

Системный подход
к диагностике *in vitro*



ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ



LONG
COVID

длинный ковид

- Патофизиология
- Риски
- Биомаркеры
- Диагноз
- Прогноз

Вельков В.В.

Вельков В.В.

**Постковидный синдром — длинный КОВИД.
Патофизиология, риски, биомаркеры,
диагноз, прогноз.**

АО «ДИАКОН»

Пушино, 2022

Вельков В.В. Постковидный синдром — длинный КОВИД. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз.
2022. 22с.

В данном кратком обзоре представлен анализ результатов международных исследований постковидного синдрома (далее ПКС) или «длинного КОВИД». Рассматриваются различные определения ПКС и его комплексная симптоматика, а также частота и риск развития ПКС в различных субпопуляциях лиц, перенесших КОВИД бессимптомно, амбулаторно и в условиях госпитализации. Особое внимание уделяется патофизиологическим механизмам развития и течения ПКС у лиц, перенесших КОВИД и имевших отрицательные ПЦР тесты на вирус SARS-CoV-2. К их числу относятся длительно персистирующие гиперактивация врожденного иммунитета, гипервоспаление; гиперкоагуляция и гипофибринолиз; микротромбозы, вызываемые образованием и распространением микросгустков, несущих в своем составе также и белковые факторы воспаления и коагуляции; образование аутоантител; дисфункция различных органов. Рассматриваются задачи, возможности и проблемы лабораторной диагностики осложнений, связанных с развитием и течением ПКС. Издание предназначается для медицинских работников.

Автор считает своей приятной обязанностью сердечно поблагодарить *Л.В.Мухоморову, старшего медицинского советника АО "ДИАКОН" г. Пушино*, за большую помощь, оказанную при работе с текстом.

Что такое длинный КОВИД (Long COVID)

Для многих пациентов, перенесших COVID-19 и согласно ПЦР не имеющих инфекции SARS-CoV-2, выписка из больницы — это начало новых испытаний, связанных с развитием и персистенцией так называемого постковидного синдрома — ПКС (post-covid syndrome, PCS), часто называемого длинным КОВИДом. У ПКС есть и другие названия: постострые последствия COVID-19 (post-acute sequelae of COVID-19, PASC); хронический ковидный синдром (chronic COVID syndrome, CCS); долго тянущийся КОВИД (long-haul COVID).

Национальным институтом здравоохранения и передового опыта (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании предложена следующая классификация ковидных и постковидных состояний: острый COVID-19 (симптомы ПКС, длящиеся до четырёх недель); продолжающийся симптоматический COVID-19 (симптомы, длящиеся от 4 до 12 недель); постковидный синдром (симптомы COVID-19, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные со временем меняться, исчезать, вновь возникать и затрагивать многие системы организма)¹.

Наиболее широко используется термин «длинный КОВИД», подразумевающий длительность симптоматики ПКС от четырёх недель и более. Длинный КОВИД внесён в Международный классификатор болезней (МКБ), код рубрики U09.9 — «состояние после COVID-19 неуточненное», включающее также «постковидное состояние»².

Некоторые исследователи считают, что длинный КОВИД не является одним (single) синдромом, а группой из четырех различных синдромов, имеющих разную симптоматику и разные риски прогрессирования. Например, полагают, что длинный КОВИД включает: синдром постинтенсивной терапии (post-intensive care syndrome), синдром поствирусной утомляемости (post-viral fatigue syndrome) и длительный ковидный синдром (long term COVID syndrome). При этом, в течение длинного КОВИДа у пациента могут возникать и исчезать такие симптомы, как одышка, утомляемость, миалгия, когнитивные нарушения, головная боль, учащенное сердцебиение, загрудинная боль³.

Другая точка зрения: длинный КОВИД — это четвертая фаза острого или легкого КОВИДа⁴.

Симптомы длинного КОВИДа

Согласно метаанализам, основные симптомы ПКС, возникающие волнообразно или длящиеся на постоянной основе таковы: парализующая слабость, одышка, неполный вдох, апноэ, загрудинная боль, головные боли, миалгии, неврологические и суставные боли, потеря обоняния (аносмия), фантомия (искажение запаха/вкуса), утрата слуха, выпадение зубов, кистозные образования в полостях челюстей, сосудистые и васкулитные проявления на коже, прочие кожные реакции (обширная крапивница, капиллярные сетки), резкие скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии (в том числе ортостатическая тахикардия), нарушения сна, головокружение, когнитивные нарушения, потеря памяти, «туман в мозге» (brain fog), дезориентация в пространстве, тревожность и панические атаки, расстройство желудочно-кишечного тракта, диарея, возникающая волнообразно и не зависящая от диеты или приёма лекарств, продолжительная субфебрильная температура, гипотермия или скачки температуры⁵⁻⁷.

Частота проявления различных симптомов ПКС. Результаты метаанализов.

Согласно метаанализу результатов наблюдения за 3762 госпитализированными пациентами из 56 стран, которое проводилось в течение 7 месяцев, было установлено, что при длительности КОВИДа > 28 дней и времени выздоровления > 35 недель пациенты имели 203 различных симптома ПКС, которые были связаны с нарушениями функций 10 систем органов. Наиболее частыми симптомами были утомляемость — 80%, постнагрузочное недомогание (post-exertional malaise) — 75%, когнитивная дисфункция — 60%. Рецидивы случались у 85.9% пациентов на фоне и в следствие физических упражнений, физической или ментальной активности и стресса⁸.

Метаанализ результатов наблюдения за 9751 госпитализированным пациентом через 30 дней после выписки (среди них хотя бы один симптом имели 72,5% пациентов) показал, что наиболее частыми симптомами были: одышка — у 36,5%, утомляемость или истощение — у 40,0%, нарушения сна — у 29,4% пациентов⁹.

Метаанализ результатов наблюдения за 486149 амбулаторными пациентами показал следующие риски развития симптомов длинного КОВИДа через ≥ 12 недель после инфекции:

- anosmia — 6,49;

- утрата слуха — 3.99;
- чихание — 2.77;
- снижение либидо — 2,36;
- одышка в покое — 2.20;
- утомляемость — 1.92;
- плевритная (pleuritic) загрудинная боль — 1.86;
- хриплый голос — 1.78;
- лихорадка — 1.75

Частота развития ПКС

Несмотря на то, что информация о частоте развития ПКС и его симптомов является крайне необходимой, в особенности для правительственных органов и системы здравоохранения, получение такой информации весьма проблематично, а надежность спорная. Причинами может быть применение в разных странах и регионах разных критериев длинного КОВИДа и различных критериев формирования исследуемых групп пациентов. Поэтому результаты исследований могут значительно отличаться¹¹.

