

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ: МУЛЬТИСИСТЕМНЫЕ «ДЕФИЦИТЫ»

АМИРОВ НАИЛЬ БАГАУВИЧ, ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; докт. мед. наук, профессор кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8(843)291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru
ДАВЛЕТШИНА ЭЛЬЗА ИЛЬШАТОВНА, ORCID ID: 0000-0001-6195-3428; студентка VI курса лечебного факультета кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-996-952-51-22, e-mail: elz.ok@mail.ru
ВАСИЛЬЕВА АННА ГЕННАДЬЕВНА, ORCID ID: 0000-0002-8825-1554; студентка VI курса лечебного факультета кафедры поликлинической терапии и общей врачебной практики ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Россия, 420012, Казань, ул. Бутлерова, 49, тел. 8-999-156-65-34, e-mail: vasilievaag98@gmail.com
ФАТЫХОВ РЕНАТ ГАБДУЛЛОВИЧ, ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; начальник Клинического госпиталя ФКУЗ МСЧ МВД России по РТ, Россия, 420064, Казань, ул. Оренбургский тракт, 132, тел. +7(843)291-26-84, e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

Реферат. Введение. Все более актуальной проблемой для населения и его системы здравоохранения является развитие новых симптомов, связанных с инфекцией SARS-CoV-2, и их сохранение в течение длительного периода. Несмотря на то что изменения в структуре органов дыхания являются наиболее распространенными, внелегочные проявления также многочисленны. **Цель исследования** – обзор актуальной информации об эпидемиологии, клинических особенностях и возможных патогенетических механизмах развития долгосрочных последствий коронавирусной инфекции. **Материал и методы.** Проведен обзор опубликованных актуальных исследований, посвященных изучению постковидного синдрома. **Результаты и их обсуждение.** Усталость, бессонница, тревога и депрессия, когнитивные нарушения, anosmia и дисгевзия являются наиболее распространенными симптомами, наблюдаемыми после перенесенного COVID-19. **Выводы.** Широкий спектр симптомов, которые могут возникнуть у пациентов с постковидным синдромом, в настоящее время является серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Правильная клиническая оценка поможет определить этиологию и выстроить план лечения. Более длительные исследования, направленные на выявление последствий COVID-19, возможных факторов риска их развития, подробное изучение патогенетических механизмов SARS-CoV-2, а также разработка методов лечения и реабилитации для улучшения психического и физического здоровья выживших пациентов являются актуальными элементами изучения в обозримом будущем.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, инфекция SARS-CoV-2, долгосрочные проявления COVID-19.

Для ссылки: Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н.Б. Амиров, Э.И. Давлетшина, А.Г. Васильева, Р.Г. Фатыхов // Вестник современной клинической медицины. – 2021. – Т. 14, вып. 6. – С.94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.

POSTCOVID SYNDROME: MULTISYSTEM «DEFICITS»

AMIROV NAIL B., ORCID ID: 0000-0003-0009-9103; D. Med. Sci., professor of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7(843)291-26-76, e-mail: namirov@mail.ru
DAVLETSHINA ELZA I., ORCID ID: 0000-0001-6195-3428; 6th year student of Faculty of general medicine of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-996-952-51-22, e-mail: elz.ok@mail.ru
VASILIEVA ANNA G., ORCID ID: 0000-0002-8825-1554; 6th year student of Faculty of general medicine of the Department of outpatient medicine and general medical practice of Kazan State Medical University, Russia, 420012, Kazan, Butlerov str., 49, tel. +7-999-156-65-34, e-mail: vasilievaag98@gmail.com
FATYKHOV RENAT G., ORCID ID: 0000-0001-5651-8341; the Head of the Clinical Hospital of Medical Care unit of the Ministry of Internal Affairs of Russia in the Republic of Tatarstan, Russia, 420000, Kazan, Orenburgskiy tract str., 132, tel. +7(843)291-26-84, e-mail: fatyhov.renat2011@yandex.ru

Abstract. Background. The emergence of new symptoms associated with SARS-CoV-2 infection and their persistence over a long period of time is an increasing problem for the population and its health care system. Although respiratory changes are the most common, extrapulmonary manifestations are also numerous. **Aim.** The aim of the study was to review current information on the epidemiology, clinical features, and possible pathogenetic mechanisms of the development of long-term effects of coronavirus infection. **Material and methods.** The aim of the study was to review current information on the epidemiology, clinical features, and possible pathogenetic mechanisms of the development of long-term effects of coronavirus infection. **Results and discussion.** Fatigue, insomnia, anxiety and depression, cognitive impairment, anosmia and dysgeusia are the most common symptoms seen after COVID-19. **Conclusion.** The wide range of symptoms that can occur in patients with post covid syndrome is now a major health concern worldwide. A

proper clinical evaluation will help determine the etiology and build a treatment plan. Longer studies aimed at identifying the effects of COVID-19, possible risk factors for their development, a detailed study of the pathogenetic mechanisms of SARS-CoV-2, and the development of treatment and rehabilitation methods to improve the mental and physical health of surviving patients are relevant elements of study for the foreseeable future.

Key words: COVID-19, post-covid syndrome, SARS-CoV-2 infection, long-term manifestations of COVID-19.

For reference: Amirov NB, Davletshina EI, Vasilieva AG, Fatykhov RG. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine. 2021; 14 (6): 94-104. DOI: 10.20969/VSKM.2021.14(6).94-104.

Введение. 31 декабря 2019 г. ВОЗ впервые была проинформирована о вспышке «вирусной пневмонии неизвестной этиологии» в г. Ухань провинции Хубэй Китайской Народной Республики, 30 января 2020 г. вспышка инфекции, вызванной новой коронавирусной инфекцией, была признана чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение, а 12 марта 2020 г. была объявлена пандемия [1]. Несмотря на то что с тех пор прошло уже больше полутора лет, число инфицированных неуклонно растет с каждым днем. По состоянию на 10 ноября 2021 г. согласно данным информационной панели Университета Джона Хопкинса во всем мире зарегистрировано 251 054 359 случаев заболевания, 5 068 233 случаев смерти [2]. Изначально предполагалось, что COVID-19 является остротечущей инфекцией с полным разрешением форм легкой и средней степеней тяжести в течение 2–3 нед. Однако со временем появляется все больше данных о том, что клинические проявления могут сохраняться более 6 мес [3]. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) 30 октября 2020 г. впервые предложил следующие формы COVID-19:

1) острый COVID-19 – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 нед;

2) продолжающийся симптоматический COVID-19 – жалобы и симптомы COVID-19 продолжительностью от 4 до 12 нед;

3) постковидный синдром – жалобы и симптомы, которые развиваются во время или после COVID-19 и продолжаются более 12 нед и не объясняются альтернативным диагнозом [4].

В сентябре 2020 г. в Международную классификацию болезней 10-го пересмотра был внесен отдельный код для описания постковидного синдрома: «U09.9 – состояние после COVID-19» [5].

Цель исследования – обзор актуальной информации об эпидемиологии, клинических особенностях и возможных патогенетических механизмах развития долгосрочных последствий коронавирусной инфекции.

