



O'ZBEKISTON HARBIY

2024•MAXSUS SON №3

163 COVID-19

ва юрак-қон томир касалликлари-
нинг ўзига хос хусусиятлари

Т
И
В
И
В
И
У
Т
Т
И



ТАШҚИ
ҚУЛОҚ
210 ГЕМАНГ-
НОМАСИ



ЗАТЯЖНОЙ COVID: ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И ПРИЧИНЫ РАЗВИТИЯ

Собирова Г.Н., Каримов М.М., Усманходжаева А.А., Таджибаев А.А., Ражабов М.Н.
Ташкентская медицинская академия, Республиканский специализированный
научно-практический центр терапии и медицинской реабилитации, Ташкент,
Узбекистан

Xulosa

Uzoq muddatli COVID - bu SARS-CoV-2 virusi keltirib chiqaradigan o'tkir respirator sindromdan tuzalgan bemorlarning taxminan 10 foizida rivojlanadigan zaiflashuvchi kasallik. Bugungi kunga kelib, ushbu kasallikning 200 dan ortiq belgilari ma'lum va deyarli barcha tana tizimlarida disfunktsiyalar aniqlangan. Ushbu sharhda biz o'quvchini uzoq muddatli COVIDni o'rganishdagi zamonaviy yutuqlar bilan tanishishga va kelajakdagi klinik tadqiqotlar uchun ustuvor yo'nalishlarni aniqlashga taklif qilamiz.

Kalit so'zlar: uzoq muddatli COVID, patogenez, klinik belgilar, kechishi, oqibatlari

Резюме

Затяжной COVID — это изнурительное заболевание, развивающееся примерно у 10% пациентов, перенесших острый респираторный синдром, вызванный вирусом SARS-CoV-2. На сегодняшний день известны более 200 симптомов этого расстройства, а нарушения функций выявлены практически во всех системах организма. В данном обзоре мы предлагаем читателю ознакомиться с современными достижениями в изучении затяжного COVID и определяем приоритетные направления для будущих клинических исследований.

Ключевые слова: затяжной COVID, патогенез, симптомы, течение, прогноз

Summary

Long COVID is a debilitating illness that develops in approximately 10% of patients who recover from acute respiratory syndrome caused by the SARS-CoV-2 virus. To date, more than 200 symptoms of this disorder are known, and dysfunctions have been identified in almost all body systems. In this review, we invite the reader to familiarize themselves with modern advances in the study of long-term COVID and identify priority areas for future clinical research.

Keywords: long COVID, mechanisms, symptoms, course, prognosis

Актуальность

Затяжной COVID (также известный как «постковидный синдром») — это мультисистемное заболевание, которое развивается после острого респираторного синдрома, вызванного вирусом SARS-CoV-2. Согласно определению ВОЗ, затяжным COVID считается такое состояние, при котором симптомы длятся более 3 месяцев или же новые симптомы развиваются через 3 месяца после первичного заражения, причем длительность этих симптомов не должна быть меньше 2 месяцев и не должна быть вызвана другими, кроме COVID, причинами. По крайней мере, 65 миллионов человек во всем мире страдают затяжной формой COVID, исходя из консервативной оценки заболеваемости в 10% от более чем 651 миллиона зарегистрированных случаев COVID-19 во всем мире. Однако, это число, вероятно, намного выше из-за большого количества не задокументированных случаев. Считается, что затяжной COVID встречается у 10–30% не госпитализированных больных, 50–70% госпитализированных больных и у 10–12% ранее вакцинированных больных. Он встречается во всех возрастных группах и не зависит от степени тяжести острой фазы заболевания. Так, самый высокий процент заболеваемости наблюдается у лиц в возрасте от 36 до 50 лет, а большинство случаев приходится

на пациентов, перенесших легкое течение острой инфекции, так как эта популяция представляет собой большинство случаев COVID-19 [1].

