



DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435

УДК: 616.99:578.834.1-06-07

EDN: RLJOEE



**А.А. Карасева, А.Д. Худякова*, Е.В. Гарбузова,
Ю.И. Рагино, И.И. Логвиненко**

Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины — филиал
Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный
исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения
Российской академии наук» (НИИТПМ — филиал ИЦиГ СО РАН), Новосибирск, Россия

СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР

**A.A. Karaseva, A.D. Khudiakova*, E.V. Garbuzova,
Yu.I. Ragino, I.I. Logvinenko**

Research Institute of Internal and Preventive Medicine – Branch of the Institute
of Cytology and Genetics, Siberian Branch of Russian Academy of Sciences”
(IIPM — Branch of IC&G SB RAS), Novosibirsk, Russian Federation

Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review

Резюме

Постковидный синдром включает в себя множество состояний и симптомов, как возникших непосредственно в острый период инфекции, так и возникших после его окончания. Целью систематического обзора является определение критериев степеней тяжести постковидного синдрома. Материалы и методы. Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «постковидный синдром», «тяжесть постковидного синдрома», «выраженность постковидного синдрома», «симптомы постковидного синдрома» на русском и английском языках. Для поиска использовались поисковые системы «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА» и PubMed.gov. Были включены статьи, в которых представлено исследование пациентов, после подтвержденной лабораторно перенесенной коронавирусной инфекции с остаточными клиническими признаками и/или биохимическими изменениями, проведенное не менее чем через месяц после выздоровления от COVID-19. В анализ включались только публикации последних 3х лет (2020-2023 гг.). Результаты. Всего по двум поисковым системам было найдено 2913 публикаций, после удаления дубликатов, обзоров литературы, клинических исследований лекарственных препаратов, исследований, проведенных на животных, исследований неудовлетворяющих времени проведения после перенесенного COVID-19 и выполненных на лицах, не достигших 18-летнего возраста, для анализа было отобрано 69 статей, удовлетворяющих критериям включения в анализ. Заключение. Анализ литературы последних 3-х лет позволил определить, что наличие и степень тяжести постковидного синдрома, вероятно, может определяться наличием у пациента хотя бы одного признака из представленных в обзоре, развившегося во время или после лабораторно верифицированной инфекции COVID-19 и сохраняющегося в сроки более 4х недель от начала заболевания при условии, что он не может быть объяснен другими причинами.

Ключевые слова: *постковидный синдром, степень тяжести постковидного синдрома, симптомы постковидного синдрома, систематический обзор*

Конфликт интересов

Авторы заявляют, что данная работа, её тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов

Источники финансирования

Исследование выполнено в рамках Бюджетной темы № 122031700115-7, при поддержке стипендии Президента РФ №СП-2974.2022.4

Статья получена 20.07.2023 г.

Принята к публикации 21.11.2023 г.

Для цитирования: Карасева А.А., Худякова А.Д., Гарбузова Е.В. и др. СТЕПЕНИ ТЯЖЕСТИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА: СИСТЕМАТИЧЕСКИЙ ОБЗОР. Архивъ внутренней медицины. 2023; 13(6): 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. EDN: RLJOEE

*Контакты: Алёна Дмитриевна Худякова, e-mail: alene.elene@gmail.com

*Contacts: Alena D. Khudiakova, e-mail: alene.elene@gmail.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>

Abstract

Postcovid syndrome includes many conditions and symptoms, both those that arose directly during the acute period of infection and the appearance of new ones. The purpose of the systematic review is to determine the criteria for the severity of postcovid syndrome. Materials and methods. The following keywords were used to search for literary sources: "postcovid syndrome", "severity of postcovid syndrome", "severity of postcovid syndrome" and "symptoms of postcovid syndrome" in Russian and English. We used the search engines "eLibrary.RU — Scientific Electronic Library" and PubMed.gov. Articles were included that presented a study of patients with laboratory-confirmed coronavirus infection at least a month after recovery from COVID-19 with residual clinical signs and/or biochemical changes. The analysis included only publications from the last 3 years (2020–2023). Results. A total of 2,913 publications were found by two search engines. After removing duplicates, literature reviews, clinical studies of medicines, studies conducted on animals, studies unsatisfactory for time after acute COVID-19, and studies performed on persons under the age of 18, 69 articles were selected for analysis that meet the criteria for inclusion in the analysis. Conclusion. An analysis of the literature of the last 3 years has allowed us to determine that the presence and severity of postcovid syndrome can probably be determined by the presence in a patient of at least one of the signs presented in the review that developed during or after a laboratory-verified COVID-19 infection and persisted for more than 4 weeks from the onset of the disease and that cannot be explained by other reasons.

Key words: *postcovid syndrome, severity of postcovid syndrome, symptoms of postcovid syndrome, systematic review*

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interests

Sources of funding

The research was carried out within the framework of Budget Topic No. 122031700115-7, with the support of the scholarship of the President of the Russian Federation No. SP-2974.2022.4

Article received on 20.07.2023

Accepted for publication on 21.11.2023

For citation: Karaseva A.A., Khudiakova A.D., Garbuzova E.V. et al. Severity of Postcovid Syndrome: A Systematic Review. The Russian Archives of Internal Medicine. 2023; 13(6): 422-435. DOI: 10.20514/2226-6704-2023-13-6-422-435. EDN: RLJOEE

АГ — артериальная гипертензия, АЛТ — аланинаминотрансфераза, АСТ — аспаратаминотрансфераза, БА — бронхиальная астма, ЖКТ — желудочно-кишечный тракт, ИБС — ишемическая болезнь сердца, ИМ — инфаркт миокарда, КТ — компьютерная томография грудной клетки, НКВИ — новая коронавирусная инфекция, ПКС — постковидный синдром, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство, СД — сахарный диабет, СПОТ — постуральная ортостатическая тахикардия, ФП — фибрилляция предсердий, ХБП — хроническая болезнь почек, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, COVID-19 — новая коронавирусная инфекция, CFQ -11 — The Chalder fatigue scale — шкала усталости, EQ-5D — European Quality of Life Questionnaire — опросник качества жизни, HADS — Hospital Anxiety and Depression Scale — госпитальная шкала тревоги и депрессии, mMRC — Modified Medical Research Council — шкала одышки, SARS-CoV-2 — коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2, SF — 36 — Health Status Survey — опросник качества жизни

Введение

Состояние после COVID-19 получило широкое признание в научных и медицинских сообществах.

В настоящее время всемирного общепринятого определения постковидного синдрома (ПКС) не существует. Однако, в декабре 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) выпустил краткое руководство по COVID-19 совместно с Шотландской межколлегальной организацией по разработке клинических рекомендаций (The Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN) и Королевским колледжем врачей общей практики (The Royal College of General Practitioners, RCGP), в котором отражены клинические определения заболевания на разных стадиях. Согласно данному документу: острая стадия НКВИ (Acute COVID-19 Symptoms, ACS) — симптомы длятся до 4 недель от манифестации заболевания; продолжающаяся симптомная стадия (ongoing symptomatic COVID-19) — симптомы сохраняются от 4 до 12 недель от начала; ПКС (post-COVID-19 syndrome) — признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции, характерной для COVID-19, которые продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [1].

Национальное управление здравоохранения Франции определило долгосрочную персистенцию COVID-19 как сохранение одного или нескольких

начальных симптомов в течение не менее 4 недель после дебюта инфекции, когда ни один из этих симптомов не может быть объяснен другой причиной [2].

В октябре 2021 года ВОЗ разработала определение клинического состояния после COVID-19 по методологии Delphi: состояние после COVID-19 возникает у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3]. В связи с распространенностью и клинической значимостью, данный синдром получил официальный статус болезни и был внесен в новую редакцию Международной классификации болезней 10-го пересмотра как «Состояние после COVID-19 неуточненное» с кодом U09.9, так же трактуется как постковидное состояние или ПКС [4].

Известно, что употребляемый термин «долгий, длительный ковид» (Long COVID) был впервые сформулирован пациентами в социальных сетях для описания длительно сохраняющихся симптомов после НКВИ, далее распространился в СМИ и в медицинском сообществе. В научной литературе он нередко используется как синоним ПКС или 2-го и 3-го вариантов течения COVID-19 по классификации NICE, в то время как другие исследователи разделяют эти состояния, считая ПКС осложнением излеченной инфекции, а второй — хронической персистенцией вируса в организме.

Согласно методическим рекомендациям Российского научного медицинского общества терапевтов, национального научного общества инфекционистов и союза реабилитологов России (2022) «лонг-ковид» следует рассматривать как клинические проявления заболевания длительностью более 4, но менее 12 недель с начала инфекции, а термины «хронический ковид» или ПКС — использовать при наличии симптомов в период после 12 недель с момента развития заболевания [5].