Чем больше информации о частоте развития длинного КОВИДа поступает, тем более тревожной она становится.

Уже в ранних исследованиях наблюдений за 47910 пациентами было показано, что наиболее частые симптомы ПКС таковы: утомляемость — у 58%, головная боль — у 44,8%, когнитивные нарушения — у 27%, утрата слуха — у 25%, одышка — у 24% пациентов⁶.

Согласно более позднему метаанализу результатов наблюдений за 3762 госпитализированными пациентами из 56 стран установлено, что после 6 месяцев наиболее частыми симптомами ПКС были утомляемость (у 86,7%), пост-нагрузочное недомогание (post-exertional malaise, у 89.1%) и когнитивная дисфункция (у 88% пациентов). В процессе наблюдения у 85,9% пациентов происходили рецидивы различных симптомов, причинами которых были физические нагрузки, ментальная активность и стресс⁸.

Результаты анализа данных 81 273 618 лиц, перенесших КОВИД, показали, что в период от 3 и 6 месяцев после постановки диагноза 36,55% пациентов и после 6 месяцев 57% имели по крайней мере один симптом длинного КОВИДа¹².

По состоянию на 03.04.2022 г. в Англии от длинного КОВИДа страдало 1,8 млн человек, что составляет 2,8% от численности населения. При этом у 21% лиц ПКС развился менее, чем через 12

недель, у 44% через 1 год, и у 13% через 2 года. При этом длинный КОВИД снижал обычную ежедневную активность у 1,2 млн человек, из них 19% имели пониженную работоспособность¹³.

Частота развития ПКС у детей и подростков

В целом, у большинства детей и подростков КОВИД протекает довольно легко, иногда бессимптомно, с относительно низкими рисками госпитализации и развития осложнений. Данные о частоте ПКС у детей очень гетерогенны, сильно отличаются в различных исследованиях, в основном по характеристикам изученных популяций (возраст, длительность наблюдений). В итоге, показатели частоты ПКС у детей и подростков варьировали от 4% до 66%¹⁴.

Так, при наблюдении за 129 детьми у 50% их них через 60 дней после инфекции был по крайней мере один из таких симптомов, как утомляемость, боль в мышцах и суставах, головная боль, респираторные проблемы и учащенное сердцебиение. У бессимптомных детей также наблюдались хронические симптомы длинного КОВИДа, но их продолжительность была более короткой. В другом исследовании было обнаружено, что среди 30% детей, перенесших бессимптомный и легкий КОВИД, 8% имели симптомы ПКС¹⁵.

Метаанализ результатов 21 исследования (80,071 детей и подростков) выявил 25,24% симптомов ПКС, наиболее частыми из которых были нарушения настроения (16,5%), утомляемость (9,66%), расстройства сна (8,42%). При этом риски развития персистирующей одышки составляли 2,69, аносмии — 10,68, лихорадки — 2,2316.

Частота ПКС у пациентов, находившихся на самоизоляции

В специальном исследовании наблюдали 312 пациентов, находившихся на домашней самоизоляции, и 65 госпитализированных. У 61% были обнаружены симптомы длинного КОВИДа, ассоциированные с исходной тяжестью заболевания. При этом 52% пациентов, находившихся на домашнем карантине имели следующие симптомы: утрата вкусовых ощущений и обоняния — у 28%, утомляемость — у 21%, одышка — у 13%, нарушения концентрации — у 13%, нарушения памяти — у 11% пациентов¹⁷.

Совершенно неожиданными оказались результаты исследования 78252 пациентов, у которых был диагностирован ПКС в период с 01.10.2021 по 21.01.2022 г. и которые не были госпитализированы. Оказалось, что частота развития длинного КОВИД при этом

составляла 75,8% (!). Среди женщин ПКС имели 81,6%, среди мужчин — 67,5%. 30,7% пациентов не имели предшествовавших хронических коморбидностей¹⁸.

Частоты ПКС в разных странах

Англия — 1.6–71%, Германия — 35–77%, Китай — 49–76%, Африка — 68%, Индия — 22%, Бангладеш — 16–46%, Италия — 5–51%, США — 16–53%, Норвегия — 61%¹⁹.

Частоты ПКС в России

Исследовались 2649 пациентов, выписанных из четырех московских больниц в период с 8 апреля по 10 июля 2020 года. Большинство имели легкий КОВИД, 34% нуждались в терапии кислородом, а 26% — в ИВЛ. Персистирующие симптомы ПКС имели 47,1% пациентов, основными из которых были хроническая утомляемость — 21,2%, респираторная недостаточность — 17,2%, одышка — 14,5%, нарушения памяти — 9,1%²⁰.

Частота ПКС в глобальном масштабе

Весьма показательны результаты метаанализа 41 исследования, опубликованные в апреле 2022 года. Глобальная частота длинного КОВИДа составила 43%, у госпитализированных пациентов — 54%, у не госпитализированных — 34%. В Азии частота длинного КОВИДа составила 51%, в Европе — 44%, в Северной Америке — 31%. Длительность симптомов длинного КОВИДа составила 30 дней у 37%, 60 дней — у 25%, 90 дней — у 32%, 120 дней — у 49%. Наиболее частые симптомы — утомляемость (23%), нарушения памяти (14%).

Утверждается, что «...распространенность ПКС является значительной, влияние ПКС длительное; все это может вызвать стресс у системы здравоохранения»²¹.

Продолжительность длинного КОВИДа

Иногда в средствах массовой информации длинный КОВИД называют «остающимся навсегда» (COVID Everlasting)²².

В исследовании, проведенном в КНР, наблюдались 1119 пациентов, перенесших КОВИД в период с 07.01.2020 по 09.05.2020 г. Обнаружилось, что через 6 месяцев после болезни 68% лиц имели

по крайней мере один симптом длинного КОВИДа, а через два года — 55%. Наиболее частыми симптомами были утомляемость и мышечная слабость. Частота утомляемости через 6 месяцев составляла 52%, а через два года — 30%. Через два года нарушения сна имели 31%, болевые ощущения или дискомфортные состояния — 23%. Через 6 месяцев симптомы тревожности или депрессии имели 23%, через 2 года — 12% лиц. Вне зависимости от тяжести болезни 89% лиц через 2 года вернулись на прежнюю работу²³.