Были проведены больше сотни исследований, посвященных изучению клинической картины затяжного COVID. Результаты этих исследований показали, что проявления могут быть разнообразными и включать симптомы повреждения практически всех органов и систем организма. Более того, затяжное течение COVID может повлечь за собой развитие новых патологических состояний, включая сердечно-сосудистые, тромботические и цереброваскулярные заболевания, диабет 2 типа, миалгический энцефаломиелит/синдром хронической усталости (МЭ/СХУ) и дисавтономию вегетативной нервной системы, особенно синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ). Симптомы могут сохраняться годами, а в случаях развития МЭ/СХУ и СПОТ - на всю жизнь. Тревожным также является тот факт, что на фоне отсутствия высокоэффективных методов лечения, значительная часть пациентов не в состоянии вернуться к прежней профессиональной деятельности, а масштабы инвалидизации, вызванной затяжным COVID, в некоторых странах уже способствуют нехватке рабочей силы.

Факторы риска развития этого заболевания



включают женский пол, диабет 2 типа, реактивацию вируса Эпштейна-Барра, наличие специфических аутоантител, заболевания соединительной ткани, синдром дефицита внимания и гиперактивности, хроническую крапивницу и аллергический ринит, однако у трети пациентов с длительным течением не было выявлено предшествующих патологий. Также, более высокая распространенность затяжного COVID зарегистрирована среди некоторых этнических групп, включая людей испанского или латиноамериканского происхождения, а социально-экономические факторы риска включают низкий доход и невозможность полноценно отдохнуть и восстановиться в первые недели после заражения COVID-19.

Относительно причин развития этого заболевания, вероятно существует множество, потенциально перекрывающихся механизмов. Было предложено несколько гипотез, включая персистенцию вируса SARS-CoV-2 в тканевых резервуарах; нарушение иммунной регуляции с реактивацией других патогенов (таких как вирусы герпеса, Эпштейна-Барра), воздействие SARS-CoV-2 на микробиоту кишечника, аутоиммунные механизмы, повышенное микрососудистое свертывание крови вследствие эндотелиальной дисфункции, и нарушение передачи сигналов в стволе мозга и/или блуждающем нерве [2].

Цель

Целью данной работы являлось изучение основных научных достижений в понимании патогенетических механизмов и клинических проявлений затяжного течения COVID для разработки новых методов лечения и улучшения качества жизни пациентов с этим заболеванием.

Материалы и методы исследования

В трех электронных базах данных (PubMed, Web of Science, Cochrane Library) проводился поиск полнотекстовых статей, посвященных патогенетическим механизмам, **клиническим проявлениям и течению затяжного COVID**, опубликованных до марта 2024 года.

Результаты и их обсуждение

Основные нарушения при затяжном COVID

Иммунология и вирусология

Изучение иммунной системы пациентов с длительным течением COVID, перенесших легкую острую форму COVID-19, выявило истощение запаса Т-клеток, снижение количества эффекторных клеток памяти CD4+ и CD8+ и повышенную экспрессию PD1 в центральных клетках памяти, сохраняющуюся в течение не менее 13 месяцев. Имеются также сведения о высокой активации врожденных иммунных клеток, отсутствии наивных Т- и В-клеток и повышенной экспрессии интерферонов I и III типа (интерферон- β (IFN β) и IFN λ 1), сохраняющихся в течение как минимум 8 месяцев после инфицирования. Комплексное сравнение пациентов с длительным

