

РЕФЕРАТИВНЫЕ ОБЗОРЫ

Abstract Reviews

Обзор

УДК 616-06

DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.057-064

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ – ДЛИННЫЙ КОВИД. ПАТОФИЗИОЛОГИЯ, РИСКИ, БИОМАРКЕРЫ, ДИАГНОЗ, ПРОГНОЗ

Л. В. Мухоморова, В. В. Вельков

АО «ДИАКОН», Пущино, Московская область, Россия, l.mukhomorova@diakonlab.ru

Статья посвящена результатам международных исследований постковидного синдрома (ПКС), или «длинного КОВИД». Приведены различные определения, комплексная симптоматика, частота и риск развития ПКС у лиц, перенесших КОВИД бессимптомно, амбулаторно и в стационаре. У выздоровевших людей, КОВИД-отрицательных по ПЦР, особым вниманием рассматриваются патофизиологические механизмы развития и течения ПКС: длительно персистирующие гиперактивация врожденного иммунитета, гипервоспаление, гиперкоагуляция и гипофибринолиз, микротромбозы, образование аутоантител, дисфункция различных органов. Представлены задачи, возможности и проблемы лабораторной диагностики осложнений, связанных с ПКС.

Ключевые слова: постковидный синдром, ПКС, гипервоспаление, гиперкоагуляция, тромбоз, дисфункция.

Для цитирования: Мухоморова Л. В., Вельков В. В. Постковидный синдром – длинный КОВИД. Патофизиология, риски, биомаркеры, диагноз, прогноз // Лабораторная и клиническая медицина. Фармация. 2022. Т. 2, № 3. С. 57 – 64. DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.057-064

Review

POST-ACUTE SEQUELAE OF COVID-19. THE PATHOPHYSIOLOGY, RISKS, BIOMARKERS, DIAGNOSIS, AND PROGNOSIS

L. V. Mukhomorova, V. V. Velkov

DIAKON JSC, Pushchino, Moscow region, Russia

The paper refers the outcomes of international research in post-acute sequelae of COVID-19 (PASC). It is necessary to emphasize the pathophysiological mechanisms of PASC in PCR-negative patients recovered from COVID-19: long-persistent hyperactivated congenital immunity, hyper-inflammation, hyper-coagulation, hypo-fibrinolysis, micro-thrombosis, antibodies formation, and multiple human organ dysfunction. The challenges as well as possibilities in laboratory diagnostics of PASC complication have been noted.

Key words: post-acute sequelae of COVID-19, PASC, hyper-inflammation, hyper-coagulation, thrombosis, dysfunction.

For citation: Mukhomorova LV, Velkov VV. Post-acute sequelae of COVID-19. The pathophysiology, risks, biomarkers, diagnosis, and prognosis. *Laboratory and Clinical Medicine. Pharmacy*. 2022;2(3):57-64. (In Russ). DOI: 10.14489/lcmp.2022.03.pp.057-064

Введение

Для многих ПЦР-отрицательных пациентов, перенесших COVID-19, выписка из больницы – это начало новых испытаний, связанных с развитием и персистенцией так называемого постковидного синдрома – ПКС (post-covid syndrome, PCS), часто называемого длинным КОВИД [1]. 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) [1].

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 четырех 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) [2].

Наиболее широко используется термин «длинный КОВИД», подразумевающий длительность симптоматики ПКС от четырех недель и более. Длинный КОВИД внесен в Международный классификатор болезней (МКБ), код рубрики U09.9 – «состояние после COVID-19 неуточненное», включающее также «постковидное состояние» [3].

Некоторые исследователи считают, что длинный КОВИД не является одним 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 КОВИД у пациента могут возникать и исчезать такие симптомы, как одышка, утомляемость, миалгия, когнитивные нарушения, головная боль, учащенное сердцебиение, загрудинная боль [4].

Симптоматика и эпидемиология ПКС

Согласно метаанализам основные симптомы ПКС, возникающие волнообразно или длящиеся на постоянной основе, таковы: парализующая сла-

бость, 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 приема лекарств, продолжительная субфебрильная температура, гипотермия или скачки температуры [5 – 7].

Метаанализ результатов наблюдения за 3762 госпитализированными пациентами из 56 стран, которое проводилось в течение 7 месяцев, показал, что при длительности КОВИД > 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 были у 85,9 % пациентов, они были вызваны физическими упражнениями, физической или ментальной активностью и стрессом [8].

