BY-NC-SA 4.0

Долгий COVID-19

Ю.Г. Белоцерковская✉, А.Г. Романовских, И.П. Смирнов, А.И. Синопальников

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Термин «долгий COVID-19» описывает долгосрочные последствия новой коронавирусной инфекции COVID-19. Пациенты с тяжелой формой COVID-19, нуждающиеся в госпитализации, а также те, которые наблюдаются амбулаторно с легкими клиническими формами заболевания, часто отмечают персистирующие неделями и месяцами усталость, одышку, разнообразные боли, кашель и другие респираторные и внелегочные симптомы. Общепринятые временные рамки, которые разграничивают продолжительность острой и подострой фазы инфекции от долгого COVID-19, составляют 28 дней. В статье описываются длительность и особенности течения клинических нарушений, вызванных COVID-19 и сохраняющихся после завершения острой фазы заболевания. Кроме того, приводятся имеющиеся на сегодняшний день представления о причинах долгосрочных последствий и возможностях медикаментозной и нефармакологической коррекции.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция, COVID-19, долгий COVID-19, постковидный синдром, осложнения COVID-19, лечение COVID-19

Для цитирования: Белоцерковская Ю.Г., Романовских А.Г., Смирнов И.П., Синопальников А.И. Долгий COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805

Long COVID-19

Yulia G. Belotserkovskaya✉, Anna G. Romanovskikh, Igor P. Smirnov, Alexander I. Sinopalnikov

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

Abstract

The term "long COVID-19" describes the long-term effects of the novel coronavirus infection COVID-19. Patients with severe COVID-19 who require hospitalization, as well as those who are on outpatient treatment with mild clinical forms of the disease, often report persistent fatigue, shortness of breath, pain, cough and other respiratory and extrapulmonary symptoms for weeks and months. The generally accepted time frame that separates the duration of the acute and subacute phase of infection from the long COVID-19 is 28 days. The article describes the duration and the course of clinical disorders caused by COVID-19 and their persisting after the end of the acute phase of the disease. In addition, the current understanding of the causes of long-term consequences and the possibilities of drug and non-pharmacological correction are presented.

Keywords: new coronavirus infection, COVID-19, long COVID-19, post-COVID-19 syndrome, complications of COVID-19, treatment of COVID-19

For citation: Belotserkovskaya YuG, Romanovskikh AG, Smirnov IP, Sinopalnikov AI. Long COVID-19. Consilium Medicum. 2021; 23 (3): 261–268. DOI: 10.26442/20751753.2021.3.200805

Введение

Термин «долгий COVID-19» (#LongCovid) впервые использован в социальной сети 20.05.2020 доктором Элизой Перего из Ломбардии (Италия), перенесшей новую коронавирусную инфекцию, для описания своей истории борьбы с разнообразными, волнообразно меняющимися симптомами заболевания на протяжении нескольких месяцев [1]. Всего за несколько недель термин приобрел популярность, и уже в июне 2020 г. стали появляться сообщества пациентов, использовавшие это словосочетание в виде хэштегов на разных языках (например, #apresJ20 на французском языке, #covidpersistente на испанском; #MitCor – onaLeben на немецком и т.д.). Очень скоро «долгий COVID-19» перешел из социальных сетей в печатные средства массовой информации, когда в конце июня 2020 г. некая газета описала, как доктор Джейк Суэтт присоединился к группе поддержки «Long Covid Support Group» (https://www.longcovid.org) [2]. Медицинское сообщество поддержало необходимость широкого освещения проблемы. 10 июля «Британский медицинский журнал» (BMJ) опубликовал обращение группы британских врачей, перенесших COVID-19 и продолжающих испытывать симптомы, в котором подчеркивалась недостаточная осведомленность врачей и других медицинских работников Национальной службы здоровья о длительных, разнообразных и странных симптомах заболевания [3]. Уже 14 июля 2020 г. BMJ опубликовал клиническую статью «Что мы знаем о долгом COVID?». Авторы статьи подчеркнули, что SARS-CoV-2 является новым вирусом, а это значит, что остается много вопросов для медицинского и научного сообщества, и для получения ответов на эти вопросы необходимы исследования для оценки долгосрочных последствий COVID-19 [4]. Далее последовали публикации в различных медицинских журналах и мероприятия с участием представителей Всемирной организации здравоохранения, в которых термин «долгий COVID-19» использовался для описания хронических последствий инфекции, оценки значения

Информация об авторах / Information about the authors

✉**Белоцерковская Юлия Геннадьевна** – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: belo-yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1224-1904

Романовских Анна Геннадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-9675-7451

Смирнов Игорь Павлович – ассистент каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. ORCID: 0000-0001-8954-5303

Синопальников Александр Игоревич – д-р мед. наук, проф., зав. каф. пульмонологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

✉**Yulia G. Belotserkovskaya** – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: belo-yuliya@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1224-1904

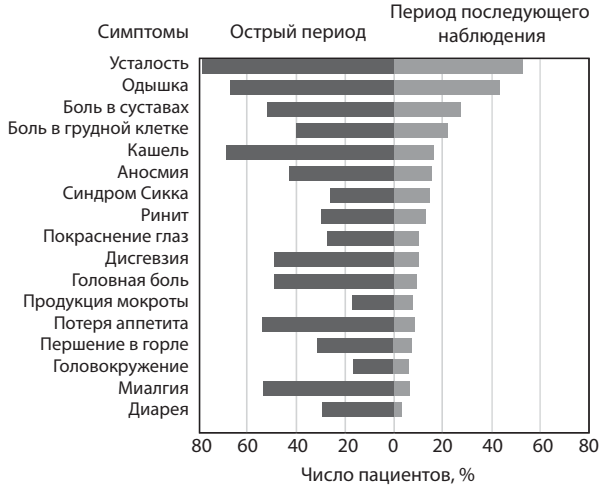
Anna G. Romanovskikh – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-9675-7451