течением COVID с неинфицированными людьми и инфицированными лицами без длительного течения, выявило увеличение количества неклассических моноцитов, активированных В-клеток, дважды отрицательных В-клеток, а также CD4+ Т-клеток, секретирующих IL-4 и IL-6, снижение количества обычных дендритных клеток и истощенных Т-клеток, а также низкий уровень кортизола у пациентов с длительным течением COVID в среднем через 14 месяцев после заражения. Также была выявлена связь между гиперактивностью Т-клеток и персистенцией вируса в желудочно-кишечном тракте. Дополнительные исследования обнаружили повышенные уровни цитокинов, особенно IL-1 β , IL-6, TNF и IP10 у больных с когнитивными симптомами затяжного COVID. Многочисленные исследования выявили повышенные уровни аутоантител при длительном COVID, включая аутоантитела к ACE2 (рецептор входа SARS-CoV-2), β 2-адренорецепторам, мускариновым рецепторам M2, рецепторам AT1 ангиотензина II и ангиотензин 1-7 MAS-рецепторам. Высокие уровни других аутоантител были обнаружены у некоторых пациентов в острой фазе COVID-19, включая аутоантитела к соединительной ткани, компонентам внеклеточного матрикса, эндотелию сосудов, факторам свертывания крови и тромбоцитам, клеткам легочной ткани, центральной нервной системы, кожи и желудочно-кишечного тракта, иммуномодулирующим белкам (например, к цитокинам, хемокинам, компонентам комплемента и белкам клеточной поверхности). Однако наличие аутоантител не является основной причиной длительного течения COVID.

Реактивированные вирусы, включая EBV и HHV-6, были обнаружены у пациентов с длительным течением COVID. Известно, что реактивация этих вирусов приводит к фрагментации митохондрий и серьезно влияют на энергетический обмен. В недавнем исследовании было показано, что реактивация EBV коррелирует с повышенной утомляемостью и нейрокогнитивной дисфункцией у пациентов с длительным течением COVID.

Результаты нескольких исследований установили, что низкая выработка антител к SARS-CoV-2 или ее отсутствие, а также другие признаки слабой иммунной реакции в острой стадии COVID-19 могут служить предикторами длительного течения COVID через 6-7 месяцев как у госпитализированных, так и у негоспитализированных пациентов. Признаками слабой иммунной реакции являются низкий исходный уровень IgG, низкие уровни рецептор-связывающего домена и спайк-специфических В-клеток памяти, низкие уровни нуклеокапсида IgG и низкие пики спайк-специфического IgG. В одном из исследований слабый или отсутствующий ответ CD4+ Т-клеток и CD8+ Т-клеток был отмечен у пациентов с тяжелым длительным течением COVID, а



другое исследование выявило более низкие уровни CD8⁺ Т-клеток, экспрессирующих CD107a, и снижение CD8⁺ Т-клеток продуцирующих интерферон- γ у пациентов с длительным течением COVID по сравнению с инфицированными контрольными группами без длительного течения COVID. Было обнаружено, что высокие уровни аутоантител при длительном COVID обратно коррелируют с защитными антителами к COVID-19, что позволяет предположить, что пациенты с высокими уровнями аутоантител больше подвержены персистенции инфекции. В подтверждение этой гипотезы было обнаружено, что персистенция вируса SARS-CoV-2 в кишечнике характеризуется более низкими уровнями и замедлением выработки рецептор-связывающего домена IgA и антител IgG. Существуют серьезные различия в образовании антител, серореверсии и уровнях титров антител в зависимости от пола: у женщин наблюдается меньшая вероятность сероконверсии, большая вероятность серореверсии, более низкие уровни антител в целом и быстрое снижение антител после вакцинации, что частично объясняет высокую подверженность женщин к затяжному течению COVID.

Таким образом, персистенция вируса в результате иммунологических нарушений рассматривается как основная причина длительного течения COVID. У больных часто обнаруживаются вирусные белки и/или РНК в репродуктивной системе, сердечно-сосудистой системе, мозге, мышцах, глазах, лимфатических узлах, аппендиксе, ткани молочной железы, печени, легких, плазме, кале и моче. В одном из исследований циркулирующий спайк-антиген SARS-CoV-2 был обнаружен у 60% пациентов с длительным течением COVID в течение 12 месяцев после постановки диагноза по сравнению с контрольной группой, состоящей из лиц, перенесших острую фазу, но не обнаруживающих симптомов длительного течения, что, вероятно, объясняется наличием резервуара активного вируса или компонентов вируса у лиц с затяжным течением. Действительно, результаты исследований с использованием биопсии желудочно-кишечного тракта указывают на то, что у некоторых пациентов вирус в течении долгого времени может сохраняться в тканях ЖКТ [3,4].

