейровоспаление способствует возникновению депрессии и что иммунная система в целом играет значительную роль в патофизиологии расстройств настроения [40]. Согласно современным данным литературы, впервые возникшая депрессия может быть инициирована выбросом цитокинов (например, ИЛ-6) во время активной фазы

COVID-19 и уменьшается по мере нормализации уровня цитокинов независимо от применения антидепрессантов [31].

Респираторные осложнения являются наиболее часто встречающимися среди больных с COVID-19. К ним можно отнести одышку,снижение толерантности к физической нагрузке,которые могут выявляться у пациентов до 4 месяцев после перенесенной инфекции. Также у 10-40% может сохраняться остаточная одышка. [41] . Данные осложнения связаны с остаточным повреждением легочной ткани. Стоить заметить, что хроническая обструктивная болезнь легких является значительным фактором риска, что способствует серьезному нарушению функции легких в постковидном периоде, а также данные пациенты имеют повышенный риск развития прогрессирующего фиброза легких. [21]

Учитывая данные систематического обзора 57 исследований, которые основаны на данных 250 350 пациентов, которые перенесли COVID-19, среди наиболее распространенных сердечно-сосудистых проявлений выделяют боль в груди и учащенное сердцебиение. Частота развития поражений сердечно-сосудистой системы имеет зависимость от тяжести течения COVID-19: через 3 месяца после перенесенной коронавирусной инфекции последствия со стороны сердечно-сосудистой системы выявляются у у 71% пациентов с легкой степенью тяжести, у 93% средней и у 95% тяжелой степени. [42].

К основным механизмам развития сердечно-сосудистых осложнений можно отнести:

- ➢ гипоксическое повреждение;
- ➢ снижение уровня ангиотензинпревращающего фермента 2,который оказывает кардиопротекторное действие;
- ➢ прямое цитотоксическое повреждение миокарда;
- ➢ повышенный синтез провоспалительных медиаторов, которые приводят к нарушению функций эндотелия, а так же активации путей

комплимента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и тканевого фактора, что суммарно увеличивает риск развития тромбозов.

➢ системное воспаление, которое повышает метаболическую потребность и приводит к несоответствию между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

➢ побочные реакции ряда препаратов: азитромицин, тоцилизумаб, хлорохин и гидроксихлорохин [43].

Ряд авторов описывают учащение сердцебиения как синдром постуральной ортостатической тахикардии (ПОТ). Развитию ПОТ наиболее подвержены молодые люди в возрасте 13-40 лет, при условии, что 90% составляют женщины. К основным патогенетическим звеньям развития ПОТ относят: снижение периферического симпатического тонуса, гиповолемию, избыточную адренергическую стимуляцию, декондиционирование и их комбинации. [44].

Гемодинамические критерии	**Клинические критерии**
Стойкое в течение 10 мин повышение ЧСС> 30 уд/мин у взрослых) (старше 19 лет и 40 уд/мин у детей/подростков (младше 19 лет) при переходе из положения лежа в вертикальное при отсутствии ортостатической гипотензии (снижение САД>20 мм рт.ст. или ДАД> 10 мм рт.ст.)	Симптомы непереносимости ортостаза: • Головокружение • Сердцебиение • Дрожь • Кардиалгии Другие симптомы, не связанные с положением тела: • Нарушения сна • Головная боль • Хроническая усталость • Непереносимость физических нагрузок • Когнитивные нарушения (ощущение «тумана в голове», неспособность сконцентрировать внимание) • Акроцианоз • Частая тошнота • Легкая диарея, запоры, вздутие живота, неспецифические боли в животе («синдром раздраженного кишечника»)

ЧСС – частота сердечных сокращений, ДАД – диастолическое артериальное давление, САД – систолическое артериальное давление

Также частым постковидным осложнением является дестабилизация артериального давления, которая может возникнуть как у больных с гипертонической болезнью, так и у ранее здоровых пациентов. Давление может изменяться как в сторону гипотензии, так и в сторону гипертензии [45]