По данным проведенных исследований зарегистрированная распространенность длительного COVID варьируется во многих странах и внутри них: Великобритания 1,6–71 %, Германия 35–77 %, Китай 49–76 %, Африка 68 %, Индия 22 %, Бангладеш 16–46 %, Дания 1 %, Италия 5–51 %, США 16–53 %, Норвегия 61 % [6].

По данным регистра АКТИВ (Анализ динамики Коморбидных заболеваний у пациенТов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2) при обследовании 9364 пациентов было выявлено, что более чем у половины, перенесших COVID-19, длительно (до 1 года) сохраняются беспокоящие их симптомы, которые являются вновь возникшими или следствием обострения уже имевшихся симптомов. Плохое самочувствие вынуждало 2/3 пациентов обращаться за внеплановой медицинской помощью в течение всех 12 мес. после выписки из стационара [7].

Проведенное в России проспективное когортное исследование детей и взрослых с подтвержденным COVID-19 в Москве, выявило распространенность состояния после COVID-19 через 6 и 12 месяцев наблюдения среди ранее госпитализированных взрослых и детей. Это исследование показало, что половина взрослых и каждый пятый ребенок имеют состояние после COVID-19 [8].

По данным многоцентровой клинико-эпидемиологической наблюдательной программы КОРТЕКС установлено, что ежедневно к врачам обращались с жалобами после перенесенного COVID-19 в среднем до 5 пациентов (до 30 % в общей структуре амбулаторного неврологического приема) [9].

Проявления ПКС весьма разнообразны и варьируются от неврологических симптомов до респираторных, сердечно-сосудистых проблем, а также метаболических заболеваний и гастроэнтерологических проявлений. Симптомы могут возникать впервые после выздоровления или сохраняться после первоначального заболевания, а также могут изменяться или рецидивировать с течением времени.

Известно, что SARS-CoV-1 и MERS-CoV, которые являются двумя предыдущими вспышками вирусной инфекции, аналогичной нынешней пандемии COVID-19, имели длительные симптомы после полного выздоровления от острого заболевания. В проведенном метаанализе Н. Ahmed et al. выявили, что примерно одна треть пациентов страдала от длительной тревоги, депрессии и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) в течение 6 месяцев после манифестации инфекции. Более того, они обнаружили, что у 11–45 % пациентов наблюдалось снижение диффузионной способности легких при однолетнем наблюдении [10].

На данный момент какой-либо категоризации симптомов ПКС в клинической практике врача еще не разработано, что является предметом научного интереса. Однако, ученые Германии разработали порядковую шкалу самооценки состояния для пациентов, после перенесенного COVID-19 (Post-COVID-19 Functional Status scale, PCFS), целью которой является определение степени функциональной независимости и тяжести течения заболевания. Данная шкала содержит пять ступеней функциональных ограничений: 0 (нет функциональных ограничений), 1 (незначительные), 2 (легкие), 3 (умеренные) и 4 (выраженные) [11].

Существующая ситуация, когда число пациентов с клиническими проявлениями длительного течения инфекции возрастает и врачи разных специальностей сталкиваются с ними, диктует необходимость разработки критериев степеней тяжести ПКС для обеспечения специалистов методическими подходами к ведению таких пациентов. По мере накопления научных данных такой подход может обрести полноценную доказательную базу.

Цель исследования

Целью систематического обзора является определение критериев степеней тяжести ПКС.

Материалы и методы

Для поиска литературных источников использовались следующие ключевые слова: «постковидный синдром», «степень тяжести постковидного синдрома», «постковид», «Long COVID», «Post-COVID-19 Syndrome», «Post-acute COVID-19 syndrome». Для поиска русскоязычной литературы использовалась поисковая система «eLIBRARY.RU — НАУЧНАЯ ЭЛЕКТРОННАЯ БИБЛИОТЕКА», для поиска англоязычной литературы использовалась поисковая система PubMed.gov. Были включены статьи, исследующие пациентов, старше 18 лет, после подтвержденной лабораторно перенесенной НКВИ с остаточными клиническими признаками и/или биохимическими изменениями, не менее чем через месяц после выздоровления от COVID-19. В анализ включались только публикации последних 3-х лет (2020-2023 гг.), и не включались литературные обзоры, клинические исследования препаратов и исследования, проведенные на животных. Всего по двум поисковым системам было найдено 2920 публикаций, после удаления дубликатов, обзоров литературы, клинических исследований лекарственных препаратов и исследований, проведенных на животных, для анализа было отображено 1617 публикаций.

Всего в русскоязычной поисковой системе было найдено 964 источника. 840 статей исключено из анализа, поскольку обследование лиц проводилось менее чем через месяц после выздоровления, 116 — поскольку средний возраст обследованных лиц был менее 18 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 8 русскоязычных статей.



Рисунок 1. Блок-схема исследования

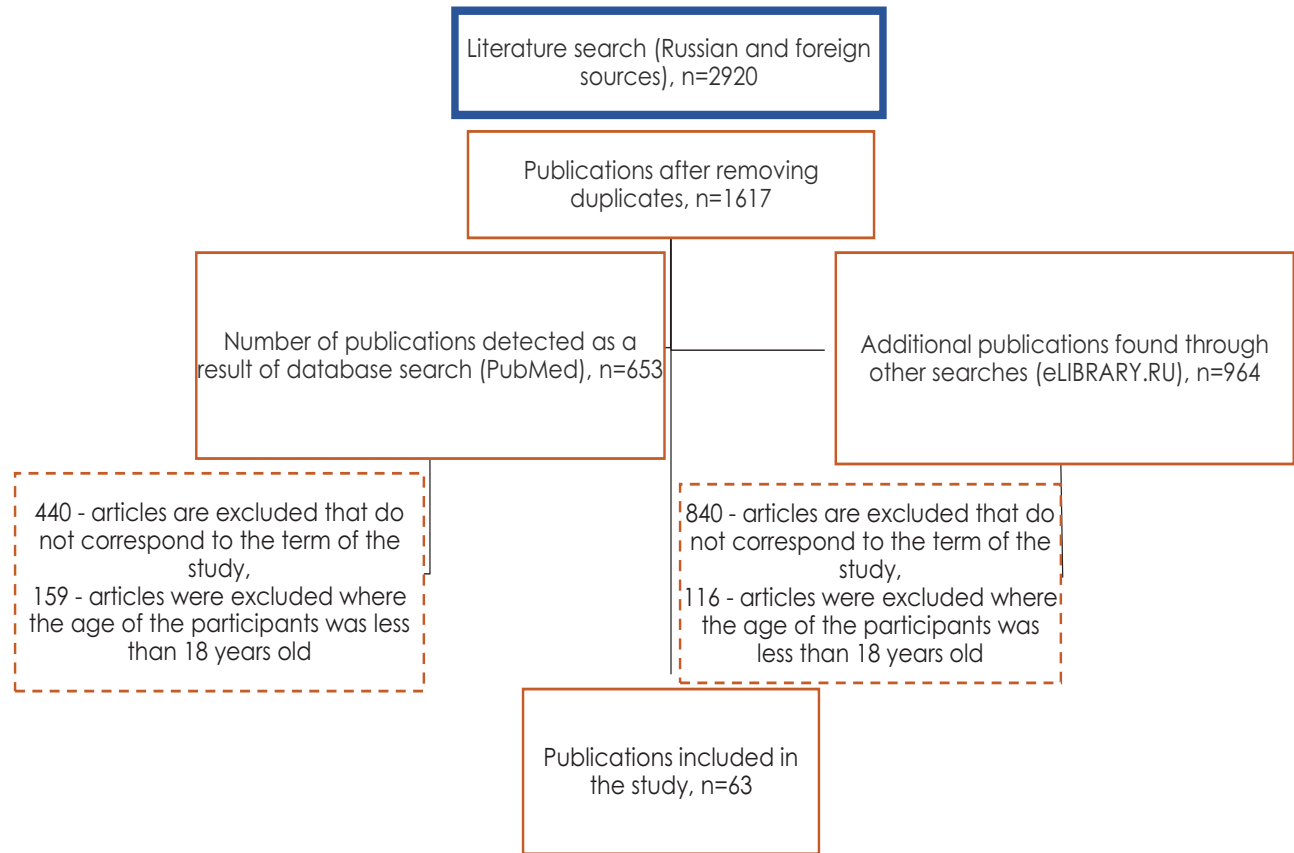


Figure 1. Research Flowchart

Всего в англоязычной поисковой системе было найдено 653 источника. 440 статей исключено из анализа, поскольку обследование лиц проводилось менее чем через месяц после выздоровления, 159 — поскольку средний возраст обследованных лиц был менее 18 лет. Таким образом, в итоговый анализ вошли 54 англоязычных статьи.