Igor P. Smirnov – Assistant, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. ORCID: 0000-0001-8954-5303

Alexander I. Sinopalnikov – D. Sci. (Med.), Prof., Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: aisyn@list.ru; ORCID: 0000-0002-1990-2042

https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200805

Рис. 1. Наиболее распространенные симптомы, ассоциированные с COVID-19 у госпитализированных пациентов в остром периоде заболевания и в период последующего наблюдения (n=143). Основные критерии выписки из стационара (завершение острого периода): отсутствие лихорадки 3 дня и более, улучшение клинических симптомов и лабораторных параметров, 2 отрицательных теста – мазка из носоглотки на присутствие РНК к SARS-CoV-2 методом ПЦР [7].



для здравоохранения и экономики разных стран [5, 6]. Так термин «долгий COVID-19» прочно укоренился в медицинском и научном сообществе.

Особенности течения клинических нарушений после завершения острой фазы COVID-19

В настоящее время не существует международно признанного определения долгого COVID-19. Общепринятые временные рамки, которые разграничивают продолжительность острой и подострой фазы инфекции от долгого COVID-19, составляют 28 дней. На этом этапе нашего понимания проблемы существует некоторая неопределенность относительно того, какие симптомы острого COVID-19 будут сохраняться до 1 мес, какие могут продолжаться как долгий COVID-19, а какие манифестируют спустя время. Пациенты с тяжелой формой COVID-19, нуждающиеся в госпитализации, часто отмечают персистирующие усталость, одышку, разнообразные боли, кашель и другие симптомы (рис. 1) [7]. Во время госпитализации, продолжительность которой в среднем составляет 14 дней, большинство пациентов нуждаются в респираторной поддержке вследствие дыхательной недостаточности на фоне изменений в легочной ткани. После выписки менее 13% пациентов чувствуют себя здоровыми, в то время как большинство продолжают испытывать до 3 и более симптомов заболевания, в число которых не входит, как правило, только лихорадка (табл. 1).

Однако сохраняющиеся симптомы в течение 3–4 нед ассоциируются не только с тяжелым течением заболевания. Исследование, проведенное Американским центром по контролю и профилактике заболеваний, в ходе которого опрошены 274 человека с подтвержденным лабораторно COVID-19, лечившихся амбулаторно, показало, что даже у молодых людей симптомы могут регрессировать медленно: 26% опрошенных в возрасте от 18 до 34 лет сообщили, что не вернулись к своему обычному состоянию здоровья в течение 14–21 дня после первого положительного теста – мазков из носоглотки методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Причем число лиц, длительно испытывающих проблемы со здоровьем, выросло до 47% в возрасте ≥50 лет. Кроме того, независимо от возраста чем больше число ранее существовавших хронических состояний, тем больше вероятность того, что разрешение симптомов будет отложено [8].

Еще одно исследование показало, что для разрешения симптомов могут потребоваться месяцы, даже среди негоспитализированных лиц с легким течением заболевания в острой фазе [9]. Из 180 участников исследования 53,1% – о персистенции хотя бы одного симптома в среднем через 125 дней после начала заболевания, 33,3% сообщили об одном или двух симптомах и 19,4% – о трех или более симптомах. При последнем наблюдении 46,9% больных (n=84) были бессимптомными, в то время как 33,0% (n=59) сообщили о одном или двух симптомах и 20,1% (n=36) сообщили о трех или более симптомах (табл. 2). Наиболее распространенными стойкими симптомами были усталость, потеря обоняния и вкуса, а также артралгии (рис. 2).

Разнообразие, вариабельность, цикличность симптомов вызывают удивление. Значительная доля заболевших не испытывают проблем со здоровьем до заражения SARS-CoV-2. Во время острой фазы все пациенты жалуются на огромное число разнообразных симптомов. Далее, по мере регрессии лихорадки и респираторных симптомов, у части пациентов сохраняются стойкие системные проявления, некоторые из них постепенно уменьшаются. У другой группы пациентов симптомы практически исчезают после острой фазы болезни, а затем, спустя несколько дней или недель, возвра-

Таблица 1. Характеристики пациентов с COVID-19 в период и после госпитализации (n=143) [7]

		Абс. (%)
Характеристики пациентов в период госпитализации	Изменения в легочной ткани, характерные для COVID-19	104 (72,7)
	Пребывание в ОРИТ	18 (12,6)
	Респираторная поддержка	
	O_2-терапия	77 (53,8)
	НИВЛ	21 (14,7)
	ИВЛ	7 (4,9)
	Назначение тоцилизумаба	44 (30,8)
	Длительность госпитализации, дни	13,5±9,7
Характеристики пациентов при последующем наблюдении	Количество дней от начала болезни	60,3±13,6
	Количество дней после выписки	36,1±12,9
	Количество персистирующих симптомов	
	Нет	18 (12,6)
	1–2	46 (32,2)
	3 и более	79 (55,2)
	Ухудшение качества жизни	63 (44,1)

Примечание. ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии, НИВЛ – неинвазивная ИВЛ.