Материал и методы. Мы использовали литературу, найденную в базе данных PubMed, Web of Science по ключевым словам: COVID-19, SARS-CoV-2, postacute COVID-19 syndrome и long COVID-19. В анализ включались обзоры литературы, метаанализы, систематические обзоры, клинические исследования. Был проведен отбор наиболее информативных и актуальных статей. Глубина поиска не ограничивалась, поскольку абсолютное число найденных работ были опубликованы за последние 2 года.

Результаты и их обсуждение. SARS-CoV-2 и его основные патогенетические механизмы.

SARS-CoV-2 – это одноцепочечный РНК-вирус, относящийся к роду *Betacoronavirus*. SARS-CoV-2 на 79% идентичен последовательности генома SARS-CoV, вызывающего тяжелый острый респираторный синдром, и на 50% MERS-CoV, вызывающего ближневосточный респираторный синдром [6]. Передача SARS-CoV-2 осуществляется аэрогенным и контактным механизмами. Кроме того, обсуждается возможность фекально-орального механизма и трансплацентарной передачи вируса на поздних сроках беременности. SARS-CoV-2 содержит четыре структурных белка (S, E, M и N) и шестнадцать неструктурных белков (nsp1-16). Проникновение коронавируса в клетки организма человека опосредуется спайковым гликопротеином (S-белок), который состоит из двух функциональных субъединиц: S1 и S2. Субъединица S1 состоит из N-концевого домена (NTD) и рецептор-связывающего домена (RBD), осуществляющие распознавание рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2) на клетках хозяина. Функция субъединицы S1 заключается в связывании с рецептором клетки-хозяина, а функция субъединицы S2 – в слиянии мембран вируса и клетки-хозяина [7]. Однако, чтобы активировать белки, которые имеют решающее значение для слияния мембран вируса и клетки, экспрессирующей АПФ2, необходимо расщепление S-белка клеточными протеазами – фурином и трансмембранной сериновой протеазой 2 (TMPRSS2) [8]. В организме человека рецептор АПФ2 экспрессируется в эпителии дыхательных путей, клетках почек, тонкой кишке, паренхиме легких, эндотелии сосудов и широко распространен по всей ЦНС, что обуславливает потенциал полиорганного повреждения [9]. Ключевые механизмы, которые могут играть роль в патофизиологии полиорганного повреждения SARS-CoV-2, включают прямую вирусную токсичность, повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление, нарушение регуляции иммунного ответа и нарушение регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [10].

ОСНОВНЫЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА И ИХ РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ

При оценке состояния пациентов в среднем через 60 дней после появления первого симптома COVID-19 только 12,6% не предъявляли жалоб, в то время как у 32% было 1–2 симптома, у 55% было 3 или более симптомов. Ухудшение качества жизни наблюдалось у 44,1% пациентов [11].

К наиболее частым симптомам, наблюдающимся в течение 6 мес после перенесенной инфекции COVID-19, относились: усталость (63%), бессонница (26%), тревога и депрессия (23%), выпадение волос (22%), реже встречались anosmia (11%), боль в сус-

тавах (9%), сердцебиение (9%), снижение аппетита (8%), расстройство вкуса (7%), головокружение (6%), диарея и рвота (5%), боль или стеснение в груди (5%), боль в горле (4%), кожные высыпания (3%), головная боль (2%), миалгия (2%) [12].

Изменения в структуре органов дыхания.

Альвеолярные клетки II типа (АТII) легких являются основной мишенью SARS-CoV-2, что определяет развитие диффузного альвеолярного повреждения (преобладающий тип поражения легких у пациентов с COVID-19 [13]), повреждения микроциркуляторного русла с нарушениями в системе свертывания крови. Термин «вирусная (интерстициальная) пневмония» по сути своей отражает именно развитие диффузного альвеолярного повреждения. В свою очередь, тяжелое диффузное альвеолярное повреждение является синонимом клинического понятия «острый респираторный дистресс-синдром» (ОРДС).

Разрушению эндотелиально-эпителиального барьера с инвазией нейтрофилов, экстравазацией богатого белком экссудата в альвеолярное пространство способствуют вирусозависимые (инвазия SARS-CoV-2 в альвеолярные эпителиальные и эндотелиальные клетки) и независимые от вирусов (иммунологическое повреждение) механизмы. В систематическом анализе образцов легочной ткани 38 пациентов, умерших от COVID-19 в двух больницах на севере Италии, во всех случаях наблюдались признаки экссудативной и пролиферативной фаз диффузного альвеолярного повреждения [13].

В острой стадии COVID-19 в альвеолах происходит образование гиалиновых мембран, предшествующее интерстициальному расширению и отеку, затем следует разрастание фибробластов на стадии организации. ОРДС при инфекции SARS-CoV-2 вызывает типичные для ОРДС диффузные альвеолярные повреждения [14].

Метаанализ 31-й статьи и 46 959 пациентов показал, что частота острого респираторного дистресс-синдрома составила 28,8%, двусторонняя пневмония – 75,7%, поражение легких по типу «матового стекла» – 69,9% как основные результаты визуализации [15].

В серии случаев с участием 138 пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, все показали двустороннее поражение легких при КТ грудной клетки [16].

В проспективной когорте из 114 пациентов у 62% пациентов наблюдались остаточные изменения по данным КТ спустя 6 мес. Это включало 35% всей когорты с «фиброзоподобными» признаками [наличие паренхиматозных полос, нерегулярных границ раздела (бронховаскулярные, плевральные или средостенные), тракционные бронхоэктазы, соты]. У остальных пациентов с остаточными изменениями наблюдалось «матовое стекло» и утолщение интерстициальной ткани. У 26% пациентов снизился уровень газообмена [17].

Имеются данные о разности показателей у пациентов после COVID-19 легкой/умеренной степени и у лиц с тяжелым/критическим COVID-19. Последние в наблюдении спустя 4 мес после перенесенной инфекции имели более низкие объемы легких, сниженные показатели диффузионной способности,

физической работоспособности и оксигенации. Снижение диффузионной способности является наиболее частым физиологическим нарушением при постостром COVID-19, при этом значительное снижение напрямую связано с тяжестью острого заболевания. Жизненная емкость легких (ЖЕЛ), форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ), объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ₁) и показатели диффузионной способности были значительно ниже у пациентов после тяжелого/критического COVID-19 по сравнению с пациентами после легкого/умеренного заболевания. Кроме того, у пациентов с легким/средним течением COVID-19 соотношение ОФВ₁/ФЖЕЛ было ниже, чем у пациентов с тяжелым/критическим заболеванием. Пациенты с тяжелым/критическим заболеванием имели ослабленное и значительно более низкое значение показателей диффузионной способности по сравнению с пациентами с легким/умеренным заболеванием. Сила дыхательных мышц в обеих группах не различалась [20].

По состоянию на 30 сентября 2020 г. в ретроспективном когортном исследовании из 47 780 человек, госпитализированных с COVID-19, 29,4% были повторно госпитализированы, а 12,3% умерли после выписки. Эти события произошли с частотой 766 повторных госпитализаций и 320 смертей на 1000 человеко-лет. Заболевание органов дыхания было диагностировано у 14 140 (29,6%) человек после выписки, причем 6085 из них были впервые диагностированы; полученные показатели в 770 и 539 на 1000 человеко-лет соответственно были в 6,0 и 27,3 раза выше, чем в контрольной группе [11].