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 % пациентов [9].

Метаанализ результатов наблюдения за 486 149 амбулаторными пациентами показал следующие риски развития симптомов длинного КОВИД через ≥ 12 недель после инфекции: anosmia – 6,5, утрата слуха – 4,0, чихание – 2,8, снижение либидо – 2,4, одышка в покое – 2,2, утомляемость – 1,9, плевритная загрудинная боль – 1,9, хриплый голос – 1,8, лихорадка – 1,8 [10].

Показано, что на риск развития ПКС влияют множественность инфицирования, концентрация вирусной РНК в крови, наличие сопутствующей патологии [11 – 13].

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%), постнагрузочное 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 стресс [14].

Результаты анализа данных 81 273 618 лиц, перенесших COVID, показали, что в период от 3 до 6 месяцев после постановки диагноза 36,55% пациентов и после 6 месяцев 57% имели по крайней мере один симптом длинного COVID [15].

У большинства детей и подростков COVID 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% из 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 COVID, но их продолжительность была более короткой. В другом исследовании было обнаружено, что среди 30% детей, перенесших бессимптомный и легкий COVID, 8% имели симптомы ПКС [15]. 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 – 2,23 [16].

В России исследовались 2649 пациентов, выписанных из четырех московских больниц в период 8 апреля – 10 июля 2020 года. Большинство имели легкий COVID, 34% нуждались в терапии кислородом, а 26% – в искусственной вентиляции легких. 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% [17].

Согласно результатам метаанализа 41 исследования, опубликованного в апреле 2022 года, глобальная частота длинного COVID составила 43%, у госпитализированных пациентов – 54%, у негоспитализированных – 34%. В Азии частота длинного COVID составила 51%, в Европе – 44%, в Северной Америке – 31%. Длительность симптомов длинного COVID составила 30 дней у 37%, 60 дней – 25%, 90 дней – 32%, 120 дней – 49%. Наиболее частые симптомы – утомляемость (23%), нарушения памяти (14%) [18].

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 циклом [26]. Исследование, проведенное в Англии, показало, что наиболее высокий риск ПКС имеют лица в возрасте 35 – 69 лет [19].

Продолжительность ПКС

Иногда в средствах массовой информации длинный COVID называют «остающимся навсегда» (COVID Everlasting) [22]. В исследовании, проведенном в Китае, наблюдались 1119 пациентов, перенесших COVID 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 COVID, 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 работу [20].

Патофизиология ПКС: основные положения

Существует мнение, что после элиминации вируса (ПЦР-тест отрицательный) остается или, говоря иначе, никогда не «выключается» гиперактивный иммунный ответ, вызванный острой фазой инфекции. Показано, что у пациентов с длинным COVID по крайней мере в течение 8 месяцев

после начала инфекции (дольше не наблюдали) сохраняется постоянно высокий уровень воспаления и активированного иммунного ответа [21]. 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 КОВИД». В целом наиболее точными предикторами длинного КОВИД являются: интерферон-бета (IFN- β), пентраксин 3 (PTX3), интерферон-гамма 2/3 (IFN- λ 2/3) и ИЛ-6. Самым точным индикатором длинного КОВИД был IFN- β [21]. Предикторами длинного КОВИД 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 КОВИД и затем ПКС [22].

Еще одно нарушение иммунитета при длинном КОВИД – это появление аутоантител, которые атакуют собственные ткани. Уровни аутоантител возрастают, а уровни антител, защищающих от активной фазы КОВИД, снижаются. Раннее обнаружение таких аутоантител потенциально может быть использовано как биомаркер, прогнозирующий развитие длинного КОВИД. При наблюдении 50 пациентов с ПКС было обнаружено персистирующее повышение биомаркеров коагуляции, особенно значительное у лиц с более тяжелым течением острого КОВИД. Существенно, что такое повышение биомаркеров коагуляции наблюдалось после нормализации уровней биомаркеров воспаления. Поэтому авторы полагают, что «коагулопатия может быть первопричиной (root cause) длинного КОВИД» [23].

В недавно проведенном исследовании подтверждается, что «центр патопфизиологии развития COVID-19 – это повторяющиеся американские горки гиперкоагуляции и гипофибринолиза». Такая же закономерность имеет место и при длинном КОВИД [24].