Риски развития ПКС

Женский пол

При наблюдении 559 пациентов с длительностью ПКС от 28 дней до ≥ 8 недель и ≥ 12 недель длинный КОВИД имели 59,8% женщин, по сравнению с 40,2% мужчин, но эта разница исчезала при возрасте женщин более 70 лет²⁴.

В другом исследовании в течение 5 месяцев после активной фазы КОВИДа наблюдались 89 женщин и 134 мужчины. У женщин количество симптомов ПКС было больше, чем у мужчин: одышка — у 79% женщин против 63% у мужчин, слабость — у 79% против 39%, сердечная боль — у 43% против 19%, учащенное сердцебиение — у 46% против 22%, нарушения сна — у 60% против 37%²⁵.

Наибольший риск развития ПКС (утомляемость, одышка, «туман мозга», мышечная боль, раздражительность, депрессия) имеют женщины 40–60 лет. Волновая природа постковидных проявлений у женщин связана с менструальным циклом²⁶.

Возраст

В уже упомянутом наблюдении 559 пациентов с длительностью ПКС ≥ 12 недель длинный КОВИД имели 25,9% пациентов, возраст которых составлял 18–49 лет и 29% пациентов в возрасте 70 и более лет²⁷.

Другое исследование, проведенное в Англии, показало, что наиболее высокий риск ПКС имеют лица в возрасте 35–69 лет²⁸.

Первая группа крови связана с повышенным риском развития ПКС

В начале пандемии КОВИДа было отмечено, что большая часть

инфицированных имеет II группу крови, а меньшая часть — I группу. В целом было показано, что I группа крови в значительной степени «защищает» от развития инфекции²⁹.

Недавнее исследование, в котором наблюдался 121 пациент с КОВИДом, показало, что ПКС развился у 43,5% пациентов. При группе крови I количество симптомов ПКС составляло 0.82 ± 1 , а при других группах — 0.43 ± 0.9 . Более того, оказалось, что при ПКС в I группе, по сравнению с ПКС в группах III и IV, были значительно повышены такие маркеры воспаления, как СРБ, фибриноген, и количество лимфоцитов. В целом, риск развития ПКС у пациентов с I группой крови составлял 4,2. Предикторами повышенного риска ПКС были I группа крови, количество лимфоцитов и женский пол. Таким образом, «I группа крови снижает риск инфекции COVID-19, но повышает риск развития длинного КОВИДа»³⁰.

Факторы, влияющие на риски развития ПКС

Множественность инфицирования, концентрация вирусной РНК в крови

В раннем исследовании 17 пациентов с КОВИДом оказалось, что вирусная нагрузка в носоглотке у симптоматических и бессимптомных пациентов сходна³¹.

Так влияет ли вирусная нагрузка на тяжесть заболевания? В специальном исследовании определяли вирусную РНК в плазме крови у госпитализированных, и амбулаторных пациентов, у пациентов с легким КОВИДом и у выписанных. Вирусная РНК в плазме обнаруживалась у 27% госпитализированных пациентов и у 13% амбулаторных³².

А вот что показал недавний метаанализ результатов 34 исследований вирусной нагрузки в назофарингеальных мазках, множественность которой оценивалась согласно уровням вирусной РНК. Оказалось, что результаты одной у половины исследований свидетельствовали о связи высокой вирусной нагрузки с тяжестью инфекции, а результаты другой — нет»³³.

А что при длинном КОВИДе? Недавно было показано, что высокая вирусная нагрузка в крови и назофарингеальных мазках 309 пациентов положительно коррелирует с количеством симптомов при длинном КОВИДе. Интересно, что высокая нагрузка в назофарингеальных мазках положительно коррелировала только с аносмией/дисгевзией (dysguesia — нарушение вкусовых ощущений).

Полагается, что чем выше доза инфицирующих вирусных частиц при остром КОВИДе, тем выше риск развития длинного³⁴.

Предшествующие коморбидности

При наблюдении 201 пациента (апрель – сентябрь 2021 г., средний возраст 55 лет) 18% лиц были госпитализированы с КОВИДом, длительность ПКС составляла 105–160 дней. У 42% пациентов были выявлены 10 или более симптомов ПКС, 60% имели тяжелый длинный КОВИД. Были выявлены следующие коморбидности, предшествовавшие развитию ПКС: ожирение у 20%, гипертензия у 6%, ССЗ у 4% и диабет у 2% пациентов. Небольшие патологии были выявлены: в поджелудочной железе у 40%, в печени у 28%, в сердце у 26%, в легких у 11%, в почках у 4 %, в селезенке у 4% пациентов.

В целом, нарушения функции одного органа были выявлены у 70% пациентов, нескольких органов — у 29%³⁵.

В крупномасштабном исследовании при анализе электронных регистров 3327 пациентов с ПКС, длившемся в течение 4 и 12 недель, были установлены следующие риски развития ПКС: нарушения ментального здоровья (pre-existing poor mental health) до начала пандемии — 1,46 (ПКС в течение 4 недель) и 1,57 (ПКС в течение 12 недель)³⁶.

Вакцинация снижает риски развития ПКС

Показано также, что лица, два раза прошедшие вакцинацию по крайней мере за две недели до инфицирования, имели на 41,1% меньший относительный риск (relative risk) развития ПКС в течение 12 недель, чем не вакцинированные лица³⁷.

Вакцинация не только снижает относительный риск развития КОВИДа более, чем на 90%, но и на 50% — риск развития длинного КОВИДа. 15 исследований, результаты которых были опубликованы до 12.01.2022 г., показали эффективность вакцинации для снижения риска развития ПКС. Из них 7 исследований продемонстрировали, что вакцинация, предшествующая инфекции, снижает (или предотвращает) симптомы длинного КОВИДа, а 6 из 8 исследований показали, что вакцинация одной или двумя дозами вакцины снижает вероятность развития длинного КОВИДа как в течение четырех недель после инфекции, так и в течение 12–20 недель и, более того, в

течение 6 месяцев после инфекции³⁸.

У дважды вакцинированных лиц, инфицированных штаммом Омикрон, по сравнению со штаммом Дельта, частота развития ПКС ниже на 50%.