Сосудистые нарушения и повреждение органов

Хотя первоначально COVID-19 считался респираторным заболеванием, позже было выяснено, что SARS-CoV-2 способен повреждать многие другие системы организма. Повреждения, обнаруженные в различных тканях, в основном объясняются иммуноопосредованной реакцией и последующим воспалением, а не прямым поражением клеток вирусом. Нарушение системы кровообращения в основном представлены эндотелиальной дисфункцией и ее последствиями, такими как повышенный риск тромбоза глубоких вен,

легочной эмболии и кровотечений. Микротромбы, обнаруженные как при остром, так и при длительном течении COVID-19, предрасполагают к развитию тромбозов, а долгосрочные изменения размера и жесткости клеток крови может также негативно повлиять на доставку кислорода тканям. Длительное снижение плотности сосудов, особенно мелких капилляров, было обнаружено у пациентов с длительным течением COVID по сравнению с контрольной группой через 18 месяцев после заражения. Исследование, обнаружившее повышенные уровни биомаркеров сосудистой патологии в крови при COVID, также показало, что маркеры ангиогенеза ANG1 и P-селектин являются предикторами длительного течения COVID.

Анализ базы данных Министерства по делам ветеранов США, включающий более 150 000 человек, показал значительно повышенный риск развития различных сердечно-сосудистых заболеваний через 1 год после заражения SARS-CoV-2, включая сердечную недостаточность, аритмии и инсульт, независимо от тяжести первоначального проявления COVID-19. Исследования с использованием МРТ сердца выявили нарушения сердечной деятельности у 78% из 100 человек, у которых ранее был диагностирован COVID-19 (в среднем через 71 день после заражения) и у 58% участников с длительным течением COVID (через 12 месяцев после заражения), что подтверждает стойкость нарушений сердечной деятельности.

Кроме сердечно-сосудистых нарушений, многочисленные исследования выявили повреждение и других органов. Так, одно проспективное исследование с участием лиц из группы низкого риска, исследовавшее сердце, легкие, печень, почки, поджелудочную железу и селезенку, показало, что у 70% из 201 пациентов было найдено повреждение по крайней мере одного из органов, а у 29% - множественное повреждение. В ходе последующего исследования, продолжавшегося один год, проведенного той же исследовательской группой с участием 536 участников, авторы исследования обнаружили, что у 59% пациентов наблюдалось поражение одного органа, а у 27% — полиорганное повреждение. В исследовании, включавшем более 89 000 человек, перенесших COVID-19, был выявлен повышенный риск заболевания почек. Другой анализ, включавший более 181 000 человек, переболевших COVID-19, показал, что инфекция также увеличивает риск развития диабета 2 типа. Таким образом, эти исследования показывают, что повреждение органов при длительном течении COVID являются стойкими, а долгосрочные последствия этих повреждений остаются пока недостаточно изученными [5,6].

Неврологические и когнитивные нарушения

Неврологические и когнитивные симптомы являются основной особенностью длительного



течения COVID, существенно снижающим качество жизни пациентов. Они включают сенсомоторные симптомы, потерю памяти, когнитивные нарушения, парестезии, головокружение и проблемы с равновесием, чувствительность к свету и шуму, потерю обоняния или вкуса, а также вегетативную дисфункцию.