Всего из российской и международной поисковых систем было отобрано 63 статьи, удовлетворяющих критериям включения в анализ (рисунок 1).

Результаты

ПКС включает в себя множество состояний и симптомов, как возникших непосредственно в острый период инфекции, так и появившихся после её окончания.

В своей работе Dominic L. Sykes et al. определили, что 86 % пациентов после перенесенного COVID-19, сообщали, по крайней мере, о возникновении одного симптома при последующем их наблюдении [12].

Исследование, проведенное в Швеции, показало, что из 431 пациента с COVID-19, 40 % нуждались в повторном обращении в медицинские учреждения (семейный врач, скорая медицинская помощь, госпитализация) через 6-8 месяцев после дебюта инфекции. В 18 % случаев были поставлены новые медицинские диагнозы. Наиболее часто сообщаемые заболевания, возникшие после COVID-19, касались дыхательной системы (56 %), за которой следовали нервно-когнитивные (30 %), сердечно-сосудистые (11 %) и кожные заболевания (11 %) [13].

По результатам ретроспективного исследования, проведенного в Нидерландах было выявлено, что из 1886 исследованных лиц из разных этнических групп, в общей сложности 483 пациента (26 %, 95 % ДИ 24–28 %) имели какие-либо продолжающиеся симптомы через 12 недель после выписки из больницы по поводу COVID-19. Наиболее частыми симптомами, о которых сообщалось спустя 3 месяца после выписки из больницы, были одышка и усталость (16 %). Примечательно, что в течение одного года наблюдения у 40 (14 %) пациентов сохранялись длительные симптомы COVID-19 [14].

Согласно данным результатов, которые были получены за 6 месяцев наблюдения, международного регистра АКТИВ было выявлено, что в постгоспитальном периоде в течение 3 и 6 мес. наблюдения у 5,6 % и 6,4 % пациентов были диагностированы новые заболевания. Среди пациентов с вновь возникшими заболеваниями через 3 и 4-6 месяцев наблюдения преобладали пациенты с артериальной гипертензией (АГ), доля которой составила 41,5 % и 46,7 % в структуре новых заболеваний. Обращает на себя внимание, что по сравнению с первыми 3 месяцами, доля пациентов с АГ возросла за 4-6 месяцев наблюдения. Кроме того, увеличилась доля пациентов с новой ишемической болезнью сердца (ИБС) за 4-6 месяцев (22,1 %) по сравнению с 3 месяцами (9,7 %). За 4-6 месяцев наблюдалось больше случаев инфаркта миокарда (ИМ), чем за первые 3 месяца (3,9 % vs 0,8 %). Аналогичная динамика наблюдалась

для артритов, доля которых была больше за 4-6 месяцев наблюдения (5,2 %) в сравнении с первыми 3 месяцами (4,9 %), а также для “новой” хронической сердечной недостаточности (ХСН), которая была зарегистрирована у 0,8 % в первые 3 месяца и у 1,3 % за 4-6 месяцев. Примечательно, что доля таких новых заболеваний, как сахарный диабет (СД) 2 типа, фибрилляция предсердий (ФП), инсульт, бронхиальная астма (БА), онкологическое заболевание, хроническая болезнь почек (ХБП) и СД 1 типа в структуре вновь возникших заболеваний снизилась в период 4-6 месяцев по сравнению с первыми 3 месяцами [7].

В проведенном метаанализе Qing Han et al. выяснили, что усталость/слабость (28 %, 95 %), одышка (18 %), миалгия (26 %), депрессия (23 %), тревога (22 %), потеря памяти (19 %), трудности с концентрацией внимания (18 %) и бессонница (12 %) были наиболее распространенными симптомами при однолетнем наблюдении [15].

Для более четкого понимания симптомов и состояний ПКС следует разделить их группы.

1. Сердечно-сосудистые проявления

Для обозначения кардиальных проявлений COVID-19 в зарубежной литературе предложен термин «acute COVID-19 cardiovascular syndrome», обозначающий широкий спектр патологических состояний.

В крупном исследовании, проведенном в США, в котором приняли участие 690 892 выживших после COVID-19 и 690 892 человека из контрольной группы, не связанной с НКВИ, было обнаружено, что выжившие после COVID-19 имеют более высокий риск сердечно-сосудистых осложнений, таких как инсульт (ОШ 1,618, 95 % ДИ 1,545–1,694), ФП (ОШ 2,407, 95 % ДИ 2,296–2,523), миокардит (ОШ 4,406 95 % ДИ 2,890–6,716), ишемическая кардиомиопатия (ОШ 2,811, 95 % ДИ 2,477–3,190), сердечная недостаточность (ОШ 2,296, 95 % ДИ 2,200–2,396), тромбоэмболия легочной артерии (ОШ 2,648, 95 % ДИ 2,443–2,870) [16].

По результатам проведенного метаанализа, основанном на популяции более чем 20 миллионов человек, было показано, что лица, выздоровевшие от COVID-19, имели дополнительно 90 % риск развития сердечной недостаточности в течение 9 месяцев после острой инфекции [17].

По данным исследования Погосовой Н.В. и др. по программе «COVID-19 — отдаленное наблюдение», новые случаи АГ были выявлены у 4,2 %, новые случаи ИБС — у 1,9 % пациентов [18]. Исследование 153 пациентов спустя месяц после COVID-19 показало, что как систолическое, так и диастолическое артериальное давление было выше в период пост-COVID-19, чем на момент госпитализации в острый период заболевания [19]. В своем исследовании Ayoubkhani D. et al. приводят данные о возникновении новых случаев сердечно-сосудистых осложнений (ИМ, инсульт, смерть от сердечно-сосудистых заболеваний) в 4,8 % случаев после выписки из стационара по поводу COVID-19 [20].

Maestre-Muñiz M оценивали наличие ПКС у лиц, госпитализированных по поводу COVID-19, спустя год

после выздоровления. Было выявлено, что 56,9 % пациентов все еще страдали от ПКС через год после острой инфекции, а у 2 % присутствовала АГ с новым началом и ХСН de novo [21].

В течение 2020-2022 гг. было проведено клиническое проспективное наблюдательное исследование, целью которого являлось определить распространенность и показать особенности формирования впервые выявленной ХСН у больных с одышкой после перенесенной НКВИ. В исследование последовательно было включено 368 больных с одышкой, которые обратились амбулаторно в поликлинику, средний срок обращения после COVID-19 составил 3,5 [1,5; 22,4] мес. Было выявлено, что распространенность ХСН среди больных с одышкой, перенесших COVID-19, по обращаемости в поликлинику была статистически значимо выше, чем у пациентов без данной патологии в анамнезе, и составила 19,0 % vs 9,8 % ($p=0,021$). У каждого пятого больного с одышкой в среднем через 3,5 мес. после COVID-19 формируется более тяжелая ХСН, как по данным клинических тестов, так и по концентрации NT-proBNP в крови [22].

Интересно, что синдром постуральной ортостатической тахикардии (СПОТ) у пациентов с пост-COVID-19 рассматривается как отдельный тип ПКС, характеризующийся синусовой тахикардией, постуральной тахикардией и неадекватной синусовой тахикардией [23]. Шведские ученые описали серию случаев 3 пациентов с диагнозом СПОТ через 3 месяца после первичного заражения COVID-19 [24]. Данный синдром чаще встречается у женщин и является аутоиммунной реакцией на инфекцию SARS-CoV-2 [25]. Miglis MG et al. был описан клинический случай развития СПОТ у 26-летней медсестры после заражения SARS-CoV-2. Симптомы вегетативных нарушений у девушки сохранялись и усиливались в течение следующих нескольких месяцев после выздоровления от COVID-19 [26].

А.С. Багдасарьян с коллегами в своем исследовании определили, что через 12 и более недель после COVID-19 в 100 % случаев диагностирован синдром постковидной тахикардии, проявляющийся у 64,6 % в виде СПОТ, у 19,1 % — неадекватной синусовой тахикардией [27].

При исследовании 104 пациентов на базе научно-практического центра лечения ПКС Университетской клиники ФГБОУ ВО Тверской ГМУ за период сентябрь 2021 г. — август 2022 г. было выявлено, что у большинства пациентов с диагностированным ПКС, при проведении классической ортостатической пробы отмечается неадекватный ответ, проявляющийся чаще всего в увеличении частоты сердечных сокращений более чем на 30 ударов в минуту и повышении систолического артериального давления более чем на 20 мм рт.ст. при вставании с кушетки [28].