Еще одним важным патопфизиологическим фактором, способствующим развитию ПКС, является дисрегуляция микробиома. Обнаружена сильная корреляция 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 КОВИД [25].

Осложнения ПКС

Основными неврологическими осложнениями ПКС являются утомляемость, «туман мозга», головная боль, нарушения сна, когнитивные и эмоциональные нарушения, головокружение, дисавтономия (dysautonomia). Со стороны периферической нервной системы наблюдаются 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), тремор [26].

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 % пациентов [27].

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 тромбозу [28].

У пациентов, перенесших КОВИД, 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 человек [29].

Биомаркеры, предлагаемые для диагностики неврологических повреждений, – это маркеры воспаления [30]. При остром и подостром течении КОВИД у пациентов, не имевших ранее ренальных проблем, развитие дисфункции почек, включая острое повреждение почек разной степени тяжести, происходит с частотой 25 – 28 %. Со временем накапливаются данные о том, что у пациентов, перенесших острый и подострый КОВИД, в течение 6 – 12 месяцев после выписки происходит снижение функции почек [31].

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» [32].

При анализе данных 153 760 лиц, перенесших КОВИД, выявлены риски развития в течение одного года следующих кардиальных нарушений: дизритмии – 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 КОВИД, 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 пациентов [33].

Перенесшие КОВИД имеют повышенный риск развития диабета в течение 1 года после выписки даже тогда, когда КОВИД был легким. При наблюдении 551 пациента, госпитализированного с КОВИД, оказалось, что 46 % из них имели гипергликемию, а 27 % были нормогликемическими. При этом гликемические нарушения персистировали по крайней мере в течение 2 месяцев после выписки [34].

Заключение

«Длинный КОВИД» (ПКС) – это патологическое состояние, которое длится у пациентов, перенесших COVID-19, после окончания острой фазы в течение четырех и более недель. ПКС развивается у госпитализированных и негоспитализированных пациентов, и даже у пациентов, которые перенесли COVID-19 бессимптомно. Продолжительность ПКС может достигать двух лет и более. Рисками развития ПКС являются высокая вирусная нагрузка, тяжесть перенесенного COVID-19, женский пол, пожилой возраст, первая группа крови, предшествующие коморбидности. Основными особенностями патофизиологии ПКС являются гиперактивный иммунитет при отсутствии вирусной инфекции, микротромбоз, гиперкоагу-

ляция и гипофибринолиз, дисрегуляция микробиома. Основными лабораторными показателями ПКС, отражающими риск развития и тяжесть ПКС, являются низкие уровни IgM и IgG3. Риск развития гипервоспаления отражают СРБ, ИЛ-6; гиперкоагуляции – Д-димер; патологии органов – биомаркеры повреждения почек, печени, миокарда, и поджелудочной железы (дисгликемия).

Список литературы

1. Munblit D., Nicholson T.R., Needham D.M., et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development // *BMC Med.* 2022. Vol. 20, N 1. P. 50.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). 2020.
3. МКБ-10 [Internet]. Доступно по: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>. Ссылка активна на: 04 Aug 2022.
4. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests // *BMJ.* 2020. Vol. 371. P. m3981.
5. Crook H., Raza S., Nowell J., et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management // *BMJ.* 2021. Vol. 374. P. 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 // *Science Reports.* 2021. Vol. 11, N 1. P. 16144.
7. Stefanou M.I., Palaiodimou L., Bakola E., et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review // *Therapeutic Advances in Chronic Disease.* 2022. Vol. 13. P. 20406223221076890.
8. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine.* 2021. Vol. 38. P. 101019.
9. Nasserie T., Hittle M., Goodman S.N. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review // *JAMA Network Open.* 2021. Vol. 4, N 5. P. 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.* 2022.
11. Fajnzyblber 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 // *Nature Communications.* 2020. Vol. 11, N 1. P. 5493.
12. Dadras O., Afsahi A.M., Pashaei Z., et al. The relationship between COVID-19 viral load and disease severity: A systematic review // *Immunity, Inflammation and Disease.* 2022. Vol. 10, N 3. P. e580.