Так же необходимо заметить, что миокард могут затрагивать фиброзные изменения, которые возникают вследствие цитопатического действия вируса с последующей гибелью кардиомиоцитов, увеличения постнагрузки на правый желудочек из-за пневмонии с последующим развитием легочного фиброза. Вследствие кардиосклероза могут возникнуть дилятационная кардиомиопатия,снижение фракции выброса,что в свою очередь может привести к хронической сердечной недостаточности. [46]

Последствия могут затрагивать также и систему крови. При вирусных заболеваниях происходит активация каскада свертывания крови,что приводит к тромбоцитопении и повышению D-димера. По данным исследований спустя 3 месяца после перенесенного COVID-19 выявлено значительное повышение показателей теста генерации тромбина. Так же плазменный уровень фактора VIII, фактора Виллебранда и уровень растворимого тромбомодулина в плазме крови у реконвалесцентных пациентов значительно выше. Тесты на гемостаз также показали стойкое повышение показателей: выявлены протромботические изменения, о чем свидетельствуют повышенная способность синтезировать тромбин и снижение фибринолитического потенциала плазмы. [47]

К постковидным проявлениям со стороны ЛОР-органов можно отнести дизосмию (расстройство обоняния), дисгевзию (расстройство вкуса) и одинофагию (боль при глотании). Восстановление данных функций может длиться более месяца с момента потери. К механизмам развития обонятельной дисфункции можно отнести:

➢ непроходимость обонятельной щели, которая препятствует потоку воздуха и нарушает тем самым попадание запахов на обонятельный эпителий;

➢ высокий уровень экспрессии рецептора АПФ2 на клетках обонятельного эпителия, и, как следствие развитие локального воспаления;

➢ дефект структуры обонятельных ресничек, который приводит к снижению восприятия молекул запаха. [48].

Дисгевзия развивается всегда параллельно с дизосмией,однако механизмы развития другие. К ним можно отнести повреждение II, IX и X черепных нервов (они участвуют в передаче вкуса); патологическое воздействие непосредственно на вкусовые рецепторы языка,и инициация воспалительной реакции. Также дисгевзия может развиться при взаимодействии с рецепторами сиаловой кислоты и вследствие дефицита цинка. [49]. Сравнительно недавно появились данные о постковидном развитии нейросенсорной тугоухости ,которая может возникать в совокупности с шумом в ушах и головокружением. Механизм развития поражения аудиовестибулярной системы обусловлен прямым нарушением структур внутреннего уха, а так же иммуноопосредованным ответом,энодтелиитом, а так ототоксичностью препаратов,которые применяются при лечении COVID-19. [50]

Относительно часто встречается эндокринологическая патология. Вирус оказывает прямое цитопатическое действие на клетки надпочечников,гипофиза,гипоталамуса. Недостаточность коры надпочечников возникает вследствие истощения симпатоадреналовой системы. Некротические изменения возникают вследствие васкулита,гипоксии, системной воспалительной реакции. Необходимо заметить,что выявлена молекулярная мимикрия S-протеина вируса COVID-19 и адренокортикотропного гормона, что может привести к появлению аутоантител. Вследствие избыточного применения глюкокорткоидов в терапии острой инфекции может развиться гипокортицизм по типу «обратной связи». [51]

Значительный клеточный и гуморальный ответ макроорганизма на репликацию вируса приводит к значимому нарушению работы иммунной системы и выработке аутоантител. После коронавирусной инфекции

зафиксировано повышение уровня антинуклеарного фактора,формирование антифосфолипидных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, ревматоидного фактора (РФ), антител к циклическому цитруллинированному пептиду. Имеются данные свидетельствующие о том, что COVID-19 является триггерным фактором в развитии аутоиммунных заболеваний: синдрома Гийена-Барре, антифосфолипидного синдрома, ревматоидного артрит, болезни Кавасаки, сахарного диабета 1-го типа [52]

При инфицировании организма COVID-19 возникает неразрывная связь «кишечник-печень»: индукция воспалительного ответа в печени наступает вследствие притока крови из тонкого кишечника,и вместе с этим- происходит поступление циркулирующего вируса. Наиболее часто встречающимися последствиями COVID-19 со стороны ЖКТ являются:

- потеря аппетита,
- боль в животе,
- тошнота,
- вздутие живота,
- диарея, рвота, отрыжка.
- функциональные расстройства кишечника,в том числе синдром раздраженного кишечника.
- лекарственное поражение печени [53]

Кроме того, обращают на себя внимание немногочисленные данные о вовлечении ПЖ. Рассматриваются два механизма воздействия вируса на ПЖ: за счет прямого цитопатического эффекта вируса через АПФ2, экспрессируемого панкреатическими клетками, и непрямого повреждающего эффекта системной воспалительной реакции и иммуноопосредованного клеточного ответа, приводящего к вторичному повышению уровня ферментов [54]. F. Liu и соавт. отмечали, что АПФ2 экспрессируется как в экзокринных, так и островковых клетках ПЖ [55]. В клинической части авторы приводят данные, что на момент

госпитализации повышение уровней и амилазы, и липазы зарегистрировано у 1,85% пациентов с легким течением COVID-19. Среди пациентов с тяжелым течением только амилаза повышалась у 17,9%, только липаза – у 16,4%.

Очень часто встречающимися проявлениями постковидного синдрома являются выпадение волос и кожные сыпи. Вирус COVID-19 способен инициировать острое телогенное выпадение волос, что представляет выпадение волос вследствие резкого перехода фолликула от фазы роста к фазе покоя. Также к факторам, которые инициируют телогеновое выпадение волос можно отнести: повреждение клеток волосяного матрикса воздействием провоспалительных цитокинов, иммунозависимые микротромбозы в фолликулярной сосудистой системе, стрессовые ситуации, прием антикоагулянтов [56]. В развитии воспалительной экзантемы ведущая роль отводится неблагоприятной реакции на лекарственные препараты и избыточной продукции цитокинов.

Также COVID-19 оказывает патогенное действие на нефроциты,что в сумме с активацией РААС,повышением артериального давления, эндотелиальной дисфункцией и тромбозом почечных сосудов могут привести к развитию острой почечной недостаточности.

COVID-19 в большинстве случаев у детей протекает легче, чем у взрослых. Однако, начиная с марта 2020 г., из ряда европейских стран и США стали поступать сообщения о детях с новым заболеванием, имеющим признаки болезни Кавасаки (БК) и синдрома токсического шока (СТШ), получившим одно из названий — детский мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C в иностранной литературе), ассоциированный с COVID-19. Основные признаки этого редкого, но тяжелого клинического синдрома включают шок, сердечную дисфункцию, желудочно-кишечные симптомы, дерматологические/кожно-слизистые симптомы и повышенные маркеры воспаления (уровни СРБ, ИЛ-6 и фибриногена) [57]. Имеются также данные о том, что у взрослых пациентов всех возрастов может развиться MIS-C-подобный синдром, связанный с инфекцией SARS-CoV-2, который в англоязычной литературе получил название MIS-A

[57].Синдром MIS-A характеризуется широким спектром сердечно-сосудистых, желудочно-кишечных, дерматологических и неврологических симптомов и временной ассоциацией с инфекцией SARS-CoV-2, диагностируемой либо с помощью ПЦР, либо серологически, что указывает на недавнюю инфекцию [58]. Отличительной чертой этого гипервоспалительного синдрома, в отличие от тяжелого течения COVID-19, является отсутствие тяжелого респираторного заболевания. Дополнительные предлагаемые механизмы внелегочной дисфункции при COVID-19 включают повреждение эндотелия и тромбовоспаление, нарушение регуляции иммунных ответов и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.У пациентов, которые сообщили о типичных симптомах COVID-19 до начала MIS-A, данный синдром возник примерно через 2–5 недель [58].