Сообщается о возобновлении симптомов одышки даже спустя несколько недель после выписки, в противном случае одышка носила усиленный характер по сравнению с заболеванием до COVID-19. Умеренная или сильная одышка чаще отмечалась женщинами, чем мужчинами в группе интенсивной терапии (53,8% по сравнению с 21,1%), в то время как среди пациентов отделения пропорции существенно не отличались (24,2 и 20,0%). Среди всех пациентов, этническая принадлежность которых была известна, 8 (42,1%) из 19 участников из числа чернокожих азиатов и этнических меньшинств сообщили об умеренной или тяжелой одышке по сравнению с 18 (25,0%) из 72 белых пациентов [19].

Среди всех тех, для кого был известен ИМТ, 9 (37,5%) из 24 людей с ожирением имели умеренную или тяжелую одышку по сравнению с 17 (27,0%) из 63 людей с ИМТ менее 30. Из пациентов ОИТ в возрасте 60 лет и старше 92,3% сообщили о некоторой степени обострения одышки по сравнению с 47,4% пациентов в возрасте до 60 лет, тогда как в группе пациентов отделения доля пациентов, сообщивших об одышке, была приблизительно одинаковой в разных возрастных группах, самая сильная одышка была в группе пациентов в возрасте от 50 до 59 лет (58,3%). 1/5 участников в каждой группе имела некоторую степень ранее существовавшей одышки до развития болезни COVID-19 [19]. Из тех, кто сообщил об одышке после COVID-19, 60% пациентов отделения и 66% пациентов палаты ин-

тенсивной терапии имели ранее существовавшие респираторные заболевания [19].

Неврологические последствия. Наиболее частыми неврологическими симптомами, наблюдаемыми после перенесенного COVID-19, были неспецифические когнитивные жалобы, называемые пациентами «мозговым туманом» (81%), а также головная боль (68%), онемение/покалывание (60%), дисгевзия (59%), anosmia (55%), миалгия (55%), головокружение (47%), боль (43%), помутнение зрения (30%), шум в ушах (29%) [20].

«Мозговой туман» – термин, используемый для описания совокупности нарушений когнитивных функций, таких как спутанность сознания, кратковременная потеря памяти, трудность с концентрацией внимания. Считается, что подобные когнитивные нарушения возникают вследствие повреждения нейронов головного мозга, обусловленного гипоксией и митохондриальной дисфункцией [21].

Также наиболее частым симптомом, сохраняющимся после перенесенного COVID-19, является хроническая усталость. Около 52,3% в среднем через 10 нед после начальных симптомов COVID-19 предъявляли жалобы на патологическую утомляемость, которая оценивалась по шкале утомляемости Чалдера (CFQ-11). При этом она не была связана с начальной тяжестью заболевания [22].

Механизмы развития поствирусной усталости изучаются уже на протяжении двух десятилетий. Синдром хронической усталости, также называемый миалгическим энцефаломиелитом, ранее был описан у множества вирусов: вируса гриппа, Эпштейна–Барр, парвовируса, вируса Западного Нила, энтеровирусов, SARS и др. Предполагается несколько потенциальных факторов, которые могут играть определенную роль в патофизиологии расстройства, включая персистенцию вирусной инфекции, нарушение иммунной регуляции, дисфункцию митохондрий, дисбаланс вегетативной нервной системы и изменения нейроэндокринной функции и функции мозга [23].

Существует несколько возможных механизмов воздействия вируса SARS-CoV-2 на ЦНС. В настоящий момент имеются данные как о прямом вирусном повреждении нейронов и глиальных клеток, так и о неврологических проявлениях, вызванных системным ответом на вирусную инфекцию. Вирусы могут проникать в ЦНС двумя различными путями: гемато-генным, пересекая гематоэнцефалический барьер, и ретроградным аксональным транспортом по моторным и сенсорным нейронам. Также описывается механизм «троянского коня», при котором вирус проникает в мозг через циркулирующие лимфоциты. Поражение ЦНС, вызванное системным ответом на SARS-CoV-2, может быть объяснено развитием гипоксии на фоне дыхательной недостаточности, а также развитием синдрома системной воспалительной реакции [24].

Психиатрические последствия. Пациенты, перенесшие COVID-19, испытывают целый ряд психиатрических симптомов.

В когорте из 402 выживших после COVID-19 в Италии через 1 мес после начала заболевания 56%

пациентов имели психические расстройства. Было обнаружено, что женщины и пациенты с уже имеющимися психиатрическими диагнозами чаще имели психопатологические последствия. Амбулаторные пациенты чаще были подвержены повышенному беспокойству и нарушениям сна, в то время как у пациентов, получавших стационарное лечение, чаще выявлялось ПТСР, депрессия и тревожные расстройства [25].

Анализ данных 62 354 выживших после COVID-19, проведенные в США, показал, что частота психического заболевания в период от 14 до 90 дней после установки диагноза COVID-19 составляет 18,1%. При этом впервые зарегистрированное психическое заболевание наблюдалось у 5,8% [26].

По результатам систематического обзора 57 исследований, в которых приняли участие более 250 000 выживших после COVID-19, генерализованные тревожные расстройства зарегистрированы у 29,6%, бессонница – у 27%, депрессия – у 20,4%, посттравматическое стрессовое расстройство – у 13,3% [27].

Психиатрические последствия SARS-CoV-2 могут быть вызваны как иммунной реакцией на сам вирус, так и психологическими стрессорами, такими как социальная изоляция, сам факт появления потенциально смертельного заболевания, опасения по поводу заражения других. Иммунный ответ на коронавирусы индуцирует местную и системную продукцию цитокинов, хемокинов и других медиаторов воспаления. У пациентов с COVID-19 наблюдаются высокие уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИФН- γ , CXCL10 и CCL2, что указывает на активацию функции клеток Т-хелперов 1, а также повышенные уровни цитокинов, секретлируемых клетками Т-хелперов 2: IL-4 и IL-10. Нарушение регуляции цитокинов (особенно ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, ИФН- γ , ФНО- α и ТФР- β), как известно, могут быть факторами развития психических расстройств. Нейровоспаление, нарушение гематоэнцефалического барьера, инвазия периферических иммунных клеток в ЦНС, нарушение нейротрансмиссии, дисфункция гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы, активация микроглии и индукция индоламин-2,3-диоксигеназы лежат в основе психических расстройств [25].

Влияние вируса на желудочно-кишечный тракт. Поскольку поражение печени у пациентов с SARS-CoV-2 является наиболее часто наблюдаемым поражением за пределами дыхательной системы, мы проанализировали возможные механизмы поражения печени при COVID-19.

Прямое воздействие SARS-CoV-2 на клетки печени, системная воспалительная реакция («цитокиновый шторм»), лекарственное поражение печени, гипоксемическая ишемия (реперфузионное повреждение, предшествующее поражение печени) являются вариантами механизма поражения печени [28].