По данным одного из метаанализов, утомляемость была обнаружена у 32%, а когнитивные нарушения — у 22% пациентов с COVID-19 через 12 недель после заражения. Когнитивные нарушения, развивающиеся при COVID настолько выражены, что они приравниваются к когнитивному снижению, развивающемуся за 10 летний период естественного старения. Более того, эти нарушения могут усиливаться с течением времени. Так, в одном из исследований когнитивная дисфункция была первоначально обнаружена у 16% пациентов через 2 месяца после заражения, но уже через 12 месяцев число пациентов с когнитивными симптомами достигло 26%. Распространенность когнитивных нарушений после COVID в реальности может быть еще выше, так как часть пациентов могут даже не подозревать о наличии у них когнитивной дисфункции. Они возникают независимо от наличия эмоциональных расстройств, таких как тревога и депрессия, и встречаются с одинаковой частотой как у госпитализированных, так и негоспитализированных пациентов. Изучение более чем 1,3 миллионов человек, переболевших COVID-19, показало, что симптомы эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии) со временем могут самостоятельно уменьшиться, но повышенный риск развития когнитивных нарушений, судорог, деменции, психоза и других нейрокогнитивных нарушений сохраняется, как минимум, в течение 2 лет.

Механизмы развития когнитивной дисфункции при затяжном COVID изучены многочисленными исследованиями. Их развитие тесно связано с активацией кинуренинового пути метаболизма глюкозы клетками. Тяжесть когнитивных расстройств особенно коррелирует с присутствием в крови метаболитов хинолиновой кислоты, 3-гидроксиантралиновой кислоты и кинуренина. Считается, что активация кинуренинового пути происходит за счет повышения активности провоспалительных цитокинов, а промежуточные метаболиты этого пути способны проникать сквозь гемато-энцефалический барьер и оказывать выраженное нейротоксическое действия, таким образом приводя к повреждению нейронов. Возможные механизмы также включают нейровоспаление, повреждение кровеносных сосудов вследствие коагулопатии и эндотелиальной дисфункции, а также непосредственное повреждение нейронов вирусом. Исследования также обнаружили нарушения, схожие с нарушениями при болезни Альцгеймера. У пациентов с длительным течением COVID обнаружены пептиды, которые

трансформируются в токсичные для нейронов амилоидные бляшки. Кроме того, учеными описаны диффузное воспаление нервной ткани, гипометаболизм головного мозга и ствола мозга, коррелирующий с когнитивными симптомами, аномальные показатели спинномозговой жидкости, аномальные уровни митохондриальных белков, а также клеточные компоненты вируса SARS-CoV-2, дефицит тетрагидробиоптерина и признаки окислительного стресса. В недавнем препринте сообщалось о многолинейной клеточной дисрегуляции и потере миелина, с гиперреактивностью микроглии, схожей с той, которая наблюдается при химиотерапии, даже у пациентов перенесших острую фазу в легкой форме. В глазах при длительном течении COVID наблюдается потеря мелких нервных волокон роговицы и повышенная плотность дендритных клеток, а также значительно измененные реакции зрачков на свет и нарушение микроциркуляции сетчатки. Некоторые исследователи считают, что SARS-CoV-2 может инфицировать и реплицироваться в органоидах сетчатки и оттуда проникать в мозг. Исследование Британского биобанка, которое использовало визуализацию мозга у одних и тех же пациентов до и после COVID-19, а также у контрольных лиц, показало уменьшение толщины серого вещества в орбитофронтальной коре и парагиппокампальной извилине, общее уменьшение размера мозга и большее снижение когнитивных функций у пациентов после COVID-19 по сравнению с контрольной группой.

Схожие изменения в нервной системе обнаружены и в животных моделях COVID-19. Так, инфицирование мышей вирусом SARS-CoV-2 приводило к повышению реактивности микроглии и повышению уровня CCL11, что коррелировало с когнитивной дисфункцией и нарушением нейрогенеза. В другом исследовании инфицирование хомяков приводило к длительному воспалительному процессу в головном мозге, включавшем активацию Т-клеток и миелоидных клеток, выработку провоспалительных цитокинов и интерферона, что коррелировало с тревожным и депрессивноподобным поведением у хомяков. У инфицированных приматов с легкой формой заболевания также возникали реакции воспаления в мозговой ткани, повреждение нейронов и апоптоз, микрокровоизлияния в мозг, а также хроническая гипоксемия и гипоксия мозга.