щаются/усиливаются во множестве, чтобы сохраняться длительно. Некоторые пациенты описывают циклическую природу своих симптомов, с периодами улучшений и ухудшений каждые несколько дней. И все это происходит не только после госпитализации в связи с тяжелым дебютом заболевания, но и после периода изоляции дома с нетяжелыми первоначальными проявлениями. В дальнейшем большому числу перенесших COVID-19 проводится тщательное обследование у терапевтов, специалистов по инфекционным заболеваниям, кардиологов, пульмонологов, неврологов, но не выявляется значимых нарушений, чтобы объяснить все симптомы, и статус «функциональные нарушения» становится доминирующим.

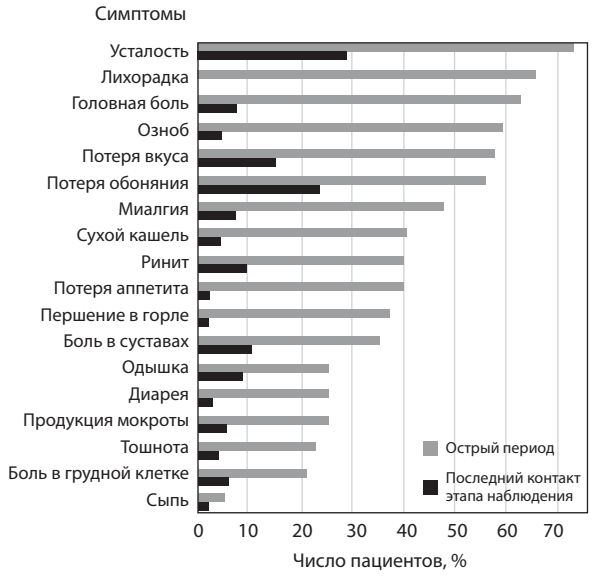
Вероятные причины долгого COVID-19

Безусловно, предпринимаются попытки объяснить причины долгого COVID-19. К возможным причинам относят вероятную персистенцию вируса в организме человека; пролонгирование системного иммунного воспаления; остаточные повреждения, сохраняющееся после острой фазы инфекции; ухудшение течения сопутствующих заболеваний [10]. Но все это может быть лишь верхушкой айсберга.

Проблема периода восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции не исчерпывается разнообразными соматическими респираторными и внелегочными нарушениями. Процесс выздоровления нельзя описывать только в терминах персистенции и регрессии симптомов со стороны дыхательных путей и различных внутренних органов. Появляется все больше свидетельств того, что коронавирусы воздействуют на центральную нервную систему (ЦНС) [11]. Неврологические симптомы и когнитивная дисфункция (нарушение внимания, памяти, исполнительных процессов, зрительного восприятия, беглости речи и др.) после заражения COVID-19, вероятно, являются результатом взаимодействия множественных причин, в частности прямого повреждения вирусом коры головного мозга и прилегающих подкорковых структур, косвенных эффектов из-за системных нарушений, не связанных с ЦНС, а также психологической травмы.

Коронавирусы человека являются одной из нескольких групп вирусов, которые считаются потенциально нейротропными. Во время вспышек инфекций, вызванных SARS-CoV и MERS-CoV, выявлялось присутствие вируса в головном мозге и спинномозговой жидкости уже на 1-й неделе заболевания [12]. Во время серии аутопсий пациентов, погибших в результате вспышки тяжелого острого респираторного синдрома в 2003 г., обнаруживались фрагменты генома SARS-CoV в коре головного мозга и гипоталамусе [13].

Рис. 2. Наиболее распространенные симптомы, ассоциированные с COVID-19 у амбулаторных пациентов в остром периоде заболевания и в период последующего наблюдения (телефонные интервью); n=180. 99 (55%) пациентов прошли одно последующее телефонное интервью (в дополнение к базовому интервью), 33% (n=59) – 2 последующих телефонных интервью, 7% (n=13) – 3 последующих телефонных интервью и 1% (n=2) – 4 последующих телефонных интервью. Среднее количество дней от появления симптомов до 1-го телефонного интервью составило 81±28 дней, до последнего телефонного интервью – 125±17 дней [9].



Позднее у пациентов, погибших в результате заражения MERS-CoV, диффузные поражения регистрировались в различных областях мозга, включая белое вещество и подкорковые области лобной, височной и теменной долей [14]. С учетом лабораторных и аутопсийных находок предложены два основных механизма поражения ЦНС: непосредственное инфицирование периферических отделов нейронов, в том числе обонятельных, и использование аксонального транспорта для продвижения в ЦНС [15]; преодоление вирусом гематоэнцефалического барьера в результате повышения его проницаемости на фоне воспаления [16].