В исследовании 417 пациентов с COVID-19 у 318 (76,3%) были аномальные результаты анализа печени, а у 90 (21,5%) было повреждение печени во время госпитализации. Наличие аномальных тестов печени стало более выраженным спустя 2 нед после

госпитализации у 49 (23,4%), 31 (14,8%), 24 (11,5%) и 51 (24,4%) пациентов, имеющих повышенные АЛТ, АСТ, общий билирубин и уровни ГГТ более чем в 3 раза выше верхней границы нормы соответственно. Пациенты с аномальными результатами печеночных тестов при поступлении имели более высокие риски развития тяжелого заболевания [29]. В 6 случаях, в которых изучалось повышение активности печеночных ферментов печени среди пациентов с COVID-19, было установлено, что инфицированные мужчины более предрасположены к развитию дисфункции печени, связанной с COVID-19, чем инфицированные женщины [30].

В ходе разбора 3 случаев инфекции COVID-19 у взрослых пациентов было установлено, что они имели клинические и гистологические особенности, похожие на вторичный склерозирующий холангит тяжелобольного пациента, но с уникальными гистологическими особенностями, включая тяжелое повреждение холангиоцитов и внутripеченочную микроангиопатию, указывающую на прямое повреждение печени в результате COVID-19 [31].

Следует отметить, что существует неразрывная связь «кишечник-печень» при инфицировании организма SARS-CoV-2. Так, индукция воспалительного ответа в печени наступает благодаря притоку крови из тонкой кишки в печень, а вместе с ней – циркуляции вирусов через ретикулярную систему печени.

Ультраструктурный анализ биопсии печени показал присутствие вируса в цитоплазме гепатоцитов, апоптоз гепатоцитов; наличие CD4⁺ и CD8⁺ Т-клеток в лобулярном и портальном трактах говорит о прямой инфекции печени SARS-CoV-2.

Эти данные снова указывают на способность SARS-CoV-2 инфицировать гепатоциты, несмотря на то, что, по некоторым данным, гепатоциты недостаточно экспрессированы ACE2.

Под влиянием вируса происходит нарушение белков плотных контактов (TJs), что можно рассматривать как потенциальный механизм патогенеза. TJs играют важную роль в поддержании кишечного барьера и ограничении транспорта бактерий в портальный и системный кровоток у больных COVID-19 [32].

Обнаружено, что высокий уровень холестерина связан с повышенным инфицированием клеток SARS-CoV-2. Рецептор-поглотитель («мусорщик») ЛПВП 1-го типа (scavenger receptor), или SR-B1, способствует ACE2-зависимому проникновению SARS-CoV-2. Субъединица S1 SARS-2-S связывается с ХС и, вероятно, с компонентами ЛПВП, с целью усиления захвата вируса. Экспрессия SR-B1 облегчает проникновение SARS-CoV-2 в клетки, экспрессирующие ACE2. Кроме того, SR-B1 коэкспрессируется с ACE2 и в легочной ткани, и в печени [33].

Наиболее частыми желудочно-кишечными симптомами у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2, спустя 90 дней после выписки были потеря аппетита (28; 24% пациентов), тошнота (21; 18%), кислотный рефлюкс (21; 18%), диарея (17; 15%), вздутие живота (16; 14%), отрыжка (12; 10%), рвота (11; 9%), боль в животе (8; 7%) и кровавый стул (2; 2%) [34].

SARS-CoV-2 и ренальные проявления. Помимо лихорадки и респираторных осложнений, у некоторых пациентов с новой коронавирусной инфекцией наблюдалась острая почечная недостаточность (ОПН).

Одним из механизмов повреждения почечной ткани при COVID-19 является «цитокиновый шторм», ассоциированный, в свою очередь, с вирусной нагрузкой [35], а также путем прямого цитотоксического действия вируса, ишемии, цепной легочно-почечной патогенетической реакции, гиперкоагуляции, рабдомиолиза [36].

Вместе с тем было установлено, что повреждение почек при COVID-19 является неотъемлемой частью патологического процесса, и тяжесть повреждения легких определяет вовлеченность почек [37].

Среди 536 пациентов с SARS у 36 (6,7%) развилось острое нарушение функции почек, которое происходило в среднем через 20 дней (диапазон 5–48 дней) после начала вирусной инфекции, несмотря на нормальный уровень креатинина в плазме при первом клиническом проявлении. В итоге 33 (91,7%) пациента с COVID-19 и ОПН умерли. Уровень смертности был значительно выше среди пациентов с SARS и острой почечной недостаточностью по сравнению с пациентами с SARS и без почечной недостаточности (91,7% против 8,8%) [38].

Одним из возможных объяснений высокой распространенности поражения почек при госпитализации является то, что у некоторых пациентов с COVID-19 в анамнезе было хроническое заболевание почек. В исследование был включен 701 пациент. Из общего числа пациентов 42,6% имели одну и более сопутствующую патологию, из них 2,0% сообщили, что имеют хроническое заболевание почек.

Во время госпитализации ОПН возникла у 5,1% пациентов. Частота ОПН была значительно выше у пациентов с повышенным исходным уровнем креатинина сыворотки (11,9%), чем у пациентов с нормальными исходными значениями (4,0%) [39].

К другим нарушениям функций почек, о которых сообщалось у пациентов с COVID-19, относятся гематурия, практически у половины госпитализированных пациентов с COVID-19 [40], и протеинурия, которая наблюдалась в 87% случаев тяжелого течения COVID-19 [41].

Что касается исходов острого повреждения почек (ОПП) при инфекции SARS-CoV-2, то продолжительность ОПП COVID-19 до настоящего времени недостаточно изучена. Отдаленные последствия поражения почек у выживших пациентов после инфекции SARS-CoV-2 неизвестны. Известно, что из 35 пациентов, у которых развилось ОПП, у 16 (45,7%) произошло полное восстановление функции почек. А пациенты с поражением почек имели более высокую общую смертность по сравнению с пациентами без поражения почек [37].

Сердечно-сосудистые последствия. По данным систематического обзора 57 исследований с участием 250 351 человека, переживших COVID-19, наиболее распространенными сердечно-сосудистыми проявлениями были боль в груди и учащенное

сердцебиение, частота которых составила 13,3 и 9,3% соответственно [26].

Частота поражения сердечно-сосудистой системы (ССС) зависит от тяжести течения COVID-19. Выявлено, что через 3 мес после перенесенной COVID-19 поражение сердечно-сосудистой системы выявлено у 71% пациентов легкой степени, у 93% средней и у 95% тяжелой степени [42].

По данным магнитно-резонансной томографии сердца 100 пациентов по прошествии более двух месяцев с момента первоначального диагноза продолжающееся воспаление миокарда выявлено у 60% независимо от тяжести течения острого заболевания [43].

Основные предполагаемые патофизиологические механизмы, вызывающие сердечно-сосудистые осложнения, связанные с COVID-19 включают:

1. Прямое цитотоксическое повреждение миокарда.

2. Подавление ангиотензинпревращающего фермента 2 (ACE2), выполняющего кардиопротекторную функцию как антифибротический, антиоксидантный и противовоспалительный фактор.