Недавние сообщения указывают на низкие уровни кортизола в крови у пациентов с длительным течением COVID по сравнению с лицами из контрольной группы, с длительностью симптомов более 1 года. Низкая выработка кортизола надпочечниками в норме компенсируется увеличением выработки адренокортикотропного гормона (АКТГ) гипофизом, однако этого не происходит при затяжном COVID, что указывает на дисфункцию гипоталамо-гипофизарно-



надпочечниковой оси, что может быть следствием нейровоспалительного процесса [7,8].

Репродуктивная система

Об изменениях в репродуктивной системе часто сообщается при длительном течении COVID, хотя еще недостаточно сведений, чтобы достоверно определить степень нарушения функций этой системы. Наиболее частой жалобой является нарушения менструального цикла (нерегулярные и редкие менструации), которые чаще возникают у женщин при длительном COVID, чем у женщин, перенесших COVID-19, но без затяжного течения. Также имеются сведения, что обострение симптомов длительного COVID у женщин чаще возникают во время менструации и в течении недели перед менструацией. Кроме того, наблюдаются снижение овариального резерва и изменения секреции половых гормонов. Считается, что нарушения в репродуктивной системе у женщин связаны с обилием рецепторов ACE2 в ткани яичников и эндометрия. Известно, что эти рецепторы являются входными воротами для вируса SARS-CoV-2. Лица с COVID-19 и изменениями менструального цикла чаще испытывают усталость, головную боль, боль в теле и одышку, чем те, у кого нет изменений менструального цикла. Стоит отметить что нарушения репродуктивной системы также описаны в литературе по МЭ/СХУ. Например, имеется связь между МЭ/СХУ и предменструальным дисфорическим расстройством, синдромом поликистозных яичников, нарушениями менструального цикла, кистами яичников, ранней менопаузой и эндометриозом. Беременность, послеродовые изменения, перименопауза и колебания менструального цикла влияют на тяжесть МЭ/СХУ, метаболические и иммунные изменения.

У мужчин, документально подтверждена персистенция вируса в тканях полового члена, а также повышенный риск эректильной дисфункции, вероятно, вызванной эндотелиальной дисфункцией. В одном из исследований сообщалось о нарушениях количества сперматозоидов, объема спермы, подвижности, морфологии сперматозоидов и концентрации сперматозоидов у лиц с длительным течением COVID по сравнению с лицами из контрольной группы. Эти изменения коррелировали с повышенными уровнями цитокинов и наличием каспазы 8, каспазы 9 и каспазы 3 в семенной жидкости. Таким образом, нарушения в репродуктивной системе как у женщин, так и мужчин, являются частью клинической картины затяжного COVID. Требуются дополнительные исследования для того, чтобы лучше понять патофизиологию этих нарушений [9,10].

Дыхательная система

Респираторные симптомы являются одним из главных проявлений длительного COVID. Одышка и кашель сохраняются в течение как минимум 7 месяцев у 40% пациентов с длительным течением

COVID. Несколько исследований с использованием методов визуализации, в которых участвовали лица с длительным течением COVID, продемонстрировали многочисленные легочные нарушения, в том числе так называемые «воздушные ловушки» и нарушение перфузии легких. Иммунологическое и протеомное исследование пациентов через 3–6 месяцев после заражения обнаружило апоптоз и повреждение эпителия в дыхательных путях, а иммунологические исследования выявили корреляцию между снижением функции легких, системным воспалением и Т-клетками, специфичными для SARS-CoV-2 [11].