Значительная доля пациентов с COVID-19 нуждаются в респираторной поддержке, включая искусственную вентиляцию легких (ИВЛ), вследствие альвеолярного повреждения и развития острого респираторного дистресс-синдрома

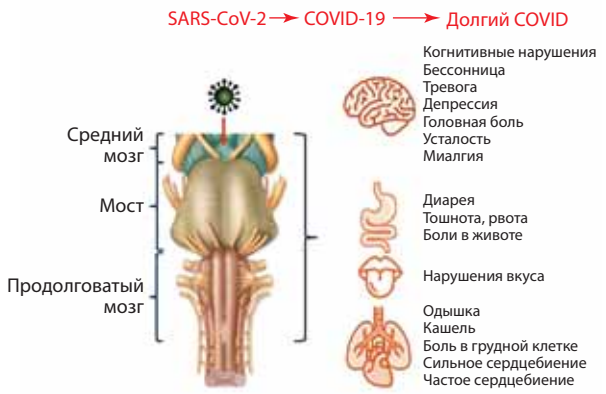
Таблица 2. Характеристики амбулаторных пациентов с COVID-19 во время и после завершения острого периода заболевания [9]

	Острый период	Последний контакт этапа наблюдения
Выраженность симптомов, абс. (%)	172 (95,6)	95 (53,1)
Легкие, абс. (%)	145 (80,6)	18 (12,6)
Умеренные, абс. (%)	142 (78,9)	80 (44,1)
Тяжелые, абс. (%)	145 (80,5)	17 (9,4)
Количество симптомов, абс. (%)	8 (4,4)	84 (46,7)
1–2	13 (7,2)	59 (33)
3–5	43 (23,9)	25 (14,0)
6–8	44 (24,4)	9 (5,0)
9–12	48 (26,7)	2 (1,1)
13+	10 (5,5)	0
Количество симптомов у одного пациента, m (SD)	7,7 (3,6)	2,7 (2,3)
Легких, m (SD)	3,1 (1,9)	1,9 (1,3)
Умеренных, m (SD)	2,8 (1,6)	2,0 (1,3)
Тяжелых, m (SD)	3,3 (2,2)	1,8 (1,1)

Примечание. SD – стандартное отклонение, m – среднее значение.

https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200805

Рис. 3. Описание гипотезы дисфункции ствола головного мозга в результате прямого инфицирования, воспалительной реакции и сосудистого повреждения при COVID-19 как причины долгого COVID-19 [26].



(ОРДС). Более ранние нейропсихологические исследования отдаленных исходов у взрослых, нуждающихся в проведении ИВЛ по различным показаниям, показали развитие нарушения внимания, памяти, беглости речи, скорости обработки информации и исполнительного функционирования у 78% пациентов через 1 год после выписки, и примерно у 1/2 пациентов описанные когнитивные нарушения сохранялись до 2 лет [17–19]. Жалобы пациентов на проблемы с памятью могут сохраняться до 5 лет после перенесенного ОРДС и значительно влиять на повседневные функции, особенно прием лекарств и соблюдение врачебных назначений. Тревога, депрессия и посттравматический стрессовый синдром после ОРДС могут, в свою очередь, способствовать когнитивным нарушениям [20]. Гипоксия называется в числе причин нейропсихологических изменений, наблюдаемых при ОРДС, а ее продолжительность коррелирует с показателями внимания, вербальной памяти и исполнительных функций при выписке и в отдаленном периоде [21]. Усугубляют ситуацию системные воспалительные реакции, микрососудистые нарушения, анемия и ишемия, приводящие к сердечно-сосудистой и печеночной недостаточности [22, 23]. Такой каскад неврологических и патофизиологических событий может еще больше усугубить неврологическую травму в остром периоде, способствуя хронической когнитивной дисфункции.

Когнитивные нарушения являются симптоматическими признаками многих психических расстройств. Высокие показатели тревоги, депрессии, суицидального поведения и посттравматического стрессового синдрома регистрировались в общей популяции после предыдущих вспышек коронавирусных инфекций независимо от инфекционного статуса [24, 25]. Это может быть следствием воздействия травмирующих жизненных событий (изоляция, потеря дохода, страх, тяжелая болезнь или смерть друзей и родственников и др.).

Еще одна заслуживающая внимания гипотеза длительных проблем со здоровьем описывает персистирующую дисфункцию ствола головного мозга [26]. Гипотеза имеет ряд объяснений. Во-первых, ствол мозга имеет относительно высокую экспрессию рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа по сравнению с другими областями мозга (тропность SARS-CoV-2 может подтверждаться выявлением РНК и белков SARS-CoV-2 в стволе головного мозга при вскрытии). В результате имеют место прямое поражение ствола мозга, а также нарушение функции в результате воспалительной реакции и сосудистого повреждения. Во-вторых, ствол мозга содержит множество центров, регулирующих дыхательные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и неврологические процессы, что может определять круг симптомов долгого COVID-19 (рис. 3). Поскольку регенерация нейронов происходит длительно, дисфункция ствола мозга может быть продолжительной. Ранее уже сообщалось, что дисфункция ствола мозга может быть вовлечена в другие подобные расстройства, такие как хроническая боль и мигрень, миалгический энцефаломиелит или синдром хронической усталости [27–30].

Диагностические критерии долгого COVID-19

Вследствие слабой изученности проблемы не существует четких диагностических критериев долгого COVID-19. Однако такие попытки предпринимаются, в их основе заложены клинические критерии (персистирующие или новые симптомы, которые не объясняются альтернативным диагнозом), критерии продолжительности симптомов у лиц, перенесших вероятный или подтвержденный случай COVID-19 (табл. 3) [31].

Ведение пациентов с долгим COVID-19 в амбулаторных условиях

Учитывая растущую популяцию людей, перенесших инфекцию COVID-19, медицинское сообщество ожидают значительные трудности с ведением длительно сохраняющихся проблем со здоровьем. Прежде всего необходимо выделение когорты тех, кому требуется интенсивная терапия в связи с развитием осложнений, обострений сопутствующих заболеваний, дебютом новых патологических состояний. Для этого предстоит разработать алгоритм диагностических процедур и терапевтических подходов для скорейшего восстановления последствий серьезных состояний. С другой стороны, очевидно существует значительно большая когорта тех, кто выздоравливает спонтанно (хотя и медленно) и кому достаточно наблюдения медицинских специалистов и применения реабилитационных мероприятий для постепенного восстановления нарушенных функций.