4. Заключение:

На основании приведенных в данной статье данных, можно сделать вывод, что сейчас проблема постковидных осложнений является такой же значимой для мирового медицинского сообщества, как и сам COVID-19. Новые данные указывают на многофакторный патогенез, а именно воспаление, дисфункцию нервной системы, повреждение эндотелия и тромбоэмболию в качестве основных патогенетических механизмов. Особое внимание стоит уделить больным, которые имеют коморбидные заболевания и, соответственно, более высокий риск развития осложнений. Полученные данные приобретают важное прогностическое значение, особенно для пожилых людей, которые более подвержены тяжелым когнитивным исходам COVID-19.

Растущее количество свидетельств воздействия SARS-CoV-2 на ЦНС поднимает ключевые вопросы о выявлении факторов, определяющих риски последующего снижения когнитивных функций, развития болезни Альцгеймера и других видов деменций, а также аффективных нарушений. Важно,чтобы больные, которые перенесли COVID-19, пребывали под систематическим медицинским наблюдением. Ожидается, что по мере развития долгосрочных

осложнений COVID-19 будет доступно больше данных для руководства терапевтическим лечением. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы выяснить заболеваемость, клинический спектр, патогенез и прогноз этой новой клинической формы. Тем временем необходимы стандартизация определений и консенсус по критериям классификации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Greenhalgh T, Knight M, A'Court M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
2. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification. Open Forum Infect Dis. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509. eCollection 2020 Dec.
3. Havervall, S.; Rosell, A.; Phillipson, M.; Mangsbo, S.M.; Nilsson, P.; Hober, S.; Thelin, C. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. JAMA **2021**.
4. Greenhalgh, T.; Knight, M.; A’Court, M.; Buxton, M.; Husain, L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. BMJ **2020**
5. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. Clin. Microbiol. Infect. **2021**
6. Becker, R.C. COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. J. Thromb. Thrombolysis **2021**
7. Gautret, P.; Million, M.; Jarrot, P.A.; Camoin-Jau, L.; Colson, P.; Fenollar, F.; Leone, M.; La Scola, B.; Devaux, C.; Gaubert, J.Y.; et al. Natural history of COVID-19 and the rapeutic options. Expert Rev. Clin. Immunol. **2020**
8. Trougakos, I.P.; Stamatelopoulos, K.; Terpos, E.; Tsitsilonis, O.E.; Aivalioti, E.; Paraskevis, D.; Kastritis, E.; Pavlakis, G.N.; Dimopoulos, M.A. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications. J. Biomed Sci. **2021**

9. Stratton, C.W.; Tang, Y.W.; Lu, H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. J. Med.Virol. **2021**
10. Garcia-Oscos, F.; Salgado, H.; Hall, S.; Thomas, F.; Farmer, G.E.; Jorge Bermeo, J.; Galindo, L.C.; Ramirez, R.D.; D'Mello, S.; Rose-John, S.; et al. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition/excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling. Biol. Psychiatry **2012**
11. Koumpa, F.S.; Forde, C.T.; Manjaly, J.G. Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. BMJ Case Rep. **2020**
12. Ritchie, K.; Chan, D.; Watermeyer, T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: Collateral damage? Brain Commun. **2020**
13. Wostyn, P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? Med. Hypotheses **2021**
14. Liang, L.; Yang, B.; Jiang, N.; Fu, W.; He, X.; Zhou, Y.; Ma, W.L.; Wang, X. Three-month follow-up study of survivorsof Coronavirus Disease 2019 after discharge. J. Korean Med. Sci. **2020**
15. Konig, M.F.; Powell, M.; Staedtke, V.; Bai, R.Y.; Thomas, D.L.; Fischer, N.; Hug, S.; Khalafallah, A.M.; Koenecke, A.; Xiong, R.; et al. Preventing cytokine storm syndrome in COVID-19 using α-1 adenergic receptor antagonists. J.Clin. Investig. **2020**
16. Dani, M.; Dirksen, A.; Taraborrelli, P.; Torocastro, M.; Panagopoulos, D.; Sutton, R.; Lim, P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. Clin. Med. **2021**
17. Tale, S.; Ghosh, S.; Meitei, S.P.; Kolli, M.; Garbhapu, A.K.; Pudi, S. Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. QJM **2020**
18. Stratton, C.W.; Tang, Y.W.; Lu, H. Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. J. Med.Virol. **2021**
19. Boumaza, A.; Gay, L.; Mezouar, S.; Bestion, E.; Diallo, A.B.; Michel, M.; Desnues, B.; Raoult, D.; La Scola, B.; Halfon, P.; et al. Monocytes and

macrophages, targets of SARS-CoV-2: The clue for Covid-19 immunoparalysis. J. Infect. Dis. **2021**