3. Повреждение эндотелиальных клеток и тромбовоспаление.

4. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов, приводящая к дисфункции эндотелия и активации путей комплемента, тромбоцитов, фактора фон Виллебранда и тканевого фактора, что в совокупности увеличивает риск тромбоза. Кроме того, системная воспалительная реакция увеличивает метаболическую потребность, вызывая несоответствие между потребностью миокарда в кислороде и его доставкой.

5. Гипоксическое повреждение.

6. Побочные эффекты лекарственных препаратов (азитромицин, тоцилизумаб, хлорохин и гидроксихлорохин) [44].

Частым нарушением, развивающимся на фоне COVID-19, является дестабилизация артериального давления, наблюдающееся как у лиц с предшествующей гипертонической болезнью, так и у ранее здоровых пациентов. При этом колебания АД могут быть как в сторону увеличения, так и его значительного снижения. Повышение уровня давления на фоне COVID-19 может быть обусловлено реакцией сосудистой системы на гипертермию, нарушением функционирования центров, ответственных за регуляцию АД вследствие вирусного поражения ствола мозга, нарушением тонуса симпатической нервной системы ввиду снижения уровня АПФ2 в стволе мозга. В свою очередь, гипотония вплоть до развития коллапса может быть обусловлена критическим падением температуры и реакцией на системный воспалительный ответ [45].

Гематологические проявления и отдаленные последствия. Активация каскада свертывания крови приводит к тромбоцитопении и повышению уровня D-димера. Системный воспалительный ответ, возникающий на фоне вирусных заболеваний, приводит к дисбалансу между прокоагулянтными и антикоагулянтными гомеостатическими механизмами. Вовлекается множество патогенетических

механизмов, включая эндотелиальную дисфункцию, повышение фактора фон Виллебранда, активацию Toll-подобных рецепторов и активацию пути тканевого фактора [46].

Инфекция SARS-CoV-2 не является исключением для возникновения системного воспалительного ответа. Тромбоцитопения, коагулопатия (повышенный D-димер и фибриноген), а вместе с ними лейкоцитоз и лимфопения показывают отрицательную прогностическую характеристику у пациентов с COVID-19 [47].

Характерной чертой COVID-ассоциированной коагулопатии является гиперфибриногенемия как проявление системного воспаления с переходом у 14% пациентов в гипофибриногенемию за счет печеночной дисфункции и коагулопатии потребления [48].

Обследование 50 пациентов в среднем спустя 68 дней после выписки из стационара или после регресса симптомов SARS-CoV-2 выявило статистически значимое увеличение показателей теста генерации тромбина (максимальное количество тромбина) в сравнении с контрольной группой. Кроме того, плазменный уровень фактора VIII и фактора Виллебранда, уровни растворимого тромбомодулина в плазме крови были значительно повышены у реконвалесцентных пациентов [49]. Здесь же впервые установлено, что устойчивая эндотелиопатия сохраняется до 10 нед после острой инфекции SARS-CoV-2.

Тесты на гемостаз, проведенные у 19 пациентов с COVID-19 при поступлении и в течение 4 мес наблюдения, по сравнению со здоровыми контрольными группами, показали стойкое повышение значений по истечении 4 мес. Таким образом, у пациентов с COVID-19 наблюдаются протромботические изменения, о чем свидетельствуют повышенная способность генерировать тромбин и снижение фибринолитического потенциала плазмы через 4 мес после выписки из больницы [50].

В исследовании 68 пациентов с COVID-19 маркеры активации эндотелиальных клеток и тромбоцитов, включая фактор фон Виллебранда, были значительно повышены у пациентов в ОРИТ по сравнению с пациентами в отделении. Также фактор фон Виллебранда был выше у 16 из 20 пациентов отделения. С фактором фон Виллебранда и растворимым тромбомодулином также коррелировал показатель смертности среди госпитализированных с COVID-19 [51].

Эндокринные последствия. Экспрессия ACE2 была обнаружена в большинстве тканей, включая те, которые участвуют в эндокринных функциях: гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа, гонады и островки поджелудочной железы.

Было установлено, что уровни в сыворотке крови биомаркеров, связанных с воспалением (интерлейкин 6, ферритин сыворотки, С-реактивный белок), и параметра свертывания (D-димер) выше у пациентов с COVID-19 с наличием в анамнезе сахарного диабета по сравнению с пациентами без него, что позволяет предположить, что люди с диабетом более подвержены «цитокинному шторму»,

что в конечном итоге приводит к ОРДС и быстрому ухудшению состояния [52].

Кроме того, сахарный диабет – это состояние высокого риска для развития осложнений и неблагоприятных исходов COVID-19. В случае SARS-CoV-2 было высказано предположение, что вирус может напрямую повреждать клетки поджелудочной железы, которые в высокой степени экспрессируют ACE2 [53].

Инфекция SARS-CoV-2 относится к числу ОРВИ. Очередное исследование показало, что щитовидная железа у переболевших ОРВИ значительно пострадала от этого заболевания – обширное повреждение фолликулярных эпителиальных и парафолликулярных клеток [54].

Недавно был опубликован первый отчет о заболевании щитовидной железой, известный как подострый тиреоидит (SAT) – самоизлечимое воспалительное заболевание, характеризующееся субфебрильной лихорадкой, болью в шее, общим недомоганием и дисфункцией щитовидной железы после инфекции SARS-CoV-2. На УЗИ шеи выявлены двусторонние и диффузные гипоехогенные участки. Месяцем ранее функция щитовидной железы и визуализация были нормальными. Пациенту назначили преднизолон. Боль в шее и жар прошли в течение 2 дней, а остальные симптомы – в течение одной недели. Функция щитовидной железы и маркеры воспаления нормализовались за 40 дней [55].

Поствирусные синдромы проявляются в виде низкого уровня энергии, плохого настроения и головокружения. Было показано, что они связаны с поствирусным гипокортизолизмом и значительно улучшаются при замене кортизола. Было высказано предположение, что эти эффекты опосредуются рецепторами АПФ, взаимодействующими с нейромедиаторными путями [56].

В ретроспективном исследовании с участием 81 пациента мужского пола с COVID-19 было установлено, что мужская репродуктивная система также уязвима для вирусной инфекции. Исследование предоставляет первые доказательства изменения половых гормонов при COVID-19. Заявлено, что уровень ЛГ в сыворотке значительно повышен, а соотношение Т:ЛГ снизилось у пациентов с COVID-19, что свидетельствует о потенциальном гипогонадизме [57].

Большинство наблюдений в ключе «эндокринные нарушения, связанные с COVID-19», основано на предыдущем опыте с SARS и на литературе, полученной в результате небольших исследований, следовательно, вышеупомянутые данные являются предположительными и требуют дальнейшего долгосрочного изучения.

Дерматологические последствия COVID-19. Выпадение волос и кожные сыпи являются довольно частыми долгосрочными последствиями пациентов после COVID-19. По данным одного из крупного систематического обзора, их частота составила 20,8 и 2,8% соответственно [26].