Желудочно-кишечная система

Длительные желудочно-кишечные симптомы COVID включают тошноту, боль в животе, потерю аппетита, изжогу и запор. Состав кишечной микробиоты значительно изменяется у пациентов с COVID-19, что также является характерным и для МЭ/СХУ. Для затяжного COVID характерны более высокие уровни *Ruminococcus gавus* и *Bacteroides vulgatus*, более низкие уровни *Faecalibacterium prausnitzii*, низкие уровни бактерий, продуцирующих бутират, что тесно коррелирует с длительностью течения COVID. Была выявлена связь между сохраняющимися респираторными и неврологическими симптомами и конкретными кишечными патогенами. Кроме того, РНК SARS-CoV-2 присутствует в образцах стула пациентов с острым COVID-19, при этом по мере выздоровления содержание вируса уменьшается. Так, одно из исследований показало сохранение вируса в кале у 12,7% пациентов через 4 месяца и у 3,8% через 7 месяцев после постановки диагноза. В то время как у большинства пациентов с длительными симптомами COVID персистенция антигена в слизистой оболочке кишечника сохранялась и через 7 месяцев после заражения. Более высокие уровни грибковой транслокации из эпителия кишечника и/или легких в кровь были обнаружены у пациентов с длительным течением COVID по сравнению с пациентами без длительного COVID, что, возможно, провоцирует длительную продукцию провоспалительных цитокинов. Интересно, что пересадка кишечных бактерий от пациентов с длительным течением COVID здоровым мышам приводит у мышей к нарушению когнитивных функций и снижению защитных механизмов в легких, что частично купируется лечением комменсальной пробиотической бактерией *Bifidobacterium longum* [12].

Течение болезни и прогноз

Начало и течение болезни различаются у разных людей и зависит от типа симптомов. Например, когнитивные симптомы часто возникают через несколько недель или месяцев. Среди пациентов с когнитивными симптомами 43% сообщили о появлении этих нарушений через 1 месяц после заражения COVID-19. Некоторые нейрокогнитивные



симптомы со временем ухудшаются и имеют тенденцию сохраняться дольше, тогда как желудочно-кишечные и респираторные симптомы с большей вероятностью будут уменьшаться. Кроме того, боли в суставах, костях, ушах, шее и спине, а также парестезии, выпадение волос, нечеткость зрения и отеки ног, рук и ступней чаще наблюдаются через 1 год. Паросмия возникает в среднем через 3 месяца после первичного заражения и в отличие от других нейрокогнитивных симптомов, выраженность этого симптома часто уменьшается с течением времени.

К сожалению, лишь немногие люди с длительным течением COVID демонстрируют полное выздоровление. Так, одно из исследований показало, что 85% пациентов, у которых симптомы появились через 2 месяца после первоначального заражения, сообщили о сохранении симптомов через 1 год [13].

Затяжной COVID в детском возрасте

Затяжное течение COVID встречается у детей всех возрастов. Одно из первых исследований, посвященных изучению клинической картины затяжного COVID у детей, показало, что такие симптомы как повышенная утомляемость, головная боль, головокружение, одышка, боль в груди, дизосмия, дисгевзия, снижение аппетита, трудности с концентрацией внимания, проблемы с памятью, умственное и физическое истощение и нарушения сна чаще встречаются у лиц 15-19 лет, перенесших COVID, по сравнению с контрольной группой того же возраста никогда не болевшей COVID. Впоследствии, схожие результаты были получены и в других рандомизированных контролируемых исследованиях. Так, общенациональное исследование, проведенное в Дании, выявило что дети с положительным результатом ПЦР-теста на SARS-CoV-2 имеют более высокий шанс того, что, хотя бы один из вышеуказанных симптомов, будет сохраняться на протяжении более 2 месяцев. Имеются сведения, указывающие на то, что у детей, переболевших COVID, впоследствии, чаще регистрируются повреждения печени, повышен риск развития острой легочной эмболии, миокардита и кардиомиопатии, венозных тромбозов, острой почечной недостаточности и диабета 1 типа, могут развиваться функциональные и структурные изменения в головном мозге и в легочной ткани, аналогичные изменениям, наблюдаемым у взрослых. А у младенцев, рожденных от женщин,

переболевших COVID-19 во время беременности, чаще диагностируются нарушения развития нервной системы в первый год после родов. Факторами риска развития длительного COVID у детей являются синдром дефицита внимания с гиперактивностью, хроническая крапивница и аллергический ринит.