20. Maltezou, H.C.; Raftopoulos, V.; Vorou, R.; Papadima, K.; Mellou, K.; Spanakis, N.; Kossyvakis, A.; Gioula, G.; Exindari, M.; Froukala, E.; et al. Association between upper respiratory tract viral load, comorbidities, disease severity, and outcome of patients with SARS-CoV-2 infection. J. Infect. Dis. **2021**
21. Bellan, M.; Soddu, D.; Balbo, P.E.; Baricich, A.; Zeppegno, P.; Avanzi, G.C.; Baldon, G.; Bartolomei, G.; Battaglia, M.; Battistini, S.; et al. Respiratory and psychophysical sequelae among patients withCOVID-19 four months after hospital discharge. JAMA Netw. Open **2021**
22. Muller, J.A.; Grob, R.; Conzelmann, C.; Kruger, J.; Merle, U.; Steinhart, J.; Weil, T.; Koepke, L.; PrelliBozzo, C.; Read, C.; et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. Nat. Metab. **2021**
23. Hayden, M.R. An immediate and long-term complication of COVID-19 may be type 2 diabetes mellitus: The central role of β-cell dysfunction, apoptosis and exploration of possible mechanisms. Cells **2020**
24. Sathish, T.; Tapp, R.J.; Cooper, M.E.; Zimmer, P. Potential metabolic and inflammatory pathways between COVID-19 and new-onset diabetes. Diabetes Metab. **2021**
25. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role
26. Naughton SX, Raval U, Pasinetti GM. Potential Novel Role of COVID-19 in Alzheimer's disease and preventative mitigation strategies. JAlzheimers Dis. 2020;76(1):21-5. doi: 10.3233/JAD-200537
27. Magoon R. Pulmonary vasculature in COVID-19: mechanism to monitoring! Korean J Anesthesiol. 2021 Apr;74(2):186-7. doi: 10.4097/kja.20536. Epub 2020 Oct 5

28. Kehoe PG, Wong S, Mulhim NAL, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer's disease in association with increasing amyloid-beta and tau pathology. Alzheimers Res Ther. 2016
29. Kuo CL, Pilling LC, Atkins JL, et al. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort. J Gerontol A Biol Sci Med Sci. 2020 Oct 15;75(11):2231-2. doi: 10.1093/gerona/glaa131
30. Patient-Led Research Collaborative. Report: What Does COVID-19 Recovery Actually Look Like? An Analysis of the Prolonged COVID-19 Symptoms Survey by Patient-Led Research Team. Available online: **https://patientresearchcovid19.com/research/report-1/**
31. Alpert, O.; Begun, L.; Garren, P.; Solhkhah, R. Cytokine storm induced new onset depression in patients with COVID-19. A new look into the association between depression and cytokines—Two case reports. Brain Behav. Immun. Health **2020**
32. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization
33. Beaud V, Crottaz-Herbette S, Dunet V, et al. Pattern of cognitive deficits in severe COVID-19. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2021 May;92(5):567-8. doi: 10.1136/jnnp-2020-325173. Epub 2020 Nov 20
34. Miners S, Kehoe PG, Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term. Alzheimer's Res Ther. 2020 Dec 30;12(1):170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w
35. Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. Lancet Psychiatry. 2020 Jul;7(7):611-27.
36. Zhou H, Lu S, Chen J, et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. J Psychiatr Res. 2020 Oct;129:98-102. doi: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.