На данный момент известно, что COVID-19 способен инициировать острое телогеновое выпадение

волос, которое характеризуется диффузным выпадением вследствие резкого перехода волосных фолликулов от анагена (фаза роста) к телогену (фаза покоя). Постинфекционные телогеновые выпадения волос, наблюдаемые у пациентов с инфекцией COVID-19 в анамнезе, могут развиваться через 4 нед (раннее начало) или 12 нед (позднее начало) с момента заражения и продолжаться до 6 мес, либо свыше 6 мес с переходом в хроническую форму [58].

Предполагают следующие факторы, способные инициировать телогеновое выпадение волос после COVID-19: воздействие провоспалительных цитокинов, повреждающих клетки волосного матрикса; иммунно-опосредованные микротромботические события в фолликулярной сосудистой системе; психологический и физиологический стресс; применение антикоагулянтов, в частности эноксапарина, а также гидроксихлорохина и азитромицина [58,59].

Было установлено, что алопеция чаще встречалась у госпитализированных пациентов по сравнению с амбулаторными (31,7% против 24,3%) и у женщин по сравнению с мужчинами (42,3% против 6,2%) [60].

Кожные проявления COVID-19 можно разделить на две категории: воспалительные экзантемы, или сосудистые поражения. К воспалительным экзантемам относят макулопапулезную сыпь, крапивницу, везикулярную сыпь и сыпь при мультисистемном воспалительном синдроме. Сосудистые поражения включают псевдообморожение, петехии/пурпуру и ливедо.

Предполагают следующие патофизиологические механизмы, лежащие в основе кожных проявлений COVID-19: воспалительные экзантемы могут появляться в результате неблагоприятной реакции на лекарственные препараты или быть обусловлены гиперпродукцией цитокинов, сосудистые поражения являются следствием ДВС-синдрома, макро- или микротромбозов и васкулита. Следует также отметить, что кожные проявления могут быть прямым следствием вируса SARS-CoV-2 [61].

Оториноларингологические последствия. К долгосрочным последствиям лор-органов относятся дисосмия (расстройство обоняния), дисгевзия (расстройство вкуса) и одиофагия (боль при глотании), частота которых через 6 мес после коронавирусной инфекции составила 11, 7 и 4% соответственно, а спустя 12 мес расстройство обоняния сохранялось у 4%, расстройство вкуса и боль при глотании – у 3% [62].

Описываются следующие возможные механизмы обонятельной дисфункции: непроходимость обонятельной щели, препятствующая потоку воздуха и предотвращающая попадание запахов на обонятельный эпителий; локальное воспаление в обонятельном эпителии вследствие высокого уровня экспрессии рецептора ACE2 на его клетках; ранний апоптоз обонятельных клеток; нарушение структуры обонятельных ресничек, что ведет к подавлению восприятия молекул запаха; воздействие на обонятельные луковицы, обонятельные нейроны и повреждение нейронов обонятельных стволых

клеток, которое, предположительно, может являться причиной стойкой anosмии [63].

Несмотря на то что нарушение вкуса всегда проявляется одновременно с обонятельной дисфункцией, этот симптом имеет относительно иной механизм. Было предложено несколько гипотез, объясняющих механизм возникновения дисгевзии у пациентов с COVID-19. Дисгевзия может возникать при повреждении черепных нервов, ответственных за передачу вкуса (черепные нервы VII, IX и X), SARS-CoV-2 может непосредственно атаковать вкусовые рецепторы на языке, инициируя воспалительные реакции, а также вызывать дисгевзию при взаимодействии с рецепторами сиаловой кислоты. Кроме того, к дисгевзии может привести *дефицит цинка*, являющегося важным компонентом карбоангидразы, которая играет ключевую роль в поддержании вкусовых ощущений [64].

Кроме того, появляются данные об аудиовестибулярных симптомах, появляющихся на фоне COVID-19. Наиболее частым из них является нейро-сенсорная тугоухость, возникающая самостоятельно или в сочетании с шумом в ушах и головокружением. Повреждение аудиовестибулярной системы во время инфекции SARS-CoV-2 может быть связано с прямым нарушением структур внутреннего уха или с вирусопосредованным иммунным ответом, эндотелиитом сосудов внутреннего уха, ототоксичностью препаратов, применяющихся при лечении [65].

COVID-19 и офтальмологические последствия. Исследования и клинические случаи показали, что SARS-CoV-2 также инфицирует конъюнктиву, что приводит к конъюнктивиту. Конъюнктивит и кератоконъюнктивит могут быть первыми симптомами у инфицированных пациентов. Вирус может присутствовать в слезной жидкости и секрете конъюнктивы. Это подтверждают некоторые исследования, в основном из Китая [66].

Это указывает на то, что SARS-CoV-2 обычно вызывает легкий фолликулярный конъюнктивит, который в остальном неотличим от других вирусных конъюнктивитов [67]. Зарегистрирован также случай кератоконъюнктивита со снижением остроты зрения в качестве основного симптома COVID-19 [68].

Имеются основания полагать, что SARS-CoV-2 может инфицировать конъюнктиву, вызывать конъюнктивит и что инфекционные вирусные частицы в слезной жидкости могут представлять собой потенциальные очаги инфекции. Однако обнаружение SARS-CoV-2 РНК в слезной жидкости оказалось редким замечанием [69].

В другом исследовании из 172 пациентов с подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2 офтальмологические аномалии были обнаружены у 45 (26,2%) из 172 пациентов. 24 (14,0%) пациента сообщили о глазных проявлениях за неделю до появления респираторных симптомов и последующей госпитализации (пациенты с большей продолжительностью симптомов были исключены из анализа). Наиболее частыми признаками были двусторонняя гиперемия конъюнктивы, эпифора и ощущение инородного тела, за которыми следовали зуд, отек век и слизистозные выделения [70].

Помимо конъюнктивита были выявлены случаи хемоза у пациентов отделения интенсивной терапии. В исследовании были включены 142 пациента, у которых при первичном внешнем осмотре офтальмолога у 44 (31%) пациентов была выявлена гиперемия конъюнктивы, а у 22 (15,5%) – хемоз [71].

Был проведен дифференциальный диагноз между конъюнктивитом, связанным с COVID-19, и конъюнктивитом, вызванным другими вирусными инфекциями (например, аденовирусами). В обоих случаях начало инфекции носит внезапный характер и протекает вкпе с симптомами со стороны верхних дыхательных путей. Однако инфекции, вызванные SARS-CoV-2, вызывают глазные симптомы, которые в основном односторонние, легкие и проходят самостоятельно в течение 2–4 дней без осложнений, в то время как аденовирусный конъюнктивит, имеющий большую тенденцию к билатерализации разной степени тяжести, проходит через 5–14 дней и может сопровождаться различного рода осложнениями [72]. Однако представленных данных недостаточно для дифференциации, поскольку сообщалось о некоторых случаях двустороннего и более тяжелого конъюнктивита, вызванного SARS-CoV-2 [73].

Исходя из полученной нами информации мы призываем использовать средства защиты глаз медицинскими работниками, в том числе офтальмологического звена, контактирующими с потенциально инфицированными пациентами, поскольку ACE2 был обнаружен на поверхности различных структур глаза, что указывает на риск передачи через ткани глаза.