Согласно статистике, в Англии частота развития длинного КОВИДа у дважды вакцинированных лиц при инфекции штамма Дельта составляла 16%, при инфицировании штаммом Omicron BA1. — 9%. Однако, у трижды вакцинированных эта разница исчезла и частота развития ПКС в обоих случаях составляла 7–9%³⁹.

Патофизиология ПКС: основные положения

Какова патофизиология развития ПКС? Насколько она отличается от патофизиологии развития КОВИДа? Какие особенности течения инфекции (бессимптомного, легкого, умеренного и тяжелого) определяют развитие его длительных осложнений?

Гиперактивный иммунитет при отсутствии вирусной инфекции

Полагается, что при длинном КОВИД вирус исчезает (ПЦР-тест отрицательный), а гиперактивный иммунный ответ, вызванный активной фазой инфекции, остается, или, говоря иначе, никогда не выключается (never switches off). Показано, что у пациентов с длинным КОВИДом по крайней мере в течение 8 месяцев после начала инфекции (дольше не наблюдали), сохраняется постоянно высокий уровень воспаления и активированного иммунного ответа⁴⁰.

При этом как у бессимптомных, так и у симптоматических пациентов имела место сильная активация врожденного иммунитета: были повышены 6 провоспалительных цитокинов и уровни сигнальных белков, стимулирующих воспаление. Вирус SARS-CoV-2 при этом не обнаруживался, но врожденный иммунитет оставался включенным. Как утверждают авторы, «это уникальная особенность страдающих от длинного КОВИДа». В целом, наиболее точными предикторами длинного КОВИДа являются: интерферон-бета (IFN- β), пентраксин 3 (PTX3), интерферон-гамма 2/3 (IFN- λ 2/3) и ИЛ-6. Самым точным индикатором длинного КОВИДа был IFN- β ⁴⁰.

Иммуносупрессия

При исследовании влияния на ПКС моноклонального антитела Leronlimab совершенно неожиданно было обнаружено, что для длинного КОВИДа характерна аномально супрессированная иммунная система, а не как общепринято считать, персистирующая гиперактивация иммунитета. Как полагают авторы исследований, это может изменить принципы терапии ПКС⁴¹.

Антитела

Предикторами длинного КОВИДа могут служить уровни некоторых антител, в частности, иммуноглобулинов IgM и IgG3, которые вырабатываются в ответ на инфекцию. Те лица, у которых уровни этих антител низкие, имеют высокий риск развития тяжелого КОВИДа и затем ПКС. Показано, что используя данные об уровнях этих антител и учитывая такие факторы как возраст пациента, наличие или отсутствие бронхиальной астмы и пяти симптомов КОВИДа согласно разработанному алгоритму, можно оценивать риск развития ПКС⁴².

Аутоантитела

Еще одно нарушение иммунитета при длинном КОВИДе — это появление аутоантител, которые атакуют собственные ткани. Уровни аутоантител возрастают, а уровни антител, защищающих от активной фазы КОВИДа, снижаются. Раннее обнаружение таких аутоантител потенциально может быть использовано как биомаркер, прогнозирующий развитие длинного КОВИДа³⁵.

Тромбозы – первопричина длинного КОВИДа

В начальных исследованиях было установлено, что у лиц с острым КОВИДом развитие тромбозов связано с высоким риском неблагоприятных исходов. Сравнительно недавно было показано, что и пациенты с ПКС имеют повышенный риск тромбозов. В частности, при наблюдении 50 пациентов с ПКС было обнаружено персистирующее повышение биомаркеров коагуляции, особенно значительное у лиц с более тяжелым течением острого КОВИДа. Существенно, что такое повышение биомаркеров коагуляции на-

блюдалось после нормализации уровней биомаркеров воспаления. Авторы полагают, что «поэтому коагулопатия может быть первопричиной (root cause) длинного КОВИДа»⁴³.

Недавно у пациентов с легким ПКС были обнаружены микросгустки, содержащие высокие уровни факторов воспаления (которые в крови в свободном состоянии не обнаруживаются), а также факторы коагуляции, плазминоген, фибриноген, фактор Виллебранда и, к тому же, альфа-2-антиплазмин, ингибирующий фибринолиз. В итоге, такие микросгустки, несущие и способные транспортировать по кровеносной системе гипервоспаление и гиперкоагуляцию, стали устойчивыми к тому, что могло бы их уничтожить — к фибринолизу. Более того, оказалось, что вирусный белок S-1 («шип») в микросгустках индуцирует образование фибрина (фибриногена), устойчивого к фибринолизу. Авторы полагают, что причина того, что традиционными тестами провоспалительные маркеры при ПКС часто не обнаруживаются, состоит в том, что эти биомаркеры «упакованы» в микросгустки⁴⁴.

В недавно проведенном исследовании подтверждается, что «центр патофизиологии развития COVID-19 — это повторяющиеся американские горки гиперкоагуляции и гипофибринолиза». Такая же закономерность имеет место и при длинном КОВИДе. В изучении молекулярных механизмов гиперкоагуляции — гипофибринолиза, ведущих к развитию острого и длинного КОВИДа, достигнуты существенные успехи⁴⁵.

Дисрегуляция микробиома

Специальные исследования показали, что от 3% до 79% пациентов с КОВИДом имеют нарушения функции желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как диарея, абдоминальная боль, отрыжка, рвота и кровотечения⁴⁶.

У пациентов с диареей, по сравнению с пациентами без такой, часто развивается полиорганная недостаточность и возникает необходимость перевода в ОИТ⁴⁷.

Согласно специальному исследованию, дисфункция ЖКТ проявляется в течение по крайней мере 6 месяцев после выписки. При этом микробиомный профиль (видовой состав микроорганизмов в ЖКТ) при длинном КОВИДе значительно отличается от такового при остром КОВИДе. Это указывает на потенциальную роль дисбиоза ЖКТ в развитии ПКС. Обнаружена сильная кор-

реляция между показателями множественности различных полезных бактерий и риском развития ПКС через 6 месяцев. Утрата симбионтов, принадлежащих к родам *Bifidobacteria*, *Roseburia* и *Faecalibacteria*, которые имеют иммуномодулирующие функции, связана с развитием длинного КОВИДа⁴⁸.

Генетическая нестабильность инфицированных клеток

Некоторые коронавирусы, принадлежащие к тому же семейству, что и SARS-CoV-2, могут вызывать повреждения ДНК, приводящие к генетической нестабильности инфицированных клеток⁴⁹.