37. Hampshire A, Trender W, Chamberlain SR, et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: An N=84,285 online study. medRxiv 2020;10.20.20215863.doi: 10.1101/2020.10.20.20215863
38. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, 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 Feb;8(2):130-40.
39. Woo MS, Malsy J, Pottgen J, et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. Brain Commun. 2020 Nov 23;2(2):fcaa205. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa205. eCollection 2020.
40. Lee Y, Subramaniapillai M, Brietzke E, et al. Anti-cytokine agents for anhedonia: targeting inflammation and the immune system to treat dimensional disturbances in depression. Ther Adv Psychopharmacol. 2018 Nov 19;8(12):337-48. doi: 10.1177/2045125318791944. eCollection 2018 Dec.
41. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. — URL: https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020. 12.24.20248802v2
42. Chistyakova MV, Zaitsev DN, et al. A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26 (7): 4485. DOI: 0.15829/1560-4071-2021-4485
43. Eleni Nakou, Estefania De Garate, Kate Liang et all. Imaging Findings of COVID-19-Related Cardiovascular Complications.Card Electrophysiol Clin. 2021; DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.008/ 45
44. lshansky B, Cannom D, Fedorowski A, et al. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS): a critical assessment. Prog Cardiovasc Dis. 2020;63:263-70. DOI:10.1016/j.pcad.2020.03.010
45. Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. Systemic Hypertension. 2020; 17 (3): 35-41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362

46. Shchendrygina A, Nagel E, Puntmann VO, Valbuena-Lopez S. COVID-19 myocarditis and prospective heart failure burden. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2021;19(1):5-14. doi: 10.1080/1477907 2.2021.1844005
47. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. Lancet Haematol. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352- 3026(20)30216-7
48. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. ACS Chem Neurosci. 2021; 12 (20): 3795-3805. DOI: 10.1021/acschemneuro.1c00477
49. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms – a systematic review and meta-analysis. 2021; 10: 40. DOI: 10.12688/ f1000research.28393.1
50. Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, et al. SARSCoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. Int J Immunopathol Pharmacol. 2021; 35: 20587384211027373. DOI:10.1177/20587384211027373
51. Somasundaram NP, Ranathunga I, Ratnasamy V, Wijewickrama PSA, Dissanayake HA, Yogendranathan N, et al. The impact of SARS-CoV-2 virus infection on the endocrine system. J Endocr Soc. 2020;2;4(8):bvaa082. doi: 10.1210/jendso/ bvaa082
52. Ehrenfeld M, Tincani A, Andreoli L, Cattalini M, Greenbaum A, Kanduc D, et al. Covid-19 and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2020;19(8):102597. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102597
53. Weng J, Li Y, Li J, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol. 2021; 6 (5): 344-346. DOI: 10.1016/S2468- 1253(21)00076-5

54. Patel K.P., Patel P.A., Vunnam R.R. et al. Gastrointestinal, hepatobiliary, and pancreatic manifestations of COVID-19 // J. Clin. Virol. 2020. Vol. 128. ID 104386
55. [Liu F., Long X., Zhang B. et al. ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2020
56. Starace M, Iorizzo M, Sechi A, et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. JAAD Int. 2021; 5: 11-18. DOI: 10.1016/j. Jdin.2021.07.006
57. Abrams, J.Y.; Godfred-Cato, S.E.; Oster, M.E.; Chow, E.J.; Koumans, E.H.; Bryant, B.; Leung, J.W.; Belay, E.D. Multisystem inflammatory syndrome in children associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2: A systemic review. J. Pediatr. 2020
58. Bamrah Morris, S.; Schwartz, N.; Patel, P.; Abbo, L.; Beauchamps, L.; Balan, S.; Lee, E.H.; Paneth-Pollak, R.; Geevarughese, A.; Lash, M.K.; et al. Case series of multisystem inflammatory syndrome in adults associated with SARS-CoV-2 infection-United Kingdom and United States, March–August 2020. Morbid/Mortal. Wkly. Rep. 2020

© Жабура М.О., Шостаковская А.С., Яцков И.А., 2022, Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» №7/2022.

Для цитирования: Жабура М.О., Шостаковская А.С., Яцков И.А. КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet» №7/2022.