Последствия для опорно-двигательной системы. По данным одного из исследований, проведенного на пациентах, ранее госпитализированных в связи с COVID-19, через 3 мес по крайней мере 1 ревматический и 1 опорно-двигательный симптом наблюдался у 74,6%. Из них 59,5% пациентов предъявляли жалобы на усталость, 40,6% – на боли в мышцах, 39,2% – на боли в суставах. При этом пациенты женского пола испытывали данные симптомы чаще [74].

По результатам веб-опроса, направленного на изучение распространенности фибромиалгии, развившейся после COVID-19, было выявлено, что 30,7% опрошенных в среднем через (6 ± 3) мес после постановки диагноза COVID-19 соответствовали диагностическим критериям фибромиалгии (ACR).

Патофизиологию скелетно-мышечного синдрома могут объяснить несколько специфичных для заболевания механизмов, включая вызванное вирусом повреждение эндотелия или нервно-мышечных структур, иммунологическое расстройство и гипервоспаление. Что касается последнего, интересно отметить, что некоторые из провоспалительных цитокинов, таких как IL-1 и IL-6, могут вносить вклад в развитие фибромиалгии [75].

Выводы. Широкий спектр симптомов, которые могут возникнуть у пациентов с постковидным синдромом, в настоящее время является серьезной проблемой для здоровья во всем мире. Правильная клиническая оценка поможет определить этиологию и выстроить план лечения. Особое внимание

следует уделить пациентам с высоким бременем коморбидных инфекционных и неинфекционных заболеваний, потенциально усложняющих проявления COVID-19. В данной статье мы рассмотрели возможные долгосрочные последствия COVID-19 и патогенетические механизмы, связанные с их развитием. Более длительные исследования, направленные на выявление последствий COVID-19, возможных факторов риска их развития, подробное изучение патогенетических механизмов SARS-CoV-2, а также разработка методов лечения и реабилитации для улучшения психического и физического здоровья выживших пациентов являются актуальными элементами изучения в обозримом будущем.

Прозрачность исследования. Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать.

Декларация о финансовых и других взаимоотношениях. Все авторы принимали участие в разработке концепции, дизайна исследования и в написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами. Авторы не получали гонорар за исследование.

ЛИТЕРАТУРА/ REFERENCES

- World Health Organization. Listings of WHO's response to COVID-19. <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline>.
- COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering at Johns Hopkins University. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Vehar S, Boushra M, et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the 'long-haulers'. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2021; 88 (5): 267-272. DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.21010>
- National Institute for Health and Care Excellence: Clinical Guidelines. In COVID-19 Rapid Guideline: Managing the Long-Term Effects of COVID-19; National Institute for Health and Care Excellence: London, UK. 2020; www.nice.org.uk/guidance/ng188
- ICD-10 – International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10 revision. <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>
- Hu B, Guo H, et al. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol*. 2021; 19 (3): 141-154. DOI: [10.1038/s41579-020-00459-7](https://doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7)
- Wang MY, Zhao R, et al. SARS-CoV-2: Structure, Biology, and Structure-Based Therapeutics Development. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020; 10: 587269. DOI: [10.3389/fcimb.2020.587269](https://doi.org/10.3389/fcimb.2020.587269)
- Zou X Chen, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med*. 2020; 14: 185–192. DOI: [10.1016/j.bbrc.2020.03.044](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2020.03.044)
- Zhang H, Penninger JM, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med*. 2020; 46: 586–590. DOI: [10.1007/s00134-020-05985-9](https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9)
- Hoffmann M, Kleine-Weber H, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell*. 2020; 181 (2): 271–280. DOI: [10.1016/j.cell.2020.02.052](https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052)
- Carfi A, Bernabei R, et al. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020; 324 (6): 603–605. DOI: [10.1001/jama.2020.12603](https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603)
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021; 397 (10270): 220-232. DOI: [10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020; 20 (10): 1135-1140. DOI: [10.1016/S1473-3099\(20\)30434-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30434-5)
- Gibson Peter G, et al. "COVID-19 acute respiratory distress syndrome (ARDS): clinical features and differences from typical pre-COVID-19 ARDS." *The Medical journal of Australia* 2020; 213 (2): 54-56. DOI: [10.5694/mja2.50674](https://doi.org/10.5694/mja2.50674)
- Cao Y, Liu X, Xiong L, et al. Imaging and clinical features of patients with 2019 novel coronavirus SARSCoV-2: a systematic review and meta-analysis. *J Med Virol*. 2020; 92 (9): 1449–1459. DOI: [10.1002/jmv.25822](https://doi.org/10.1002/jmv.25822).
- Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 Novel Coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA*. 2020; 323 (11): 1061-1069. DOI: [10.1001/jama.2020.1585](https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585)
- Wells, Athol U, et al. «Interstitial Lung Disease after COVID-19 Infection: A Catalog of Uncertainties» *Radiology*. 2021; 299 (1): E216-E218. DOI: [10.1148/radiol.20212044828](https://doi.org/10.1148/radiol.20212044828).
- Guler SA, Ebner L, et al. Pulmonary function and radiological features 4 months after COVID-19: first results from the national prospective observational Swiss COVID-19 lung study. *Eur Respir J*. 2021; 57 (4): 2003690. DOI: [10.1183/13993003.03690-2020](https://doi.org/10.1183/13993003.03690-2020).
- Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021; 93 (2): 1013-1022. DOI: [10.1002/jmv.26368](https://doi.org/10.1002/jmv.26368).
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers». *Ann Clin Transl Neurol*. 2021; 8 (5): 1073-1085. DOI: [10.1002/acn3.51350](https://doi.org/10.1002/acn3.51350)
- Stefano GB, Ptacek R, et al. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit*. 2021; 27: e930886. DOI: [10.12659/MSM.930886](https://doi.org/10.12659/MSM.930886)
- Townsend L, Dyer AH, Jones K, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020; 15 (11): e0240784. DOI: [10.1371/journal.pone.0240784](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784)
- Moghim N, Di Napoli M, Biller J, et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021; 21 (9): 44. DOI: [10.1007/s11910-021-01130-1](https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1)
- Pezzini A, Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19. *Nat Rev Neurol*. 2020; 16 (11): 636-644. DOI: [10.1038/s41582-020-0398-3](https://doi.org/10.1038/s41582-020-0398-3)
- Mazza MG, De Lorenzo R, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*. 2020; 89: 594-600. DOI: [10.1016/j.bbi.2020.07.037](https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037)
- Taquet M, Luciano S, et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8 (2): 130-140. DOI: [10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4)
- Groff D, Sun A, Ssentongo AE, et al. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection.