13. 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. Vol. 11, N 3. P. e048391.
14. 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 // *Public Library of Science Medicine*. 2021. Vol. 18, N 9. P. e1003773.
15. Behnood S.A., Shafraan R., Bennett S.D., et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies // *Journal of Infection*. 2022. Vol. 84, N 2. P. 158-170.
16. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E., et al. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 // *Clinical & Experimental Allergy*. 2021. Vol. 51, N 9. P. 1107-1120.
17. Chen C., Hauptert S.R., Zimmermann L., et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review [published online ahead of print, 2022 Apr 16] // *The Journal of Infectious Diseases*. 2022. P. jiac136.
18. Coronavirus (COVID-19) latest insights: Infections [Internet]. Доступно по: [https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/infections#:~:text=Self-reported%20long%20COVID%20was,another%20health%20condition%20or%20disability](https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/infections#:~:text=Self-reported%20long%20COVID%20was,another%20health%20condition%20or%20disability.). Ссылка активна на: 04 августа 2022.
19. Huang L., Li X., Gu X., et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study [published online ahead of print, 2022 May 11] // *The Lancet Respiratory Medicine*. 2022.
20. Cervia C., Zurbuchen Y., Taeschler P., et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome // *Nature Communications*. 2022. Vol. 13, N 1. P. 446.
21. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 23, 210-216 (2022). DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
22. 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. Vol. 11, N 3. P. e048391.
23. Fogarty H., Townsend L., Morrish H., et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome // *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021. Vol. 19, N 10. P. 2546-2553.
24. 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 // *Cardiovascular Diabetology*. 2021. Vol. 20, N 1. P. 172.
25. Liu Q., Mak J.W.Y., Su Q., et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome // *Gut*. 2022. Vol. 71, N 3. P. 544-552.
26. Stefanou M.I., Palaiodimou L., Bakola E., et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review // *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2022. Vol. 13. P. 20406223221076890.
27. Badenoch J.B., Rengasamy E.R., Watson C., et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Brain Communications*. 2021. Vol. 4, N 1. P. fcab297.
28. Yaghi S., Ishida K., Torres J., et al. SARS-CoV-2 and stroke in a New York healthcare system // *Stroke*. 2020. Vol. 51, N 7. P. 2002-2011.
29. Xie Y., Xu E., Bowe B., Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nature Medicine*. 2022. Vol. 28, N 3. P. 583-590.
30. Lorkiewicz P., Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression // *Journal of Clinical Medicine*. 2021. Vol. 10, N 18. P. 4142.
31. Copur S., Berkkan M., Basile C., et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know? // *Journal of nephrology*. 2022. Vol. 35, N 3. P. 795-805.
32. Davies A.D., Asenius F., Alrubai Ly. The long-term follow-up of COVID-19 related liver injury // *Gut*. 2021. Vol. 70, N 4. P. A1-A220.
33. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study // *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022. Vol. 10, N 5. P. 311-321.
34. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection // *Nature Metabolism*. 2021. Vol. 3, N 6. P. 774-785.