Целью исследования когорты немецких пациентов, выздоровевших от инфекции COVID-19, являлось определение серологических маркеров повреждения сердца (анализ высокочувствительного тропонина Т и NT-proBNP) и проведение высоко стандартизированной

углубленной визуализации сердца с помощью магнитно-резонансной томографии. Медиана между положительным тестом на COVID-19 и обследованием пациентов составила 71 (64-92) дня. Было выявлено, что высокочувствительные значения тропонина Т более 3 пг/мл были обнаружены у 71 пациента (71 %), и значительно повышены (более 13,9 пг/мл) у 5 (5 %). По сравнению со здоровой контрольной группой пациенты, выздоровевшие от COVID-19, имели более низкую фракцию выброса левого желудочка и правого желудочка, более высокий объем левого желудочка и повышенные нативные показатели T1 и T2 по результатам магнитно-резонансной томографии [29].

2. Респираторные симптомы

Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что легкие являются органом, наиболее подверженным изменениям от COVID-19 с различными патофизиологическими изменениями, включая диффузную деструкцию альвеолярного эпителия, образование гиалиновых мембран, повреждение сосудов и, как следствие, кровотечение, а также фиброзную пролиферацию и консолидацию легких [5].

По данным ретроспективного когортного исследования, проведенного в Англии в период с 1 января по 30 сентября 2020 года, в анализ которого вошло 47 780 пациентов, было выявлено, что респираторные заболевания были диагностированы у 14 140 человек (29,6 %) после выписки, причем 6085 из них были диагностированы впервые [20].

Исследование, проведенное в Китае, направленное на изучение наличия долгосрочных симптомов у лиц, выздоровевших от COVID-19 спустя 6 месяцев после выписки, продемонстрировало, что значительная часть (22–56 % по разным шкалам тяжести) участников имели снижение диффузионной способности легких, определенной при помощи спирографии. В анализ были включены 1733 пациента, где более половины из них на момент обследования (при среднем периоде наблюдения 186 дней) все еще имели аномалии по результатам компьютерной томографии грудной клетки (КТ), которые были независимо связаны с поражением легких во время их острого заболевания [30].

Аналогичные данные были представлены в исследовании You J et al., где у 83,3 % пациентов спустя месяц после выписки наблюдались аномальные результаты КТ грудной клетки с высокой долей развития легочного фиброза. А при оценке функции легких с помощью спирометрии преобладали рестриктивные нарушения (снижение общей емкости легких <80 % от должного или форсированной жизненной емкости легких <80 % от должного при нормальном или повышенном соотношении форсированной жизненной емкости легких к объему форсированного выдоха за 1 сек и снижением диффузионной способности легких <80 % от должного) [31].

При шестимесячном наблюдении после выздоровления от COVID-19 Caruso D et al. выявили, что у 72 % пациентов по результатам проведенной КТ наблюдались фиброзоподобные изменения [32].

Puja Mehta et al. в своей работе предложили использовать термин «постковидное интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)» для пациентов с респираторными симптомами (кашель, одышка), персистирующими дольше 3 месяцев после острой фазы COVID-19, при этом уплотнения в легочной ткани должны занимать >10 % площади легких [33]. В большинстве случаев постковидный легочный фиброз не прогрессирует, но стойкие интерстициальные изменения в легких нередко сопровождаются развитием хронической дыхательной недостаточности с гипоксемией, индуцируемой физической нагрузкой, таким образом, ухудшают качество жизни и прогноз пациентов, что требует соответствующего лечения.

В проспективном когортном исследовании, проведенном во Франции, были обследованы пациенты через 4 месяца после госпитализации по поводу COVID-19. В ходе телефонного интервью 244 пациента заявили, как минимум об 1 симптоме, которого не было до COVID-19, среди которых впервые возникшая одышка была отмечена у 16 % обследованных. КТ легких была выполнена 171 пациенту, по результатам которой, фиброзные поражения наблюдались у 19,3 % пациентов, а изменения по типу матового стекла у 42,4 % [34].

Так же, в первом проведенном исследовании в Великобритании, в котором сообщается о долгосрочных симптомах у людей, выздоровевших от COVID-19, было определено, что впервые возникшая одышка встречалась в 65,6 % случаев в группе пациентов, которые проходили лечение в отделении интенсивной терапии и в 42,6 % в отделении терапевтического профиля [35].

В одноцентровом проспективном когортном исследовании 183 пациента сообщили о стойких симптомах через 35 дней после выздоровления от COVID-19, среди которых у 58 пациентов сохранялась одышка, а у 46 пациентов кашель [36].

Lindahl A. et al. в своем исследовании выявили, что 90 % пациентов страдают от некоторых симптомов еще через шесть месяцев после стационарного лечения COVID-19. По полученным данным одышка была зарегистрирована у 66 пациентов (70 %) и кашель у 57 (61 %) соответственно. Одышка была измерена с помощью шкалы mMRC, при этом большинство мужчин сообщали о степени 1, а большинство женщин о степени 2 [37].

По данным международного регистра АКТИВ при опросе 9364 пациентов через 3 месяца после выздоровления от COVID-19 было установлено, что 38,7 % обследованных предъявляли жалобы на одышку [7].

При обследовании 65 студентов Тверского ГМУ в возрасте от 18 до 25 лет в постковидном периоде было определено, что частота встречаемости таких симптомов как кашель и одышка составляет 7,7 % [38].

Xiong Q с коллегами в своей работе выявили, что респонденты после среднего периода в 79 ± 17 дней (время между появлением первых симптомов COVID-19 и заполнением анкеты на предмет сохранения долгосрочных симптомов после выздоровления)

предъявляли жалобы на такой симптом как боль в горле [39]. Наличие данного симптома при наблюдении за пациентами спустя 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19 наблюдалось в 4 % случаев (у 69 пациентов из 1655 обследованных) [30].

3. Желудочно-кишечные проявления

В основном в литературе представлены данные об обострении течения хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), таких как гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, язвенная болезнь, синдром раздраженного кишечника [40-42]. При этом основными проявлениями поражения ЖКТ являются диарея и боль в животе, которые могут сохраняться до 4х недель после острого периода COVID-19 и носят неспецифический характер [43]. Ряд российских и зарубежных исследований показали, что частота нарушений со стороны моторной функции кишечника (диарея/запор) варьировалась от 3,6 % до 48 %, более в животе любой локализации от 9 % до 32 % [44-46].

Поражение гепатобилиарной системы также носит временный характер и характеризуется развитием острого гепатита, лекарственного поражения печени и обострением уже имеющихся хронических гепатобилиарных заболеваний [47]. Повышение уровней АЛТ, АСТ и билирубина также носит временный характер и прямо ассоциировано со степенью тяжести перенесенного COVID-19 и проводимой терапией [48]. Стойкие же изменения показателей печени наблюдаются при ранее существовавших заболеваниях [49]. Соответственно, представленные исследования в основном отражают изменения со стороны ЖКТ в острую стадию продолжающегося COVID-19 и редко сохраняются более 12 недель.

4. Эндокринологические проявления

Известно, что у пациентов с COVID-19 уровни толерантности к глюкозе значительно выше, чем у пациентов с бактериальными пневмониями, причем как у лиц с СД, так и без [50]. Механизмы нарушения углеводного обмена при COVID-19 многообразны и включают в себя и тропность вируса к эндокринным клеткам поджелудочной железы [51], и инсулинорезистентность вызванную системной провоспалительной реакцией на фоне «цитокинового шторма» [52], а также особенностями лечения инфекции COVID-19. Крупное когортное исследование (47 780 реконвалесцентов COVID-19), проведенное в Англии, показало, что диагноз СД после перенесенной НКВИ был поставлен 4,9 % респондентов [53].

В своем исследовании Ruggeri RM et al. описали клинический случай развития у женщины подострого тиреоидита с тиреотоксикозом спустя шесть недель после начала инфекции SARS-CoV-2 [54]. При изучении большой когорты пациентов с целью определения сохранения изменений функции щитовидной железы при выздоровлении от COVID-19, Bernard Khoo и коллеги определили, что в среднем через 79 дней наблюдения у двух пациентов был выявлен

субклинический гипотиреоз, у 4-х вторичный гипотиреоз и в 2-х случаях наблюдался субклинический гипертиреоз при отсутствии ранее существовавших заболеваний щитовидной железы у респондентов [55].

5. Неврологические проявления

В метаанализе, посвященном изучению распространенности симптомов длительного COVID-19, включающем 7 исследований (47910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет) показано, что наиболее частыми симптомами являются: чувство усталости (58%), головная боль (44%), расстройства внимания (27%) [56].

В крупном метаанализе, посвященном стойким неврологическим проявлениям, в который вошло 9944 пациентов, сообщается, что наиболее распространенным симптомом среди обследуемых с предшествующим анамнезом инфекции COVID-19 была усталость (52,8%), за которым следовали когнитивные расстройства (35,4%); парестезии (33,3%); нарушение сна (32,9%); и головокружение (26,4%) [57].