Разработка подходов к выбору диагностических и лечебных мероприятий при пролонгированном заболевании уже становится приоритетным направлением различных медицинских сообществ. Так, наши британские коллеги предлагают обращать пристальное внимание на симптомы, сохраняющиеся после 4 нед с момента их появления (рис. 4) [32]. Клиническая оценка включает определение спектра и тяжести симптомов с учетом истории заболевания, данные объективного осмотра (в том числе аускультацию сердца и легких), определение жизненно важных параметров (включая температуру тела, пульс, артериальное давление, сатурацию кислородом гемоглобина). Объем лабораторных и инструментальных методов зависит от первоначальной клинической оценки. Клинические и биохимические лабораторные параметры оцениваются «адресно» по конкретным клиническим показаниям. Например, необходимо исключить гипоксемию и анемию при наличии одышки, определить уровень маркеров воспаления (включая С-реактивный белок) при признаках продолжающейся системной воспалительной реакции; оценить уровень лейкоцитов при предположении бактериальной инфекции, натрийуретические пептиды – при признаках сердечной недостаточности, тропонин – для исключения острого коронарного синдрома и миокардита, ферритин и D-димер – при подозрении на тромбозы и тромбоэмболии и т.д. Даже отрицательные результаты лабораторных тестов важны, поскольку могут уменьшить клиническую неопределенность. Пациентам с признаками обширного поражения легочной ткани и выраженными респираторными симптомами, выявлявшимися в острую фазу, может потребоваться дополнительное рентгенологическое и функциональное исследование (пульсоксиметрия, оценка функции внешнего дыхания) для наблюдения за динамикой изменений.

Таблица 3. Предложенные диагностические критерии долгого COVID-19 [31]

A. Первичные критерии (критерии подтверждения диагноза COVID-19)		
Симптоматическое течение	Подтвержденный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР+
		Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ+
	Вероятный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ+, контакт+
		Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт+
	Возможный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ+, контакт-, находится в зоне пандемии
		Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт-, находится в зоне пандемии
	Сомнительный случай	Клинические признаки COVID-19, ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт-, находится вне зоны пандемии
Бессимптомное течение	Подтвержденный случай	ПЦР+ и/или АТ+
	Вероятный случай	ПЦР-, АТ-, КТ+, контакт+
	Возможный случай	ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт+
	Сомнительный случай	ПЦР-, АТ-, КТ-, контакт-, находится в зоне пандемии
B. Клинические критерии		
Симптомы долгого COVID-19	Персистирующие или новые симптомы, которые не объясняются альтернативным диагнозом: усталость, одышка, кашель, боль в грудной клетке, миалгия, головная боль и др.	
C. Критерии продолжительности		
Инфицированные SARS-CoV-2, симптоматическое течение острой фазы	>2 нед от начала болезни (при легком течении)	
	>4 нед от начала болезни (при среднетяжелом/тяжелом течении)	
	>6 нед от начала болезни (при крайне тяжелом течении)	
Инфицированные SARS-CoV-2, бессимптомное течение острой фазы	Появление симптомов спустя 2 нед после ПЦР+	
	Появление симптомов спустя 1 нед после АТ+	
	Появление симптомов спустя 2 нед после КТ+	
	Появление симптомов спустя 2 нед после контакт+	
	В любое время при сомнительных случаях	

Примечание. ПЦР+: мазки из носоглотки на присутствие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР положительные; ПЦР-: мазки из носоглотки на присутствие РНК SARS-CoV-2 методом ПЦР отрицательные; АТ+: антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке крови определяются; АТ-: антитела к SARS-CoV-2 в сыворотке крови не определяются; КТ+: при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки типичные признаки COVID-19 выявляются; КТ-: при рентгенографии или компьютерной томографии органов грудной клетки типичные признаки COVID-19 не выявляются; контакт+: контакт с подтвержденным или предполагаемым случаем COVID-19 в течение 2 нед до появления симптомов подтверждается; контакт-: контакт с подтвержденным или предполагаемым случаем COVID-19 в течение 2 нед до появления симптомов не подтверждается.

Наличие стойких или прогрессирующих, а также появление новых жалоб (респираторных, сердечно-сосудистых, неврологических и др.) является показанием для привлечения узких специалистов для ведения пациентов. Особого внимания требует наличие признаков изменения течения сопутствующих заболеваний, таких как сахарный диабет, артериальная гипертензия, болезни печени и почек, ишемическая болезнь сердца. Могут потребоваться дополнительные методы исследования. Коррекция терапии при прогрессировании или обострении хронического заболевания должна осуществляться в соответствии с актуальными клиническими рекомендациями.

После исключения серьезных текущих осложнений или ухудшения течения сопутствующих заболеваний пациент может наблюдаться с применением симптоматической терапии и методов реабилитации (физической, психологической, социальной). В ряде случаев требуется продленная профилактика при сохраняющемся повышенном риске венозных тромбоэмболических осложнений с применением пероральных антикоагулянтов. Показаниями к такой профилактике являются пожилой возраст, пребывание в отделении реанимации и интенсивной терапии в период острой фазы COVID-19, активное злокачественное новообразование, тромбоз глубоких вен/тромбоэмболия легочной артерии в анамнезе, сохраняющееся выраженное ограничение подвижности, концентрация D-димера в крови более чем в 2 раза выше верхней границы нормы [33, 34].