Необходимы дополнительные исследования длительного течения COVID у детей, хотя существуют трудности с созданием надлежащей контрольной группы из-за проблем с тестированием. Несколько исследований показали, что дети, инфицированные SARS-CoV-2, по сравнению со взрослыми значительно реже получают положительный результат ПЦР-теста, несмотря на сероконверсию через несколько недель, в результате чего до 90% случаев инфицирования у детей остаются пропущенными. Кроме того, у детей по сравнению со взрослыми гораздо меньше вероятность сероконверсии, и, даже в случае появления антител, высока вероятность того, что через несколько месяцев после заражения будет наблюдаться ослабление иммунной реакции [14].

Выводы

Затяжной COVID — это мультисистемное заболевание, включающее в себя такие симптомы как когнитивные расстройства, сосудистые нарушения, повышенную свертываемость крови, желудочно-кишечные, респираторные и многие другие нарушения. Это заболевание уже негативно отразилось на качестве жизни миллионов людей по всему миру, и их число продолжает расти. Представление о том, что COVID-19 имеет только респираторные последствия, может привести к запоздалому распознаванию неврологических, сердечно-сосудистых и других мультисистемных последствий COVID-19. К сожалению, многие клиницисты по-прежнему уделяют большее внимание лечению и реабилитации респираторных проявлений, что способствует усугублению неврологических, когнитивных и других проявлений.

К сожалению, существующие методы диагностики и лечения недостаточно эффективны [15], поэтому необходимы многочисленные дополнительные клинические испытания для разработки новых методов лечения, направленных на устранение возможных биологических механизмов затяжного течения COVID, включая персистенцию вируса, воспаление, чрезмерное свертывание крови и аутоиммунные механизмы.

**Список использованной литературы**

- Davis, H. E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *eClinicalMedicine* 38, 101019 (2021).
- 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.* 12, 698169 (2021).
- Klein, J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.08.09.22278592> (2022).
- Phetsouphanh, C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 23, 210–216 (2022).
- Hafke, M. et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J. Transl. Med.* 20, 138 (2022).
- Katsoularis, I. et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study. *BMJ* 377, e069590 (2022).
- Cysique, L. A. et al. Post-acute COVID-19 cognitive impairment and decline uniquely associate with kynurenine pathway activation: a longitudinal observational study. Preprint at medRxiv <https://doi.org/10.1101/2022.06.07.22276020> (2022).
- Crivelli, L. et al. Changes in cognitive functioning after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Alzheimers Dement.* 18, 1047–1066 (2022).
- Maleki, B. H. & Tartibian, B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study. *Reproduction* 161, 319–331 (2021).
- Khan, S. M. et al. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 226, 270–273 (2022).
- Littlefield, K. M. et al. SARS-CoV-2-specific T cells associate with inflammation and reduced lung function in pulmonary post-acute sequelae of SARS-CoV-2. *PLOS Pathog.* 18, e1010359 (2022).
- Zollner, A. et al. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology* 163, 495–506.e8 (2022).
- Tran, V.-T., Porcher, R., Pane, I. & Ravaud, P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort. *Nat. Commun.* 13, 1812 (2022).
- Kompaniyets, L. Post-COVID-19 symptoms and conditions among children and adolescents — United States, March 1, 2020–January 31, 2022. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep.* 71, 993–999 (2022).
- Ledford, H. Long-COVID treatments: why the world is still waiting. *Nature* 608, 258–260 (2022).