Недавно обнаружено, что инфекция SARS-CoV-2 приводит к «включению» механизмов, приводящих к нестабильности генома и повышению скорости образования генетических изменений. Такие изменения могут привести к возникновению клеток, имеющих повышенную и не контролируемую скорость образования различных типов мутаций, ведущих к ускорению их пролиферации, что характерно для новообразований. Механизмы такой генетической нестабильности включают подавление системы репарации мутаций в ДНК, нарушение функционирования теломеров, нестабильность так называемых микросателлитных участков ДНК. Авторы отмечают, что «повышенная нестабильность микросателлитной ДНК и снижение эффективности репарации мутаций является отличительной чертой некоторых форм рака. Будут ли пациенты с длинным КОВИДом подвержены риску развития злокачественных новообразований, — для ответа на этот вопрос необходимы дальнейшие длительные исследования»⁵⁰.

Но что означает генетическая нестабильность клеток, которые инфицирует вирус SARS-CoV-2? Побочное и сравнительно неопасное последствие развития инфекции? Или это стратегия вируса, о которой мы еще ничего не знаем...

Неврологические осложнения длинного КОВИДа

Осложнения ЦНС. Утомляемость, «туман мозга», головная боль, нарушения сна, когнитивные и эмоциональные нарушения, головокружение, дисавтономия (dysautonomia).

Осложнения периферической нервной системы. Мышечная слабость, миалгии, аносмия (утрата обоняния), утрата вкусовых ощущений (disgeusia), ослабление слуха/шум в ушах, нарушения

восприятия (sensorimotor deficits), снижение тактильной чувствительности (hypoesthesia), недомогание (dysesthesia), тремор⁷.

Результаты метаанализов

Метаанализ результатов 51 исследования (n=18 917, наблюдение в течение в среднем 77 [14-182] дней после выписки), показал, что наиболее преобладающими симптомами являются нарушения сна — у 27.4% пациентов, утомляемость — у 24.4%, когнитивные нарушения — у 20.2%, тревожность — у 19.1%, посттравматический стресс — у 15,7% пациентов⁵¹.

Другой метаанализ (19 исследований 11324 пациентов) показал, что через 3 и более месяцев после начала инфекции основными симптомами длинного COVIDa были: утомляемость — у 37%, «туман мозга» — у 32%, нарушения памяти — у 27%, нарушения внимания — у 22%, миалгии — у 18%, аносмия — у 12%, дисгевзия — у 11%, головная боль — у 10% пациентов. Нейропсихиатрические осложнения включали нарушения сна у 31%, тревожность — у 23%, депрессии — у 12%⁵².

Инсульты при остром и длинном COVIDe

В ранних исследованиях было показано, что частота цереброваскулярных заболеваний у пациентов с положительными ПЦР-тестами находится в диапазоне 1–6%. Их предполагаемый механизм — гиперкоагуляция, вызываемая гипервоспалением, цитокиновый шторм, эндотелиит или эндотелиопатия, ведущие к ангиопатическому (angiorpathic) тромбозу⁵³.

У пациентов, перенесших COVID, в течение первых 30 дней после выписки риск инсульта составлял 1,52, а риск транзиторной ишемической атаки — 1,49. В целом, за 12 месяцев суммарный риск цереброваскулярных событий составлял 1,53 или 5,48 случаев на 1000 человек⁵⁴.

Патофизиология нейропсихиатрических осложнений ПКС

Патофизиологические механизмы нейропсихиатрических осложнений мало изучены. Ранние предположения, что SARS-CoV-2 может проникать в ЦНС, не подтвердились. Оказалось, что вирусная РНК в спинно-мозговой жидкости (СМЖ) пациентов с ней-

ропсихиатрическими осложнениями не обнаруживается. Однако в СМЖ таких пациентов обнаруживается экспрессия генов, регулируемых интерфероном. Также там имеются активированные Т-клетки и повышенные уровни ИЛ-1 и ИЛ-12. В плазме крови такого не наблюдалось⁵⁵.

Исследования образцов аутопсии тканей мозга показали, что первичной причиной развития неврологических нарушений при ПКС является гиперактивация иммунитета, микротромбозы с образованием микросгустков и последующим развитием нейровоспаления в ЦНС^{56,57}.

Биомаркеры неврологических осложнений

Биомаркеры, предлагаемые для диагностики неврологических повреждений, — это маркеры воспаления. Их повышение свидетельствует, в первую очередь о том, что у пациента действительно имеется гипервоспаление, и что оно может быть связанным и с нейропсихиатрическими нарушениями. Можно ли говорить о том, что такие биомаркеры специфичны по отношению, например, к утомляемости, аносмии или к депрессии?

Как утверждается в обзоре результатов различных исследований, наиболее часто при клинической депрессии повышены ИЛ-6, растворимый рецептор интерлейкина — 6 (soluble interleukin 6 receptor (sIL-6R), ИЛ-1-бета, фактор некроза опухоли альфа (ФНО-альфа), интерферон-гамма, ИЛ-10, ИЛ-2, растворимый рецептор ИЛ-2 (interleukin 2), soluble interleukin 2 receptor (sIL-2R), С-реактивный белок, моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1, MCP-1), сывороточный амилоид А (serum amyloid a, SAA1)⁵⁸.

Осложнения со стороны органов при ПКС

Частота повреждений органов

В течение 6 и 12 месяцев наблюдались 536 пациентов, перенесших COVID. Хотя тяжесть симптомов ПКС в течение исследования снижалась, повреждения по крайней мере одного органа были выявлены у 59% пациентов, нескольких органов — у 23% пациентов.

Фибровоспаление (fibroinflammation) в почках выявлено у 15% пациентов; в печени — у 11%, в сердце — у 9%, в поджелу

дочной железе — у 9%. Также было выявлено увеличение объема почек у 9%; селезенки — у 8%, печени — у 7%. Избыточные отложения жира в печени были выявлены у 25%, в поджелудочной железе — у 15% пациентов⁵⁹.

Почечные осложнения

При остром и подостром течении КОВИДа у пациентов, не имевших ранее ренальных проблем, развитие дисфункции почек, включая ОПП разной степени тяжести, происходит с частотой 25-28%. При этом вирус может прямым образом поражать почки, что приводит преимущественно к тубулярной дисфункции и, в некоторой степени, к гломерулярной. Другой механизм заключается в развитии гипервоспаления, гиперкоагуляции и тромбоэмболических повреждений, связанных с инфекцией, что ведёт к снижению гломерулярной функции почек. Ренальная заместительная терапия после этого становится необходимой 8–10% пациентов.