При выборе симптоматической терапии следует обращать внимание на преобладающие симптомы. При кашле постинфекционном (сохраняющемся до 8 нед с момента появления) и хроническом (продолжающемся более 8 нед) следует исключить вероятность суперинфекции или других осложнений, таких как плеврит, бронхиальная обструкция, гастроэзофагеальный рефлюкс. При отсутствии этих или других значимых причин кашель, по-видимому, лучше всего лечить с помощью противокашлевых средств и упражнений по контролю дыхания [35].

Различная степень одышки нередко встречается после острой фазы COVID-19. Тяжелая одышка, которая чаще встречается у госпитализировавшихся пациентов, в том числе переживших ОРДС, может потребовать интенсивных мер в зависимости от причины. В отдельных случаях одышка, вызванная гипоксемией, может сохраняться длительно и быть отражением возможного развития интерстициального заболевания, фиброза легких. Однако полноценные данные о долгосрочных легочных исходах COVID-19 пока отсутствуют [36, 37]. В большинстве случаев дыхательный дискомфорт постепенно устраняется с помощью дыхательных и физических упражнений. Пульсоксиметры могут быть весьма полезны для оценки и мониторинга респираторных симптомов в домашних условиях.

Длительная усталость у некоторых пациентов после острой фазы заболевания имеет общие черты с синдромом хронической усталости, описанным после других серьезных инфекций, включая вызванные SARS-CoV и MERS-CoV и внебольничную пневмонию [38–41]. Опубликованных научных данных об эффективности фармакологических или немедикаментозных методов коррекции усталости после COVID-19 очень мало. Обсуждается роль постепенно увеличивающихся физических упражнений, которые следует интенсифицировать с осторожностью и сокращать, если у пациента развиваются или нарастают одышка, сильная усталость, мышечные боли и другие симптомы [42, 43].

Боль в груди – это одна из частых жалоб при долгом COVID-19. Первостепенная задача состоит в том, чтобы дифференцировать скелетно-мышечную и другую неспецифическую боль в груди от серьезных сердечно-сосудистых заболеваний и осложнений. Клиническая оценка должна

https://doi.org/10.26442/20751753.2021.3.200805

Рис. 4. Алгоритм ведения пациентов с долгим COVID-19 в амбулаторной практике (с изменениями) [32].

Примечание. ИБС – ишемическая болезнь сердца, Т – температура, ЧСС – частота сердечных сокращений, ЧД – частота дыхания, АД – артериальное давление, СРБ – С-реактивный белок, NT-proBNP – мозговой натрийуретический пептид, ЭКГ – электрокардиография, ФВД – функция внешнего дыхания, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, СН – сердечная недостаточность.

проводиться по тем же принципам, что и при любой боли в груди: тщательный анамнез, выявление факторов риска, объективное обследование, подкрепленные данными лабораторных и инструментальных исследований (включая эхокардиографию, компьютерную томографию грудной клетки или магнитно-резонансную томографию сердца) [44].

Серьезные неврологические осложнения, такие как острое нарушение мозгового кровообращения, судороги, энцефалит и поражения черепных нервов, выявляются редко [45]. Подобная ситуация требует участия невролога. Общие неспецифические неврологические симптомы, которые нередко сочетаются с усталостью и одышкой, включают головные боли, головокружение и когнитивные нарушения. В этом случае, как правило, достаточно мониторинга и симптоматической терапии. В отдельных случаях помощь может потребоваться и тем, кто не переносил клинические формы инфекции. В исследованиях, посвященных COVID-19 и психическому здоровью, особое внимание уделяется индивидуальным реакциям на пандемию, таким как тревога, стресс, бессонница, связанным с нарушенным распорядком дня, одиночеством и социальной изоляцией у неинфицированных лиц [46, 47].

Некоторым пациентам требуется участие в специализированных комплексных реабилитационных программах. Но в большинстве случаев самостоятельных усилий пациента (разработанных совместно с врачом), включающих установку посильных целей, применение методов самоконтроля, регулярную пульсоксиметрию, ежедневную физическую активность (аэробные нагрузки), использование дыхательных упражнений и дыхательных тренажеров, внимание к общему здоровью (диета, сон, отказ от курения, ограничение алкоголя и кофеина), будет достаточно, чтобы в течение нескольких недель вернуться к привычной жизни.

Мониторинг функционального состояния пациентов – еще одна задача, которую предстоит оптимизировать. Существующие на сегодняшний день шкалы функционального состояния после COVID-19 должны пройти процесс валидизации, прежде чем их можно будет применять в широкой клинической практике (табл. 4) [48]. Опросник для пациента по определению функционального состояния

Таблица 4. Шкала оценки функционального статуса пациента, перенесшего COVID-19. Опросник пациента [48]