При исследовании пациентов через 4 недели после выздоровления и получения отрицательного результата ПЦР-теста на наличие инфекции COVID-19, основным симптомом, который отметили пациенты, была усталость 84,8% ($n = 420$). Частота встречаемости данного симптома, оцененная спустя 12 недель, составляла 82,9% ($n = 295$) [58].

В своей статье Rudroff T et al. определяют усталость после перенесенного COVID-19 как снижение физической и/или умственной работоспособности в результате изменений центральных, психологических и/или периферических механизмов вследствие COVID-19 [59].

В МКБ-10 это проявление ПКС рубрифицируется как G93.3 Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции.

Данные исследованной когорты амбулаторных пациентов ($n=458$) показали высокую распространенность (46%) стойкого чувства усталости спустя 4 мес. после выздоровления, оцененную с помощью по шкалы усталости Чалдера (CFQ-11) [60]. Также с использованием данной шкалы была проанализирована частота развития этого симптома в исследовании, где из 128 участников ($49,5 \pm 15$ лет; 54% женщин) более половины сообщили о постоянной усталости (67 человек, 52,3%) в среднем через 10 недель после появления первых симптомов COVID-19 [61].

Halpin S et al. определили, что о появлении усталости после выписки (через 4-8 недель) сообщили 72% пациентов, которые проходили лечение в палате интенсивной терапии в острой стадии заболевания, и 60,3% обследованных, с анамнезом лечения в отделении общетерапевтического профиля [35].

Как свидетельствуют результаты многих исследований, наиболее частыми и стойкими проявлениями ПКС, помимо астении, являются когнитивные нарушения, в первую очередь расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове».

В исследовании, проведенном на базе ГБУЗ НСО «Государственной Новосибирской областной клинической больницы», целью которого являлась характеристика неврологических вариантов ПКС (на примере пациентов неврологического отделения с лабораторно подтвержденным COVID-19 в анамнезе) было определено преобладание токсико-метаболических энцефалопатий — у 412 человек из 455 обследованных. Эта патология проявлялась преимущественно синдромами спутанности и угнетения сознания у 211 (51,2%) человек, когнитивными нарушениями (умеренные когнитивные нарушения, деменции) у 201 (48,8%). Так же был зарегистрирован случай манифестации цереброваскулярной патологии в виде острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу у женщины 36 лет, не имеющей в анамнезе сосудистых факторов риска [62].

При обследовании испанской когорты в течение 6 месяцев после выписки из больницы по поводу COVID-19, неврологические проявления были выявлены в 20,8% случаев. Наиболее распространенными симптомами были персистирующая аносмия или дисгевзия (7,2%), головная боль (5,3%), спутанность сознания (2,6%). У 3,4% обследуемых были выявлены симптомы парестезии и тремора [63].

По данным проспективного исследования, проведенного итальянскими учеными, было выявлено, что спустя год после COVID-19 об ухудшении обоняния или вкуса сообщили 22,0% обследованных (67 пациентов из 161) [64].

Из 356 лиц, сообщивших о сохраняющихся симптомах COVID-19 через 12 недель после постановки диагноза, 12 (3,4%) пациентов отметили наличие агевзии, 8 (2,2%) — сохранение головной боли, 18 (5,1%) — аносмии [58].

Полученные данные проведенного опросника качества жизни SF-36 в исследовании Arnold DT свидетельствуют о низких показателях как физического, так и психологического компонентов здоровья после перенесенной НКВИ [65].

Баллы по всем шкалам SF-36 были снижены в исследовании van den Borst B, особенно по физическому компоненту здоровья и общему состоянию здоровья. Так же по данным использованной в своей работе госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) были выявлены аномальные показатели у 10% и 12% обследованных по соответствующим показателям [66].

Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов при оценке по шкале EQ-5D в среднем через 60,3 дней после появления первого симптома COVID-19 [67]. При наблюдении за пациентами спустя 4 и 7 месяцев после появления симптомов COVID-19, аносмия, агевзия и усталость были определены как наиболее распространенные симптомы у пациентов с ПКС [68].

6. Психические и поведенческие расстройства

В исследовании, проведенном Romero-Duarte Á. et al., частота симптомов психических расстройств составила 12,2% после госпитализации по поводу

COVID-19. Ученые обнаружили высокую частоту тревоги (6,8%), нарушений сна (4,9%) и депрессивных симптомов (4,4%), чаще проявляющихся у женщин [63]. Аналогичные данные представлены в исследовании, проведенном в Китае: проблемы со сном встречались в 26% (у 437 лиц из 1655 обследованных), тревога или депрессия были зарегистрированы у 23% пациентов [30].

Крупный метаанализ распространенности психиатрических изменений в постковидный период, включавший 66 (от 3 до 266586 участников) исследований, выявил, что в 40 исследованиях сообщалось о тревоге и/или депрессии, в 20 исследованиях сообщалось о симптомах ПТСР, в 27 исследованиях сообщалось о когнитивном дефиците, в 32 статьях отмечалась усталость при последующем наблюдении, а в 23 исследованиях были обнаружены нарушения сна. Выделенными факторами риска были тяжесть заболевания, продолжительность симптомов и женский пол [69].

7. Изменения со стороны других органов и систем

Наиболее частым симптомом в исследовании Romero-Duarte Á. et al. была экзантема (3,1%). Обращает на себя внимание высокая частота алопеции (3,0%) особенно чаще у женщин. [63] 9 (2,5%) пациентов из 353 обследуемых в работе Augustin M. et al. отметили наличие алопеции спустя 7 месяцев наблюдения [68].

По прошествии 35 дней после выписки из больницы по поводу COVID-19 о сохранении постоянных мышечных болей сообщил 51% респондентов [36]. По данным, представленным в методических рекомендациях РНМОТ «Особенности течения long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия», развитие поствирусного артрита выявляется у 22,6% пациентов реконвалесцентов COVID-19 с быстрым купированием суставного синдрома на фоне приема нестероидных противовоспалительных препаратов. Среди пациентов с недифференцированным артритом определенный диагноз ревматического заболевания был верифицирован в 49% случаев в течение 3–6 месяцев (недифференцированный артрит с выявленным антинуклеарным фактором 10 случаев (26,3%), болезнь Шегрена 2 случая (5,2%), системная красная волчанка 1 случай (2,6%), неуточненное аутоиммунное заболевание 1 случай (2,6%), ревматоидный артрит 2 случая (5,2%), недифференцированный артрит 2 случая (5,2%)) [5].

Представленные результаты имеющихся исследований демонстрируют длительно сохраняющиеся изменения в системе гемостаза после перенесенной НКВИ. Однако, четкого определения патогенеза изменений данных параметров на сегодняшний момент нет. В нескольких работах были определены повышенные уровни таких показателей как Д-димер, С-реактивный белок, ферритин у лиц в постковидном периоде [70,71,72].

Артемьева Г.А. с соавторами обследовали 100 реконвалесцентов COVID-19 (55 пациентов через 70–116 (медиана 99) дней от даты госпитализации, 45 пациентов — через 139–173 (медиана 160) дня). Группа контроля составляла 37 человек. Всем пациентам проводили коагулологическое исследование, агрегометрию, исследовали тромбодинамику и фибринолиз. Были получены результаты, что через 2–6 месяцев после заболевания, у пациентов отмечается нормализация параметров тромбообразования, но остается повышенной активация системы фибринолиза [73]. Liam Townsend et al. в своем исследовании выявили, что повышенный уровень Д-димера сохранялся даже через 2 месяца после разрешения острой инфекции COVID-19 и наблюдался в когорте, состоящей преимущественно из молодых пациентов [70]. В своей работе Venturelli S с коллегами сообщили о нескольких случаях развития тромбоэмболии легочной артерии с определением уровня Д-димера более 2000 нг/мл спустя 80 дней после выписки по поводу COVID-19 [74]. Однако стоит отметить, что исследований, посвященных клиническим проявлениям нарушения свертывающей системы в постковидный период крайне мало, они ограничены количеством наблюдений и в основном продолжаются не более месяца после острого COVID-19. Nalbandian A с соавторами в своем систематическом обзоре предположили, что частота венозных тромбоэмболий в постостром периоде COVID-19 составляет менее 5% [75].

Кроме этого, ряд исследований сообщает о длительном повышении в крови ряда цитокинов, таких как интерлейкин-6, фактор некроза опухоли-альфа, фактор роста нервных клеток и др. [76, 77]. Однако эти данные в большей степени носят фундаментальный характер, так как исследование этих биомаркеров в рутинной клинической практике является крайне дорогостоящим.