По мере развития пандемии накапливаются данные о том, что у пациентов, перенесших острый и подострый КОВИД, в течение 6–12 месяцев после выписки происходит снижение функции почек⁶⁰.

Длительное снижение СКФ после ОПП в острой фазе КОВИДа

В наблюдении, включавшем 1734 пациента, в течение 342 дней было выявлено снижение СКФ на 8,3%. У пациентов, у которых ОПП развилось в острой фазе КОВИДа, снижение СКФ было более резким: при ОПП первой стадии — 6%, второй стадии — 16%, третьей стадии — 17%⁶¹.

В другом исследовании при наблюдении в течение 6 месяцев 1393 пациентов, из которых 6% имели ОПП в острой фазе КОВИД, было выявлено, что в последствии 35% из них имели СКФ <90 мл/мин/1,73 м². У 13% пациентов, не имевших ОПП, так же было выявлено снижение СКФ⁶².

Биомаркеры

Применение сывороточного креатинина для оценки ренальной дисфункции при КОВИДе и длинном КОВИДе имеет существенные ограничения. Уровни креатинина начинают повышаться только после того, как гломерулярная функция снижена не менее, чем на 50%. Тубулярная дисфункция оценивается биомаркерами,

которые измеряются в моче. Таким образом, измерение сывороточного креатинина при КОВИДе и длинном КОВИДе не выявляет ранние стадии развития гломерулярной дисфункции и при мониторинге не оценивает прогрессирование тубулярного повреждения почек.

Для комплексного исследования дисфункции почек при КОВИДе и длинном КОВИДе рекомендуется использование также и тубулярных биомаркеров, таких как альфа-1-микроглобулин ($\alpha 1$ -microglobulin) и тканевой ингибитор металлопротеиназы-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2)⁶³.

Особенно рекомендуется измерение уровней цистатина С. При его определении в крови это биомаркер гломерулярной дисфункции, а при измерении в моче — тубулярной⁶⁴.

Осложнения со стороны печени

При наблюдении 373 пациентов было установлено, что в течение острой инфекции 57,5% имели повышенный уровень по крайней мере одного из биомаркеров дисфункции печени (АЛТ, АСТ и билирубина). Через 12 месяцев аналогичная картина наблюдалась у 24% пациентов. Таким образом, «один из четырех пациентов, перенесших КОВИД, в течение одного года после выписки имел персистирующее повышение биомаркеров дисфункции печени»⁶⁵.

При многопараметрической ультразвуковой эластографии 90 пациентов, 56 из которых перенесли КОВИД за 3–9 месяцев до исследования (34 человека составили контрольную группу, без КОВИДа), было обнаружено, что у пациентов с длинным КОВИДом были значительно нарушены показатели эластичности, вязкости и степени стеатоза печени, при этом самые выраженные изменения были ассоциированы со степенью фиброза и положительно коррелировали с уровнями биомаркеров повреждения печени⁶⁶.

Длинный КОВИД ассоциирован с риском развития метаболических заболеваний печени

Неалкогольное жировое заболевание печени (НАЖЗП), называемое сейчас метаболическим неалкогольным жировым заболеванием печени (МНАЖЗП), является показателем общего состояния здоровья, связанным с кластером различных метаболических нарушений, риском сердечно-сосудистых заболеваний и повышенной смертностью. При наблюдении 235 пациентов 37,3% при поступлении имели МНАЖЗП, а через 6 месяцев после выписки таких

было 55,3%. Риски развития инсулинорезистентности составляли 1,5, метаболического синдрома 2,54, что было предиктором развития МНАЖЗП⁶⁷.

Сердечно-сосудистые осложнения

При анализе данных 153760 лиц, перенесших COVID, выявлены риски развития в течение одного года следующих кардиальных нарушений: дисритмии — 1,69; воспалительных заболеваний перикарда — 2,02; ишемической болезни сердца — 1,66; других сердечно-сосудистых нарушений — 1,72 а также риск тромбоэмболических нарушений, который составлял 2.39. Риск сердечно-сосудистых нарушений возрастал с тяжестью перенесенного острого COVIDа, особенно у пациентов, находившихся на интенсивной терапии. При этом риск фибрилляции предсердий составлял 7,69 против 1,32 у амбулаторных пациентов, риск сердечной недостаточности 6,05 против 1,37 у амбулаторных пациентов⁶⁸.

Длинный COVID и сахарный диабет

Многократно показано, что наличие СД является фактором риска развития COVIDа, а COVID — фактор риска развития СД.

Риск развития СД при длинном COVIDе

Перенесшие COVID имеют повышенный риск развития диабета в течение 1 года после выписки даже тогда, когда COVID был легким. При наблюдении 551 пациента, госпитализированного с COVIDом, оказалось, что 46% из них имели гипергликемию, а 27% были нормогликемическими. При этом гликемические нарушения персистировали, по крайней мере, в течение 2 месяцев после выписки⁶⁹.

При анализе данных наблюдения 181280 пациентов, перенесших COVID, было установлено, что через 30 дней после выписки и в течение следующих 12 месяцев риск развития диабета составлял 1,85. При этом показатели риска положительно коррелировали со степенью тяжести заболевания (у не госпитализированных и госпитализированных пациентов)⁷⁰.

Заключение

1. «Длинный COVID» (ПКС) — это патологическое состояние, которое длится у пациентов, перенесших COVID-19, после окончания

острой фазы в течение четырех и более недель. Длинный КОВИД внесён в Международный классификатор болезней (МКБ), код рубрики U09.9 — «состояние после COVID-19 неуточненное», включающее также постковидное состояние».

2. Основные симптомы ПКС: утомляемость (парализующая слабость), одышка, неполный вдох, апноэ, загрудинная боль, головные боли, миалгии, неврологические и суставные боли, потеря обоняния (аносмия) и другие.

3. ПКС развивается у госпитализированных и не госпитализированных пациентов, а также у пациентов, которые перенесли COVID-19 бессимптомно. Частота развития длинного КОВИДа у госпитализированных пациентов составляет примерно 50%, у не госпитализированных — 50–75%.

4. Продолжительность ПКС может достигать двух лет и более.