Насколько сильно в настоящее время на вас влияет COVID-19 в вашей повседневной жизни? (Пожалуйста, укажите, какое из следующих утверждений наиболее подходит вам)	Соответствующий класс шкалы PCFS
У меня нет никаких ограничений в моей повседневной жизни и никаких симптомов, боли, депрессии или тревоги, связанных с инфекцией	0 (нет ФО)
У меня есть незначительные ограничения в моей повседневной жизни, поскольку я могу выполнять все обычные обязанности/действия, хотя у меня все еще есть постоянные симптомы, боль, депрессия или тревога	1 (незначительные ФО)
Я страдаю от ограничений в своей повседневной жизни, поскольку мне иногда нужно избегать или сокращать обычные обязанности/действия или нужно больше времени на их выполнение из-за симптомов, боли, депрессии или тревоги. Однако я способен выполнять все действия без какой-либо помощи	2 (легкие ФО)
Я страдаю от ограничений в своей повседневной жизни, так как не в состоянии выполнять все обычные обязанности/деятельность из-за симптомов, боли, депрессии или тревоги. Однако я в состоянии позаботиться о себе без посторонней помощи	3 (умеренные ФО)
Я страдаю от серьезных ограничений в своей повседневной жизни: я не в состоянии позаботиться о себе и поэтому я зависим от ухода и/или помощи другого человека из-за симптомов, боли, депрессии или тревоги	4 (тяжелые ФО)

(выздоровления) после COVID-19 PCFS (Post-COVID-19 Functional Status) охватывает весь спектр функциональных ограничений (ФО), включая изменения в образе жизни, спорте и социальной деятельности. Балл по шкале PCFS присваивается по средней ситуации за прошедшую неделю (исключение: при оценке при выписке оценивается статус в день выписки). Симптомы включают (но не ограничиваются ими) одышку, боль, усталость, мышечную слабость, нарушение памяти, депрессию и тревогу. В случае, если две оценки кажутся подходящими, следует выбирать самую высокую оценку с наибольшими ограничениями.

Заключение

Пандемия быстро и волнообразно распространяется по всему земному шару, и даже при наличии эффективной вакцины будет весьма затруднительно, если вообще возможно, вакцинировать 70% из почти 8 млрд жителей планеты. Вот почему проблема, называемая «долгий COVID-19», становится все более масштабной. Предстоит большая исследовательская работа для того, чтобы разобраться в причинах продолжительных последствий COVID-19, понять, какая часть этих последствий является общей для всех тяжелых инфекций, какие симптомы могут быть объяснены тревогой, вызванной новым заболеванием и изоляцией, а какие симптомы являются следствием тяжелой формы COVID-19 (например, поражения легких во время острого заболевания). Необходимо выяснить, существуют ли предикторы (в том числе сопутствующие заболевания) длительного течения, определяемые в острую фазу. Предстоит ответить на вопрос, являются ли механизмы, лежащие в основе долгосрочных последствий, иммунологическими? Вызваны ли продолжающиеся симптомы рецидивирующим воспалением, гиперкоагуляционным синдромом, продолжающейся инфекцией или нежелательными эффектами иммуномодулирующего лечения? Как долго продолжаются последствия? Нужны ли интенсивные меры или требуется только наблюдение и время? Все это, по всей вероятности, станет предметом нашего интереса в ближайшем будущем.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The authors declare no conflict of interests.