Из вышесказанного следует, что выделение степени тяжести ПКС целесообразно не только с позиции классификации и обобщения информации, имеющейся по этому вопросу, но и для разработки профилактических и лечебных мероприятий. Учитывая проанализированные, имеющиеся на сегодняшний день исследования, наиболее рациональным представляется деление ПКС на две степени тяжести — легкую степень ПКС (характеризующуюся развитием потенциально обратимых состояний) и ПКС средней степени тяжести (характеризующийся развитием хронического состояния или утяжелением ранее имеющегося заболевания). При этом следует учитывать влияние тех или иных симптомов на качество жизни пациента. Например, тяжелое тревожное расстройство имеет более негативное влияние на качество жизни пациента, чем депрессия легкой степени; даже выраженные фиброзные изменения в легких по компьютерной томографии не всегда влияют на качество жизни одних пациентов, но приводят к выраженным рестриктивным вентиляционным нарушениям у других.

Предполагаемые характеристики ПКС в зависимости от степени тяжести представлены в таблице 1.

Заключение

Обобщая проанализированные данные имеющихся исследований, в которых изучалось наличие ПКС у лиц, с перенесенной НКВИ, подтвержденной лабораторно, спустя не менее чем через 1 месяц после выздоровления, были определены две степени тяжести ПКС в зависимости от наличия выявленных признаков, симптомов, а также впервые развившихся

заболеваний и декомпенсации существующих (таблица 1).
Наличие и степень тяжести ПКС, по нашему мнению, будет определяться наличием у пациента хотя бы одного признака из представленных в таблице 1, развившегося во время или после лабораторно верифицированной инфекции COVID-19 и сохраняющегося в сроки более 4х недель от начала заболевания, при условии, что он не может быть объяснен другими причинами.

Таблица 1. Характеристика тяжести постковидного синдрома

Система	Постковидный синдром легкой степени тяжести	Постковидный синдром средней степени тяжести
Сердечно-сосудистая система [16-29]	Нефизиологическая синусовая тахикардия	Развитие de novo/ декомпенсация: – Ишемическая болезнь сердца, в том числе развитие инфаркта миокарда в острый и постострый период COVID-19 – ФП – ХСН
	Повышение уровня высокочувствительного тропонина Т без клиники инфаркта миокарда	
	Синдром постковидной тахикардии (СПОТ, неадекватная синусовая тахикардия)	
	Развитие de novo/ухудшение степени АГ	
Бронхолегочная система [5, 20, 30-39]	Изменения по КТ (не влияющие на качество жизни)	Изменения по КТ, влияющие на качество жизни, с преобладанием рестриктивных нарушений по данным спирографии Развитие обратимой и необратимой бронхообструкции Одышка 2-5 степени (по шкале mMRC) Развитие интерстициальных заболеваний легких
	Изменения по спирографии (не влияющие на качество жизни)	
	Одышка 0-1 степени (по шкале mMRC)	
	Хронический кашель	
Желудочно-кишечные проявления [40-49]	Абдоминальная боль	Обострение течения хронических заболеваний: – Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь – Язвенная болезнь – Синдром раздраженного кишечника – Обострение заболеваний гепатобилиарной системы Лекарственное поражение печени
	Диарея/запор	
	Синдром функциональной диспепсии	
Эндокринологические проявления [50-55]	Предиабет	Развитие de novo/ декомпенсация СД Подострый тиреоидит Манифестный гипотиреоз Субклинический гипертиреоз и манифестный тиреотоксикоз
	Субклинический гипотиреоз	
Неврологические проявления [35, 56-68]	Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции	Острое нарушение мозгового кровообращения и/или транзиторная ишемическая атака развившиеся в острый и постострый периоды COVID-19. Длительно персистирующая аносмия/дисгевзия
	Парестезии	
	Тремор	
	Головокружение	
	Когнитивные расстройства (расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове»)	
	Паросмия	
	Головная боль	
Психические и поведенческие расстройства [30, 63, 66, 69]	Развитие субклинически выраженной тревоги / депрессии (Шкала HADS 8-10 баллов, Шкала Спилбергера менее 45 баллов)	Развитие клинически выраженной тревоги / депрессии (Шкала HADS 11 и более баллов, Шкала Спилбергера более 45 баллов) Развитие ПТСР
	Нарушения сна	
Изменения со стороны других органов и систем [5, 36, 63, 68, 70-77]	Экзантема	Алопеция Развитие de novo ревматологических заболеваний. Высокие риски развития тромбоэмболических осложнений (шкала IMPROVEDD ≥2 баллов)
	Мышечные боли	
	Нарушения в системе гемостаза без клинических проявлений и с низкой вероятностью развития тромбоза (шкала IMPROVEDD <2 баллов)	

Примечание: ФП — фибрилляция предсердий, ХСН — хроническая сердечная недостаточность, АГ — артериальная гипертензия, КТ — компьютерная томография грудной клетки, ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство, СД — сахарный диабет

Table 1. Characteristics of the severity of post-COVID syndrome

System	Postcovid syndrome of mild severity	Postcovid syndrome of moderate severity
Cardiovascular system [16-29]	Non-physiological sinus tachycardia Elevation of high-sensitivity troponin T without myocardial infarction clinic Post-COVID tachycardia syndrome (POTS, inadequate sinus tachycardia) De novo development/aggravation of hypertension	De novo development/decompensation: – Coronary heart disease, including the development of myocardial infarction in the acute and post-acute period of COVID-19 – AF – CHF
Bronchopulmonary system [5, 20, 30-39]	CT changes (not affecting quality of life) Spirometry changes (not affecting quality of life) Dyspnea grade 0-1 (mMRC) Chronic cough	CT changes affecting quality of life with a predominance of restrictive disorders according to spirometry Development of reversible and irreversible bronchial obstruction Dyspnea grade 2-5 (mMRC) Development of interstitial lung disease
Gastrointestinal manifestations [40-49]	Abdominal pain Diarrhea/constipation Functional dyspepsia syndrome	Exacerbation of the course of chronic diseases: – Gastroesophageal reflux disease – Peptic ulcer disease – Irritable bowel syndrome – Exacerbation of diseases of the hepatobiliary system Drug-induced liver injury
Endocrinological manifestations [50-55]	Prediabetes Subclinical hypothyroidism	De novo development/decompensation of DM Subacute thyroiditis Manifest hypothyroidism Subclinical Hyperthyroidism and Manifest Thyrotoxicosis
Neurological manifestations [35, 56-68]	Fatigue syndrome after a viral infection Paresthesias Tremor Vertigo Cognitive disorders (attention disorders and decreased concentration, a feeling of «brain fog») Parosmia Headache	Acute cerebrovascular accident and/or transient ischemic attack in the acute and post-acute periods of COVID-19. Long-term persistent anosmia/dysgeusia
Mental and behavioral disorders [30, 63, 66, 69]	Development of subclinical anxiety/depression (HADS score 8-10, Spielberger scale less than 45) Sleep disorders	Development of clinically significant anxiety/depression (HADS score of 11 or more, Spielberger scale greater than 45 points) Development of PTSD
Changes in other organs and systems [5, 36, 63, 68, 70-77]	Exanthema Muscle pain Disorders in the hemostasis system without clinical manifestations and with a low probability of thrombosis (IMPROVEDD score <2 points)	Alopecia Development of de novo rheumatological diseases. High risk of thromboembolic complications (IMPROVEDD score ≥2 points)

Note: AF — atrial fibrillation, CHF — chronic heart failure, hypertension — arterial hypertension, CT — computed tomography of the chest, PTSD — post-traumatic stress disorder, DM — diabetes mellitus

Вклад авторов:

Все авторы внесли существенный вклад в подготовку работы, прочли и одобрили финальную версию статьи перед публикацией
Карасева А.А. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>): сбор, анализ, интерпретации данных, написании рукописи
Худякова А.Д. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>): разработка концепции и дизайна рукописи, проверка критически важного интеллектуального содержания
Гарбузова Е.В. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>): проверка критически важного интеллектуального содержания

Рагино Ю.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>): окончательное утверждение для публикации рукописи
Логвиненко И.И. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>): руководитель проекта

Author Contribution:

All the authors contributed significantly to the study and the article, read and approved the final version of the article before publication
Karaseva A.A. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0423-5021>): data collection, analysis, interpretation, manuscript writing

Khudiakova A.D. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-7875-1566>): development of the concept and design of the manuscript, verification of critical intellectual content

Garbuzova E.V. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5316-4664>): verification of critical intellectual content

Ragino Yu.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-4936-8362>): final approval for the publication of the manuscript

Logvinenko I.I. (ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-1348-0253>): Project Manager