5. Рисками развития ПКС являются: множественность инфекции (вирусная нагрузка), тяжесть перенесенного COVID-19, женский пол, пожилой возраст, первая группа крови, предшествующие коморбидности.

6. Основные особенности патофизиологии ПКС: гиперактивный иммунитет при отсутствии вирусной инфекции, микротромбоз, гиперкоагуляция и гипофибринолиз, дисрегуляция микробиома.

7. Основные осложнения ПКС — неврологические, частота их развития может достигать 70–80%.

8. Частота осложнений органов при ПКС составляет 7–15% и связана с фибровоспалением в почках, печени, сердечно-сосудистой системе, поджелудочной железе, селезенке.

9. Для диагностики и прогнозирования развития возможных осложнений у пациентов, перенесших КОВИД (согласно отрицательному ПЦР-тесту), следует установить наличие:

- симптомов ПКС,
- патологий, предшествовавших развитию заболевания,
- осложнений, развившихся в течение КОВИДа,
- значения биохимических показателей при выписке.

10. Основные лабораторные показатели, отражающие риск развития и тяжесть ПКС — низкие уровни иммуноглобулинов, IgM и IgG3; гиперовоспаления — СРБ, ИЛ-6; гиперкоагуляции — Д-димер, патологии органов — биомаркеры повреждения почек, печени, миокарда, и поджелудочной железы (дисгликемия).

11. В течение последующего периода наблюдения весьма целесообразен регулярный мониторинг симптомов длинного КОВИДа и функции основных систем органов.

Список литературы

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18.
2. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>
3. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020 Oct 14;371:m3981
4. Staffolani S, Iencinella V, Cimatti M et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. *Infez Med*. 2022 Mar 1;30(1):22-29
5. Crook H, Raza S, Nowell J, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26; 374:n1648.
6. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C et al.. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617.
7. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022 Feb 17;13:20406223221076890
8. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019.
9. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021 May 3;4(5):e2111417
10. Subramanian A, Nirantharakumar K, Hughes S, et al. Assessment of 115 symptoms for Long COVID (post-COVID-19 condition) and their risk factors in non-hospitalised individuals: a retrospective matched cohort study in UK primary care. *Research Square*, 15 Feb 2022, DOI: 10.21203/rs.3.rs-1343889/v1 PPR: PPR456152
11. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754.
12. Taquet M, Dercon Q, Luciano S et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*. 2021 Sep 28;18(9):e1003773
13. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 6 May 2022; <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6may2022>
14. Gupta M, Gupta N, Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022 Apr 26;24(2):21r03218
15. Gupta M, Gupta N, Esang M. Long COVID in Children and Adolescents. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2022 Apr 26;24(2):21r03218.
16. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. *J Infect*. 2022 Feb;84(2):158-170
17. Blomberg B, Mohn KG, Brokstad KA et al. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. *Nat Med*. 2021 Sep;27(9):1607-1613.
18. Patients Diagnosed with Post-COVID Conditions. A FAIR Health White Paper, May 18, 2022; <https://s3.amazonaws.com/media2.fairhealth.org/whitepaper/asset/Patients%20Diagnosed%20with%20Post-COVID%20Conditions%20-%20A%20FAIR%20Health%20White%20Paper.pdf>
19. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172.
20. Munblit D, Bobkova P, Spiridonova E et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19. *Clin Exp Allergy*. 2021 Sep;51(9):1107-1120.

21. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. *J Infect Dis.* 2022 Apr 16;jiac136.
22. <https://www.bloomberg.com/graphics/2020-opinion-covid-long-haulers-chronic-illness/>
23. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. Published online May 11, 2022 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
24. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631.
25. Pelà G, Goldoni M, Solinas E, et al. Sex-Related Differences in Long-COVID-19 Syndrome. *J Womens Health (Larchmt).* 2022 Mar 25.
26. Stewart S, Newson L, Briggs TA et al. COVID risk - a signal to address sex hormones and women's health. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Dec;11:100242.
27. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):626-631.
28. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/infections#:~:text=Self-reported%20long%20COVID%20was,another%20health%20condition%20or%20disability>
29. Hoiland RL, Fergusson NA, Mitra AR et al. The association of ABO blood group with indices of disease severity and multiorgan dysfunction in COVID-19. *Blood Adv.* 2020 Oct 27; 4(20):4981-4989
30. Díaz-Salazar S, Navas R, Laura Sainz-Maza L et al. Blood group O and post-COVID-19 syndrome. *medRxiv preprint*, March 12, 2022; <https://doi.org/10.1101/2022.03.10.22272197>doi:
31. Zou L, Ruan F, Huang M et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients. *N Engl J Med.* 2020;382(12):1177-9.
32. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, et al. Massachusetts Consortium for Pathogen Readiness. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun.* 2020 Oct 30;11(1):5493.
33. Dadras O, Afsahi AM, Pashaei Z et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review. *Immun Inflamm Dis.* 2022 Mar; 10(3):e580.
34. Su Y, Yuan D, Chen DG et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022 Mar 3;185(5):881-895.e20.
35. Dennis A, Wamil M, Alberts J et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open.* 2021 Mar 30;11(3):e048391
36. Thompson EJ, Williams DM, Alex J, Walke AJ et al. Risk factors for long COVID: analyses of 10 longitudinal studies and electronic health records in the UK. *medRxiv preprint*: <https://doi.org/10.1101/2021.06.24.21259277>; posted June 25, 2021.
37. Ayoubkhani D, Bosworth ML, King, S et al. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study. *medRxiv preprint*, May 24, 2022, doi: <https://doi.org/10.1101/2022.02.23.22271388>.
38. The effectiveness of vaccination against long COVID. UK Health Security Agency. February 2022. 24 pages; <https://medbox.org/pdf/620d1009559cbd1aa44c3796>.
39. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/selfreportedlongcovidafterinfectionwiththemicronvariant/6may2022>
40. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol.* 2022 Feb;23(2):210-216.
41. Gaylis NB, Ritter A, Kelly SA et al. Reduced Cell Surface Levels of C-C Chemokine Receptor 5 and Immunosuppression in Long Coronavirus Disease 2019 Syndrome. *Clin Infect Dis.* 2022 Apr 22;ciac226.
42. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022 Jan 25;13(1):446.
43. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021 Oct;19(10):2546-2553.