Литература/References

1. Perego E, 2020. Available at: https://twitter.com/elisaperego78/status/1263172084055838721?s=20. Accessed: 31.07.2020.
2. Keay L. Long-term COVID Warning: ICU Doctor Reports Having Coronavirus Symptoms for Three Months. Available at: https://news.sky.com/story/long-term-covid-warning-icu-doctor-reports-having-coronavirus-symptoms-for-three-months-12014361. Accessed: 19.08.2020.
3. Lokugamage A, Taylor S, Rayner C. Patients' Experiences of 'longcovid' Are Missing from the NHS Narrative. Available at: https://blogs.bmj.com/bmj/2020/07/10/patients-experiences-of-longcovid-are-missing-from-the-nhs-narrative/ Accessed: 31.07.2020.
4. Mahase E. Covid-19: what Do We Know about "Long Covid"? *BMJ*. 2020; 370. DOI: 10.1136/bmj.m2815.
5. Altmann DM, Boyton RJ. SARS-CoV-2 T-cell immunity: specificity, function, durability, and role in protection. *Sci Immunol.* 2020; 5 (49): eabd6160. DOI: 10.1126/sciimmunol.abd6160
6. Sacks B. COVID Long-Haulers Are Organizing and Demanding Better Care – and They Just Got A Meeting with the WHO. *BuzzFeed News*. 2020. Available at: https://www.buzzfeednews.com/article/briannasacks/covid-long-haulers-who-coronavirus. Accessed: 23.08.2020.
7. Carfì A, Bernabei R, Landi F; Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–5. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
8. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March – June 2020. *MMWR*. 2020; 69 (30): 993–8. DOI: 10.15585/ mmwr.mm6930e1
9. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands – a longitudinal study among non-hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2020; ciaa1792. DOI: 10.1093/cid/ciaa1792
10. Nath A. Long-Haul COVID. *Neurology*. 2020; 95 (13): 559–60. DOI: 10.1212/WNL.0000000000010640
11. Ritchie K, Chan D, Watermeyeret T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020; 2 (2): fcaa069. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa069
12. Bohmwald K, Galvez NMS, Rios M, Kalergis AM. Neurologic alterations due to respiratory virus infections. *Front Cell Neurosci*. 2018; 12: 386. DOI: 10.3389/fncel.2018.00386
13. Gu J, Gong E, Zhang B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS. *J Exp Med*. 2005; 202: 415–24. DOI: 10.1084/jem.20050828
14. Arabi YM, Harthi A, Hussein J, et al. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection*. 2015; 43: 495–501. DOI: 10.1007/s15010-015-0720-y
15. Dahm T, Rudolph H, Schwerk C, et al. Neuroinvasion and inflammationin viral central nervous system infections. *Mediators Inflamm*. 2016; 2016: 8562805. DOI: 10.1155/2016/8562805
16. Miner JJ, Diamond MS. Mechanisms of restriction of viral invasion at the blood-brain barrier. *Curr Opin Immunol*. 2016; 38: 18–23. DOI: 10.1016/j.coi.2015.10.008
17. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160: 50–6.
18. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional and quality of life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171: 340–7. DOI: 10.1164/rccm.200406-763OC
19. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 185: 1307–15. DOI: 10.1164/rccm.201111-2025OC
20. Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, et al. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. *Chest*. 2011; 140: 1484–93. DOI: 10.1378/chest.11-1667
21. Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Brain Inj*. 2006; 20: 263–71. DOI: 10.1080/02699050500488199
22. Han S, Mallampalli RK. The acute respiratory distress syndrome: from mechanism to translation. *J Immunol*. 2015; 194 (3): 855–60. DOI: 10.4049/jimmunol.1402513
23. Matthay MA, Zemans RL. The acute respiratory distress syndrome: pathogenesis and treatment. *Annu Rev Pathol Mech Dis*. 2011; 6: 147–63. DOI: 10.1146/annurev-pathol-011110-130158
24. Du L, Zhao J, Shi Y, et al. A report of 4 cases of severe acute respiratory syndrome patients with suicide tendency. *Acad J Second Mil Med Univ*. 2003; 24: 636–7.
25. Jeong H, Yim HW, Song YJ, et al. Mental health status of people isolated due to Middle East Respiratory Syndrome. *Epidemiol Health*. 2016; 38: e2016048. DOI: 10.4178/epih.e2016048
26. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. ASC *Chem Neurosci*. 2021; 12 (4): 573–80. DOI: 10.1021/acschemneuro.0c00793
27. Marciszewski KK, Meylakh N, Di Pietro F, et al. Changes in Brainstem Pain Modulation Circuitry Function over the Migraine Cycle. *J Neurosci*. 2018; 38 (49): 10479–88. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.1088-18.2018
28. Chong CD, Plasencia JD, Frakes DH, Schwedt TJ. Structural Alterations of the Brainstem in Migraine. *Neuroimage Clin*. 2017; 13: 223–7. DOI: 10.1016/j.nicl.2016.10.023
29. Callard F, Perego E. How and Why Patients Made Long Covid. *Social Sci Med*. 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
30. Perrin R, Riste L, Hann M, et al. Into the Looking Glass: Post-Viral Syndrome Post COVID-19. *Med Hypotheses*. 2020; 144: 110055. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110055
31. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021; 15 (1): 145–6. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.025
32. Greenhalgh T, Knight M, A'Courte C, et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
33. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 10 (08.02.2021). Министерство здравоохранения Российской Федерации [Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 10 (08.02.2021). Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (in Russian)].
34. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 2 (31.07.2020). Министерство здравоохранения Российской Федерации [Meditsinskaia reabilitatsiia pri novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19). Vremennye metodicheskie rekomendatsii. Versiia 2 (31.07.2020). Ministerstvo zdravookhraneniia Rossiiskoi Federatsii (in Russian)].
35. British Thoracic Society. British Thoracic Society guidance on respiratory follow up of patients with a clinico-radiological diagnosis of COVID-19 pneumonia. 2020. Available at: https://www.brit-thoracic.org.uk/document-library/quality-improvement/covid-19/resp-follow-up-guidance-post-covid-pneumonia/ Accessed: 11.05.2020.
36. George PM, Wells AU, Jenkins RG. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. Lancet Respir Med 2020; 8 (8): 807–815. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30225-3
37. Pan F, Ye T, Sun P, et al. Time course of lung changes on chest CT during recovery from 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Radiology*. 2020; 295 (9): 715–21. DOI: 10.1148/radiol.2020200370
38. Hui DS, Wong KT, Antonio GE, et al. Long-term sequelae of SARS: physical, neuropsychiatric, and quality-of-life assessment. *Hong Kong Med J*. 2009; 15 (Suppl. 8): 21–3. Available at: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20393208/ Accessed: 11.05.2020
39. Lam MH-B, Wing Y-K, Yu MW-M, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*. 2009; 169: 2142–7. DOI: 10.1001/archinternmed.2009.384

40. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol.* 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
41. Cillóniz C, Rodríguez-Hurtado D, Torres A. Characteristics and management of community-acquired pneumonia in the era of global aging. *Med Sci (Basel).* 2018; 6: 35. DOI: 10.3390/medsci6020035 pmid: 29710871
42. Larun L, Brurberg KG, Odgaard-Jensen J, Price JR. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 4 (4): CD003200. DOI: 10.1002/14651858.CD003200.pub7
43. Torjesen I. NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from covid-19. *BMJ.* 2020; 370. DOI: 10.1136/bmj.m2912
44. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med.* 2020; 54 (16): 949–59. DOI: 10.1136/bjsports-2020-102596
45. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. CoroNerve Study Group. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7 (10): 875–82. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30287-X
46. Duan L, Zhu G. Psychological interventions for people affected by the COVID-19 epidemic. *Lancet Psychiatry.* 2020; 7: 300–2. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30073-0
47. Rajkumar RP. COVID-19 and mental health: A review of the existing literature. *Asian J Psychiatr.* 2020; 52. DOI: 10.1016/j.ajp.2020.102066
48. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J.* 2020; 56 (1): 2001494. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020

Статья поступила в редакцию / The article received: 01.04.2021
Статья принята к печати / The article approved for publication: 23.04.2021

OMNIDOCTOR.RU