References

1. Munblit D, Nicholson TR, Needham DM, et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med*. 2022;20(1):50. Published 2022 Feb 4. DOI: 10.1186/s12916-021-02222-y
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); December 18, 2020.
3. MKB-10 [Internet]. Available at: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>. Accessed: 04 Aug 2022.
4. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020;371:m3981. Published 2020 Oct 14. DOI: 10.1136/bmj.m3981
5. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. *BMJ*. 2021;374:n1648. Published 2021 Jul 26. DOI: 10.1136/bmj.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. *Sci Rep.* 2021;11(1):16144. Published 2021 Aug 9. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8
7. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221076890. Published 2022 Feb 17. DOI: 10.1177/20406223221076890
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;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
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;4(5):e2111417. Published 2021 May 3. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.11417
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.* [Preprint]. 2022. DOI: 10.21203/rs.3.rs-1343889/v1
11. Fajnzylber J, Regan J, Coxen K, et al. SARS-CoV-2 viral load is associated with increased disease severity and mortality. *Nat Commun.* 2020;11(1):5493. Published 2020 Oct 30. DOI: 10.1038/s41467-020-19057-5
12. 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;10(3):e580. DOI: 10.1002/iid3.580
13. 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;11(3):e048391. Published 2021 Mar 30. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391
14. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, 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;18(9):e1003773. Published 2021 Sep 28. DOI: 10.1371/journal.pmed.1003773
15. 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;84(2):158-70. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.11.011
16. 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;51(9):1107-20. DOI: 10.1111/cea.13997
17. Chen C, Hauptert SR, Zimmermann L, et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review [published online ahead of print, 2022 Apr 16]. *J Infect Dis.* 2022;jiac136. DOI: 10.1093/infdis/jiac136
18. Coronavirus (COVID-19) latest insights: Infections [Internet]. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/articles/coronaviruscovid19latestinsights/infections#:~:text=Self-reported%20long%20COVID%20was,another%20health%20condition%20or%20disability.> Accessed: 04 Aug 2022.
19. Huang L, Li X, Gu X, et al. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study [published online ahead of print, 2022 May 11]. *Lancet Respir Med.* 2022;S2213-2600(22)00126-6. DOI: 10.1016/S2213-2600(22)00126-6
20. Cervia C, Zurbuchen Y, Taeschler P, et al. Immunoglobulin signature predicts risk of post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Commun.* 2022;13(1):446. Published 2022 Jan 25. DOI: 10.1038/s41467-021-27797-1
21. Phetsouphanh C, Darley D.R, Wilson D.B. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol* 23, 210-6 (2022). DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
22. 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;11(3):e048391. Published 2021 Mar 30. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-048391
23. Fogarty H, Townsend L, Morrin H, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost.* 2021;19(10):2546-53. DOI: 10.1111/jth.15490
24. 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;20(1):172. Published 2021 Aug 23. DOI: 10.1186/s12933-021-01359-7
25. 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;71(3):544-52. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-325989
26. Stefanou MI, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis.* 2022;13:20406223221076890. Published 2022 Feb 17. DOI: 10.1177/20406223221076890
27. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021;4(1):fcab297. Published 2021 Dec 17. DOI: 10.1093/braincomms/fcab297
28. Yaghi S, Ishida K, Torres J, et al. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System [published

correction appears in *Stroke*. 2020 Aug;51(8):e179]. *Stroke*. 2020;51(7):2002-11. DOI: 10.1161/STROKEAHA.120.030335

29. Xie Y, Xu E, Bowe B, Al-Aly Z. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19. *Nat Med*. 2022;28(3):583-90. DOI: 10.1038/s41591-022-01689-3

30. Lorkiewicz P, Waszkiewicz N. Biomarkers of Post-COVID Depression. *J Clin Med*. 2021;10(18):4142. Published 2021 Sep 14. DOI: 10.3390/jcm10184142

31. Copur S, Berkkan M, Basile C, et al. Post-acute COVID-19 syndrome and kidney diseases: what do we know?. *J Nephrol*. 2022;35(3):795-805. DOI: 10.1007/s40620-022-01296-y

32. Davies AD, Asenius F, Alrubai Ly. The long-term follow-up of COVID-19 related liver injury. *Gut*. 2021;70(4):A1-A220. DOI: 10.1136/gutjnl-2021-BSG.227

33. Xie Y, Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2022;10(5):311-21. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00044-4

34. 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(6):774-85. DOI: 10.1038/s42255-021-00407-6

Поступила в редакцию / Received 26.07.2022

Принята к публикации / Accepted 15.08.2022

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.

Финансирование. Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing. The study was conducted without sponsorship.

Вклад авторов.

Л. В. Мухоморова – анализ, написание текста, редактирование.

В. В. Вельков – сбор данных для обзора, обработка и анализ, написание текста.

Authors' contribution.

L. V. Mukhomorova – performed analysis, writing and editing.

V. V. Velkov – performed literature data collection, processing and analysis, writing.

Сведения об авторах / Information about authors



Лариса Владимировна Мухоморова – старший медицинский советник, АО «ДИАКОН», Пушкино, Московская область, Россия.

Larisa V. Mukhomorova – senior medical advisor, DIAKON JSC, Pushchino, Moscow Region, Russia.

E-mail: l.mukhomorova@diakonlab.ru.



Василий Васильевич Вельков – к.б.н., директор по науке, АО «ДИАКОН», Пушкино, Московская область, Россия.

Vasily V. Velkov – PhD, chief scientific officer, DIAKON JSC, Pushchino, Moscow Region, Russia.

E-mail: vvv@diakonlab.ru.