44. Grobbelaar LM, Venter C, Vlok M et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci Rep.* 2021 Aug 27;41(8):BSR20210611.
45. Pretorius E, Vlok M, Venter C et al. Persistent clotting protein pathology in Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) is accompanied by increased levels of antiplasmin. *Cardiovasc Diabetol.* 2021 Aug 23;20(1):172.
46. Wong SH, Lui RN, Sung JJ. Covid-19 and the digestive system. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2020 May; 35: 744–8.
47. Zhang L, Han C, Zhang S et al. Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: impact on disease course and in-hospital mortality. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2021 Feb; 36: 421–9.
48. Liu Q, Mak JWY, Su Q, et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. *Gut.* 2022 Mar;71(3):544-552.
49. Pánico P, Ostrosky-Wegman P, Salazar A. The potential role of COVID-19 in the induction of DNA damage Mutation research. *Reviews in Mutation Research*, 01 Jan 2022, 789:108411-108411
50. Victor J, Jordan T, Lamkin E, et al. SARS-CoV-2 hijacks host cell genome instability pathways. *Res Sq [Preprint]*. 2022 Apr 14;rs.3.rs-1556634
51. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021 Dec 17;4(1):fcab297.
52. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022 Mar 15;434:120162.
53. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare a.system. *Stroke* 2020; 51: 2002–11.
54. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med.* 2022 Mar;28(3):583-590.
55. Song E, Bartley CM, Chow RD et al. Divergent and self-reactive immune responses in the CNS of COVID-19 patients with neurological symptoms. *Cell Rep Med.* 2021 May 18;2(5):100288.
56. Edén A, Kanberg N, Gostner J et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. *Neurology.* 2021 Jan 12;96(2):e294-e300.
57. Lee MH, Perl DP, Nair G et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021 Feb 4;384(5):481-483.
58. Lorkiewicz P, Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression. *J Clin Med.* 2021 Sep 14;10(18):4142.
59. Dennis A, Cuthbertson J, Wootton D et al. 2022. Multi-organ impairment and Long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort study. *medRxiv. preprint posted March 21, 2022.*
60. Copur S, Berkkan M, Basile C et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? *J Nephrol.* 2022 Apr;35(3):795-805.
61. Gu X, Huang L, Cui D et al. Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: A cohort study. *EBioMedicine.* 2022 Feb;76:103817
62. Huang C, Huang L, Wang et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021 Jan 16;397(10270):220-232.
63. Puthumana J, Thiessen-Philbrook H, Xu L et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. *J Clin Invest.* 2021 Feb 1;131(3):e139927.
64. Liu Y, Xia P, Cao W et al. Divergence between serum creatine and cystatin C in estimating glomerular filtration rate of critically ill COVID-19 patients. *Ren Fail.* 2021 Dec;43(1):1104-1114.
65. Davies AD, Asenius F, Alrubai Ly. The long-term follow-up of COVID-19 related liver injury.https://gut.bmj.com/content/gutjnl/70/Suppl_4/A122.1.full.pdf

66. Radzina M, Putrins DS, Micena A, et al. Post-COVID-19 Liver Injury: Comprehensive Imaging With Multiparametric Ultrasound. *J Ultrasound Med*. 2022 Apr;41(4):935-949.
67. Milic J, Barbieri S, Gozzi L, et al. Metabolic-Associated Fatty Liver Disease Is Highly Prevalent in the Postacute COVID Syndrome. *Open Forum Infect Dis*. 2022 Jan 10;9(3):ofac003
68. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022 May;10(5):311-321.
69. Montefusco L, Ben Nasr M, D'Addio F, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab* 2021; 3: 774–85.
70. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; published online March 21. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4).

Согласованные рекомендации

71. The NICE guidelines National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 NICE. 2020.
72. guideline; c2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
73. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19 National Institute for Health and Care Excellence (NICE). published on 01.03.2022.
74. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-longterm-effects-of-covid19-pdf-51035515742>.
75. Sisó-Almirall A, Brito-Zerón P, et al. Long Covid-19: Proposed Primary Care Clinical Guidelines for Diagnosis and Disease Management. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Apr 20;18(8):4350.
76. Datta SD, Talwar A, Lee JT. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications.
77. *JAMA* 2020;324:2251-2. doi:10.1001/jama.2020.22717
78. Yelin D, Moschopoulos CD, Margalit I et al., ESCMID rapid guidelines for assessment and management of long COVID. *Clin Microbiol Infect*. 2022 Feb 16:S1198-743X(22)00092
79. Gluckman TJ, Bhawe NM, Allen LA ,et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol*. 2022 May 3;79(17):1717-1756.
80. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. (Утверждены на XVI Национальном Конгрессе терапевтов 18.11.2021)
81. <https://drive.google.com/file/d/11PtHTrywHJcu-xYbG3ekYB01QiRw4OTA/view>

Научные обзоры и практические рекомендации,
касающиеся современных методов лабораторной диагностики,
а также новости мировой лабораторной медицины
можно найти в Интернете на сайте

www.diakonlab.ru
в разделе "Библиотека"

По всем вопросам,
связанным с приобретением диагностических реагентов
и оборудования для лабораторной клинической диагностики,
обращаться:



Центральный офис:

142290, г. Пущино, Моск. обл., ул. Грузовая, 1а

Тел.: (495) 980-63-39; 980-63-38

Факс: (495) 980-66-79

E-mail: sale@diakonlab.ru

Телефон горячей линии: 8-800-200-63-39

АНАЛИЗАТОРЫ И РЕАГЕНТЫ ОТЕЧЕСТВЕННОГО ПРОИЗВОДСТВА

Clima MC-15/ MC-15 с RFID
ДИАКОН-ДС



ДДС-240
ДИАКОН-ДС



Реагенты ДИАКОН-ДС
для клинической химии



КоаТест-4
НПЦ Астра, Россия



Реагенты ДИАКОН-ДС
для гематологических
исследований



Реагенты ДИАКОН-ДС
для диагностики
системы гемостаза



SUPER GL
ДИАКОН-ДС



SUPER GL Compact
ДИАКОН-ДС



Расходные материалы
линейки ДДС
для системы серии SUPER GL



АО «ДИАКОН», 142290, МО, г.Пушино, ул.Грузовая, 1А
✉ diakonlab.ru; ✉ sale@diakonlab.ru; ☎ [diakonlab](http://diakonlab.ru)
Телефон горячей линии: 8-800-2006-339; многоканальный тел: 8(495) 980-63-39