Список литературы / References:

1. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 2020 Dec 18. [Electronic resource]. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261/> (date of the application: 15.06.2023)
2. Salmon Ceron D., Davido D., Tubiana R. et al. Les formes prolongées de la COVID-19 ou COVID long: formes cliniques et prise en charge [Long COVID: clinical forms and management]. Médecine et Maladies Infectieuses Formation. 2022 Jan;1(1):24–33. French. doi: 10.1016/j.mmifmc.2021.12.001.
3. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. et al. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. Lancet Infect Dis. 2022 Apr; 22(4): e102-e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
4. 43-я Всемирная Ассамблея Здравоохранения. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, 10-го пересмотра, онлайн версия. [Электронный ресурс] URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (дата обращения: 04.07.2023). 43rd World Health Assembly. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, online version. [Electronic resource]. URL: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014> (date of the application: 04.07.2023) [In Russian]
5. Мартынов А.И., Горелов А.В., Малавин А.Г. и др. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID-инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия». Терапия. 2022; 1(Приложение): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147
6. Martynov A.I., Gorelov A.V., Malyavin A.G. et al. Guidelines "Peculiarities of the course of Long-COVID-infection. Therapeutic and rehabilitation measures. Therapy. 2022; 1(Appendix): 1–147. doi: 10.18565/therapy.2022.1suppl.1-147 [in Russian].
7. Raman B., Bluemke D.A., Lüscher T.F. et al. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. Eur Heart J. 2022 Mar 14; 43(11): 1157-1172. doi: 10.1093/eurheartj/ehac031.
8. Арутюнов Г.П., Тарловская Е.И., Арутюнов А.Г. и др. Клинические особенности постковидного периода. Результаты международного регистра "Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2 (АКТИВ SARS-CoV-2)". Предварительные данные (6 месяцев наблюдения). Российский кардиологический журнал. 2021; 26(10): 4708. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708
9. Arutyunov G.P., Tarlovskaya E.I., Arutyunov A.G. et al. Clinical features of post-COVID-19 period. Results of the international register "Dynamic analysis of comorbidities in SARS-CoV-2 survivors (AKTIV SARS-CoV-2)". Data from 6-month follow-up. Russian Journal of Cardiology. 2021; 26(10): 4708 doi: 10.15829/1560-4071-2021-4708 [in Russian].
10. Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). BMC Med. 2022 Jul 6; 20(1): 244. doi: 10.1186/s12916-022-02448-4.
11. Путилина М.В., Мутовина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2022; 122(1): 84-90. doi: 10.17116/jnevro202212201184
12. Putilina M.V., Mutovina Z.Yu., Kurushina O.V. et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova. 2022; 122(1): 84-90 doi: 10.17116/jnevro202212201184 [in Russian].
13. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C. et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. J Rehabil Med. 2020 May 31; 52(5): jrm00063. doi: 10.2340/16501977-2694.
14. Klok F.A., Boon G.J. A.M., 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 Jul 2; 56(1): 2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020.
15. Sykes D.L., Holdsworth L., Jawad N. et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? Lung. 2021 Apr; 199(2): 113-119. doi: 10.1007/s00408-021-00423-z.
16. Menges D., Ballouz T., Anagnostopoulos A. et al. Burden of post-COVID-19 syndrome and implications for healthcare service planning: a population-based cohort study. PLoS ONE. 2021; 16: e0254523. doi: 10.1371/journal.pone.0254523.
17. Chilunga F.P., Appelman B., van Vugt M. et al. Differences in incidence, nature of symptoms, and duration of long COVID among hospitalised migrant and non-migrant patients in the Netherlands: a retrospective cohort study. Lancet Reg Health Eur. 2023 Apr 7; 29: 100630. doi: 10.1016/j.lanepe.2023.100630.
18. Han Q., Zheng B., Daines L. et al. Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. Pathogens. 2022 Feb 19; 11(2): 269. doi: 10.3390/pathogens11020269.
19. Wang W., Wang C.Y., Wang S.I. et al. Long-term cardiovascular outcomes in COVID-19 survivors among non-vaccinated population: A retrospective cohort study from the TriNetX US collaborative networks. EclinicalMedicine. 2022 Nov; 53: 101619. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101619.
20. Zuin M., Rigatelli G., Roncon L. et al. Risk of incident heart failure after COVID-19 recovery: a systematic review and meta-analysis. Heart Fail Rev. 2022 Dec; 27: 1–6. doi: 10.1007/s10741-022-10292-0.
21. Погосова Н.В., Палеев Ф.Н., Аушева А.К. и др. Последствия COVID-19 на отдаленном этапе после госпитализации. Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии 2022; 18(2): 118-126. doi:10.20996/1819-6446-2022-04-03.
22. Pogosova N.V., Paleev F.N., Ausheva A.K. et al. Sequelae of COVID-19 at long-term follow-up after hospitalization. Rational Pharmacotherapy in Cardiology. 2022; 18(2): 118-126. doi: 10.20996/1819-6446-2022-04-03 [in Russian].

19. Akpek M. Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*. 2022 Aug; 73(7): 682-687. doi: 10.1177/00033197211053903.
20. Ayoubkhani D., Khunti K., Nafilyan V. et al. Post-COVID syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study. *BMJ*. 2021 Mar 31; 372: n693 doi: 10.1136/bmj.n693.
21. Maestre-Muñiz M., Arias Á., Mata-Vázquez E. et al. Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10(13): 2945 doi: 10.3390/jcm10132945. PMID: 34209085
22. Масалкина О.В., Козиолова Н.А., Сюзева Н.М.
Распространенность и характеристика впервые выявленной хронической сердечной недостаточности у больных с одышкой, перенесших новую коронавирусную инфекцию. *Российский кардиологический журнал*. 2023; 28(3): 5385. doi:10.15829/1560-4071-2023-5385.
Masalkina O.V., Koziołova N.A., Syuzeva N.M. Prevalence and characteristics of newly diagnosed heart failure in patients with shortness of breath after coronavirus infection. *Russian Journal of Cardiology*. 2023; 28(3): 5385 doi: 10.15829/1560-4071-2023-5385 [in Russian].
23. Stahlberg M., Reistam U., Fedorowski A. et al. Post-COVID-19 Tachycardia Syndrome: A Distinct Pheno-type of Post-Acute COVID-19 Syndrome. *Am J Med*. 2021 Dec; 134(12): 1451-1456. doi: 10.1016/j.amjmed.2021.07.004.
24. Johansson M., Stahlberg M., Runold M. et al. Long-haul post-COVID-19 symptoms presenting as a variant of postural orthostatic tachycardia syndrome: the Swedish experience. *JACC Case Rep*. 2021; 3(4): 573–580 doi: 10.1016/j.jaccas.2021.01.009.
25. Ambrosino P., Calcaterra I., Molino A. et al. Persistent endothelial dysfunction in post-acute COVID-19 syndrome: a case-control study. *Biomedicine*. 2021; 9(8): 957. doi: 10.3390/biomedicine9080957
26. Miglis M.G., Prieto T., Shaik R. et al. A case report of postural tachycardia syndrome after COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020 Oct; 30(5): 449-451. doi: 10.1007/s10286-020-00727-9.
27. Багдасарьян А.С., Сирунянц А.А., Пухняк Д.В. и др. Кардиальные маски постковидного синдрома: тахикардия. *Скорая медицинская помощь*. 2023; 24(1): 30-36. doi: 10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36
Bagdasaryan A.S., Sirunyan A.A., Pukhnyak D.V. et al. Cardiac manifestations of post-COVID syndrome: tachycardia. *Emergency medical care*. 2023; 24(1): 30-36. Doi: 10.24884/2072-6716-2023-24-1-30-36 [in Russian].
28. Чичановская Л.В., Виноградова А.А., Рауд А.К. и др. Вегетативная дисфункция у пациентов с диагностированным постковидным синдромом. *Тверской медицинский журнал*. 2023; (1): 82-85. EDN GDZWHX
Chichanovskaya L.V., Vinogradova A.A., Raud A.K. Vegetative dysfunction in patients diagnosed with post-covid syndrome. *Tver Medical Journal*. 2023;(1): 82-85 EDN GDZWHX [in Russian].
29. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I. et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020 Nov 1; 5(11): 1265-1273. doi: 10.1001/jamacardio.2020.3557.
30. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16; 397(10270): 220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
31. You J., Zhang L., Ni-Jia-Ti M.Y. et al. Anormal pulmonary function and residual CT abnormalities in rehabilitating COVID-19 patients after discharge. *J Infect*. 2020 Aug; 81(2): e150-e152. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.003.
32. Caruso D., Guido G., Zerunian M. et al. Post-Acute Sequelae of COVID-19 Pneumonia: Six-month Chest CT Follow-up. *Radiology*. 2021 Nov; 301(2): E396-E405. doi: 10.1148/radiol.2021210834.
33. Mehta P., Rosas I.O., Singer M. Understanding post-COVID-19 interstitial lung disease (ILD): a new fibroinflammatory disease entity. *Intensive Care Med*. 2022; 48(12): 1803–1806. doi: 10.1007/s00134-022-06877-w.
34. Writing Committee for the COMEBAC Study Group. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021 Apr 20; 325(15): 1525-1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331.
35. Halpin S.J., Mclvor C., Whyatt G. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021 Feb; 93(2): 1013-1022. doi: 10.1002/jmv.26368.
36. Jacobs L.G., Gourna Paleoudis E., Lesky-Di Bari D. et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*. 2020 Dec 11; 15(12): e0243882. doi: 10.1371/journal.pone.0243882.
37. Lindahl A., Aro M., Reijula J. et al. Women report more symptoms and impaired quality of life: A survey of Finnish COVID-19 survivors. *Infect. Dis*. 2022; 54: 53–62. doi: 10.1080/23744235.2021.1965210.
38. Зябрева, И.А., Воробьев С.А., Харенко В.О. Особенности течения коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у лиц молодого возраста. *Тверской медицинский журнал*. 2023;(1):156-160 EDN TBCSNU.
Zyabreva, I.A., Vorobyov S.A., Kharenko V.O. Features of the course of coronavirus infection and post-covid syndrome in young people. *Tver Medical Journal*. 2023;(1):156-160 EDN TBCSNU. [in Russian].
39. Xiong Q., Xu M., Li J. et al. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jan; 27(1): 89-95. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023.
40. Jiang G., Cai Y., Yi X. et al. The impact of laryngopharyngeal reflux disease on 95 hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective study. *J Med Virol*. 2020; 92(10): 2124–29. doi: 10.1002/jmv.25998;
41. Roldan F.P., Javed Z.M., Compadre J.L. et al. Gastric ulcers with upper gastrointestinal bleeding in patients with severe SARS-CoV-2. *Rev Esp Enferm Dig*. 2021; 113(2): 122–24. doi: 10.17235/reed.2021.7759/2020
42. Oshima T., Siah K.T.H., Yoshimoto T. et al. Impacts of the COVID-19 pandemic on functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: A population-based survey. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 36(7): 1820–27. doi: 10.1111/jgh.15346
43. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021 Nov; 20(11): 102947. doi: 10.1016/j.autrev.2021
44. Blackett J.W., Wainberg M., Elkind M.S.V. et al. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms. *Gastroenterology*. 2022 Feb; 162(2): 648-650.e2. doi: 10.1053/j.gastro.2021.10.040
45. Al-Aly Z., Xie Y., Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021 Jun; 594(7862): 259-264. doi: 10.1038/s41586-021-03553-9.
46. Vorobiev P.A., Vorobyev A.P., Krasnova L.S. Post-covid syndrome: disease character, pathogenesis concept and classification. *Health Care Standardization Problems*. 2021; 5-6: 11-17. doi: 10.26347/1607-2502202105-06011-017.
47. Amin M. COVID-19 and the liver: Overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021; 33(3): 309–11. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808

48. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y. et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020 Apr 30; 382(18): 1708-1720. doi: 10.1056/NEJMoa2002032.
49. Liao X., Li D., Ma Z. et al. 12-Month PostDischarge Liver Function Test Abnormalities Among Patients With COVID-19: A Single-Center Prospective Cohort Study. *Front Cell Infect Microbiol.* 2022 Apr 14; 12: 864933. doi:10.3389/fcimb.2022.864933.
50. Chen N. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: A descriptive study. *Lancet.* 2020; 395(10223): 507-13. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30211-7
51. Kusmartseva I., Wu W., Syed F. et al. Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell Metab.* 2020; 32(6): 1041-51.e6. doi: 10.1016/j.cmet.2020.11.005
52. Muller J.A. SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab.* 2021; 3(2): 149-65. doi: 10.1038/s42255-021-00347-1.
53. Khunti D.A.K., Nafilyan V., Maddox T. et al. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: Aretrospective cohort study. *medRxiv.* January 15, 2021. doi: 10.1101/2021.01.15.21249885
54. Ruggeri R.M., Campenni A., Siracusa M. et al. Subacute thyroiditis in a patient infected with SARS-COV-2: an endocrine complication linked to the COVID-19 pandemic. *Hormones (Athens).* 2021 Mar; 20(1): 219-221. doi: 10.1007/s42000-020-00230-w.
55. Khoo B., Tan T., Clarke S.A. et al. Thyroid Function Before, During, and After COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021 Jan 23; 106(2): e803-e811. doi: 10.1210/clinem/dgaa830.
56. 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. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 16144. doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
57. Pinzon R.T., Wijaya V.O., Jody A.A. et al. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health.* 2022 Aug; 15(8): 856-869. doi: 10.1016/j.jiph.2022.06.013.
58. Hossain M.A., Hossain K.M.A., Saunders K. et al. Prevalence of Long COVID symptoms in Bangladesh: a prospective Inception Cohort Study of COVID-19 survivors. *BMJ Glob Health.* 2021 Dec; 6(12): e006838. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006838.
59. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R. et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci.* 2020 Dec 19; 10(12): 1012. doi: 10.3390/brainsci10121012.
60. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Feb 19; 18(4): 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030.
61. Townsend L., Dyer A.H., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020 Nov 9;15(11):e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
62. Щепанкевич Л.А., Архипов И.Е., Полянская В.В. и др. Постковидное поражение нервной системы (собственный опыт). *Анналы клинической и экспериментальной неврологии.* 2023; 17(1): 82-86. doi: 10.54101/ACEN.2023.1.10
Shchepankevich L.A., Arkhipov I.E., Polyanskaya V.V. et al. Post-Covid disorders of nervous system: personal experience. *Annals of Clinical and Experimental Neurology.* 2023; 17(1): 82-86. doi: 10.54101/ACEN.2023.1.10 [in Russian].
63. Romero-Duarte Á., Rivera-Izquierdo M., Guerrero-Fernández de Alba I. et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med.* 2021 May 20; 19(1): 129. doi: 10.1186/s12916-021-02003-7.
64. Boscolo-Rizzo P., Guida F., Polesel J., Marcuzzo A.V. et al. Sequelae in adults at 12 months after mild-to-moderate coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Dec; 11(12): 1685-1688. doi: 10.1002/alr.22832.
65. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A. et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021 Apr; 76(4): 399-401. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086.
66. van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis.* 2021 Sep 7; 73(5): e1089-e1098. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
67. Carfi A., Bernabei R, Landi F. et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020 Aug 11; 324(6): 603-605. doi: 10.1001/jama.2020.12603.
68. Augustin M., Schommers P., Stecher M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur.* 2021 Jul; 6: 100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
69. Schou T.M., Joca S., Wegener G. et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 — A systematic review. *Brain Behav Immun.* 2021; 97: 328-348. doi:10.1016/j.bbi.2021.07.018
70. Townsend L, Fogarty H, Dyer A, et al. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost.* 2021 Apr; 19(4): 1064-1070. doi: 10.1111/jth.15267.
71. Townsend L., Dowds J., O'Brien K. et al. Persistent Poor Health after COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc.* 2021 Jun; 18(6): 997-1003. doi:10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC.
72. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. et al. 'Long-COVID': a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax.* 2021 Apr; 76(4): 396-398. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
73. Артемьева Г.А., Калинская А.И., Мальцева А.С. и др. Изменения гемостаза в отдаленный период после перенесенной коронавирусной инфекции. *Креативная кардиология.* 2021; 15(3): 377-88. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-377-388
Artemeva G.A., Kalinskaya A.I., Maltseva A.S. et al. Long-term coagulation abnormalities after COVID-19. *Creative Cardiology.* 2021; 15(3): 377-88. doi: 10.24022/1997-3187-2021-15-3-377-388 [in Russian]
74. Venturrelli S., Benatti S.V., Casati M. et al. Surviving COVID-19 in Bergamo province: a post-acute outpatient re-evaluation. *Epidemiol Infect.* 2021 Jan 19; 149: e32. doi: 10.1017/S0950268821000145.
75. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr; 27(4): 601-615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z.
76. Lai Y.J., Liu S.H., Manachevakul S. et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne).* 2023 Jan 20; 10: 1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988
77. Peluso M.J., Sans H.M., Forman C.A. et al. Plasma Markers of Neurologic Injury and Inflammation in People With Self-Reported Neurologic Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2022 Jun 14; 9(5): e200003. doi: 10.1212/NXI.0000000000200003.