- tion: A Systematic Review. *JAMA Netw Open*. 2021; 4 (10): e2128568. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568
28. Lozano-Sepulveda SA, Galan-Huerta K, et al. SARS-CoV-2 another kind of liver aggressor, how does it do that? *Ann Hepatol*. 2020; 19 (6): 592-596. DOI: 10.1016/j.aohep.2020.08.062
 29. Cai Q, Huang D, Yu H, et al. COVID-19: Abnormal liver function tests. *J Hepatol*. 2020; 73 (3): 566-574. DOI: 10.1016/j.jhep.2020.04.006
 30. Feng G, Zheng KI, et al. COVID-19 and liver dysfunction: Current insights and emergent therapeutic strategies. *J Clin Transl Hepatol*. 2020; 8 (1): 18-24. DOI: 10.14218/JCTH.2020.00018
 31. Roth NC, Kim A, et al. Post-COVID-19 Cholangiopathy: A Novel Entity. *Am J Gastroenterol*. 2021; 116 (5): 1077-1082. DOI: 10.14309/ajg.0000000000001154.
 32. Mohandas S, Vairappan B. Severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 infection and the gut-liver axis. *J Dig Dis*. 2020; 21 (12): 687-695. DOI: 10.1111/1751-2980.12951.
 33. Wei C, Wan L, et al. HDL-scavenger receptor B type 1 facilitates SARS-CoV-2 entry. *Nature Metabolism*. 2020; 2 (12): 1391-1400. DOI: 10.1038/s42255-020-00324-0.
 34. Weng J, Li Y, Li J, et al. Gastrointestinal sequelae 90 days after discharge for COVID-19. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021; 6 (5): 344-346. DOI: 10.1016/S2468-1253(21)00076-5
 35. Smirnov AV, Romyantsev Ash, on behalf of the working group. Acute kidney disease, Part I. *Nephrology (Saint-Petersburg)* 2020;24(1): 67-95. DOI: 10.36485/1561-6274-2020-24-1-67-95
 36. Vykhrystsenka LR, Schastlivenko AI. Kidney damage in Covid-19 infection. *Vestnik of Vitebsk State Medical University*. 2021; 20 (1): 7-23. DOI: 10.22263/2312-4156.2021.1.7
 37. Guangchang Pei, et al. Renal Involvement and Early Prognosis in Patients with COVID-19 Pneumonia. *Journal of the American Society of Nephrology. JASN*. 2020; 31 (6): 1157-1165. DOI: 10.1681/ASN.2020030276
 38. Chu KH, Tsang WK, Tang CS, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome. *Kidney Int*. 2005; 67 (2): 698-705. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.67130.x
 39. Cheng Y, Luo R, Wang K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 97 (5): 829-838. DOI: 10.1016/j.kint.2020.03.005
 40. Hirsch JS, Ng JH, Ross DW, et al. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19. *Kidney Int*. 2020; 98 (1): 209-218. DOI: 10.1016/j.kint.2020.05.006
 41. Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, et al. Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10239): 1763-1770. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31189-2
 42. Chistyakova MV, Zaitsev DN, et al. A. Post-COVID-19 syndrome: morpho-functional abnormalities of the heart and arrhythmias. *Russian Journal of Cardiology*. 2021; 26 (7): 4485. DOI: 0.15829/1560-4071-2021-4485
 43. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*. 2020; 5: 1265- 73. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.3557
 44. Eleni Nakou, Estefania De Garate, Kate Liang et al. Imaging Findings of COVID-19-Related Cardiovascular Complications. *Card Electrophysiol Clin*. 2021; DOI: 10.1016/j.ccep.2021.10.008/
 45. Chazova IE, Blinova NV, Nevzorova VA, et al. Russian Medical Society for Arterial Hypertension Expert Consensus: Hypertension and COVID-19. *Systemic Hypertension*. 2020; 17 (3): 35-41. DOI: 10.26442/2075082X.2020.3.200362
 46. Subramaniam S, Scharrer I. Procoagulant activity during viral infections. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2018; 1 (23): 1060-1081. DOI: 10.2741/4633.
 47. Zhou F, Yu T, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395 (10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
 48. Bulanov AY, Simarova LB. New coronavirus infection COVID-19: clinical and prognostic significance of plasma fibrinogen level. *Intensive care for the novel coronavirus infection COVID-19*. 2020; 4: 42-47. DOI: 10.21320/1818-474X-2020-4-42-47
 49. Fogarty H, Townsend L, et al. Persistent endotheliopathy in the pathogenesis of long COVID syndrome. *J Thromb Haemost*. 2021; 19 (10): 2546-2553. DOI: 10.1111/jth.15490.
 50. von Meijenfeldt FA, Havervall S, Adelmeijer J, et al. Sustained prothrombotic changes in COVID-19 patients 4 months after hospital discharge. *Blood Adv*. 2021; 5 (3): 756-759. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020003968
 51. Goshua G, Pine AB, Meizlish ML, et al. Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol*. 2020; 7 (8): e575-e582. DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
 52. Guo W, Li M, Dong Y, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020; e3319. DOI:10.1002/dmrr.3319
 53. Yang JK, Lin SS, et al. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol*. 2010; 47 (3): 193-199. DOI: 10.1007/s00592-009-0109-4.
 54. Wei L, Sun S, Xu CH, et al. Pathology of the thyroid in severe acute respiratory syndrome. *Hum Pathol*. 2007; 38 (1): 95-102. DOI: 10.1016/j.humpath.2006.06.011
 55. Brancatella A, Ricci D, et al. Subacute Thyroiditis After Sars-COV-2 Infection. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020; 105 (7): dgaa276. DOI:10.1210/clinem/dgaa276
 56. Leow MK, Kwek DS, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 63 (2): 197-202. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2005.02325.x
 57. Ling Ma, Wen Xie, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: A single center-based study. *MedRxiv*. 2020; <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.21.20037267v2> DOI: 10.1101/2020.03.21.20037267
 58. Starace M, Iorizzo M, Sechi A, et al. Trichodynia and telogen effluvium in COVID-19 patients: Results of an international expert opinion survey on diagnosis and management. *JAAD Int*. 2021; 5: 11-18. DOI: 10.1016/j.jdin.2021.07.006
 59. Sharquie KE, Jabbar RI. COVID-19 infection is a major cause of acute telogen effluvium [published online ahead of print, 2021 Aug 31]. *Ir J Med Sci*. 2021; 1-5. DOI: 10.1007/s11845-021-02754-5
 60. Aksoy H, Yildirim UM, et al. COVID-19 Induced Telogen Effluvium [published online ahead of print, 2021 Oct 27]. *Dermatol Ther*. 2021; e15175. DOI: 10.1111/dth.15175
 61. Singh H, Kaur H, et al. Cutaneous Manifestations of COVID-19: A Systematic Review. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2021; 10 (2): 51-80. doi: 10.1089/wound.2020.1309
 62. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study.

- Lancet. 2021; 398 (10302): 747-758. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01755-4
63. Najafloo R, Majidi J, Asghari A, et al. Mechanism of Anosmia Caused by Symptoms of COVID-19 and Emerging Treatments. *ACS Chem Neurosci.* 2021; 12 (20): 3795-3805. DOI: 10.1021/acschemneuro.1c00477
 64. Mutiawati E, Fahriani M, Mamada SS, et al. Anosmia and dysgeusia in SARS-CoV-2 infection: incidence and effects on COVID-19 severity and mortality, and the possible pathobiology mechanisms – a systematic review and meta-analysis. 2021; 10: 40. DOI: 10.12688/f1000research.28393.1
 65. Fancello V, Hatzopoulos S, Corazzi V, et al. SARS-CoV-2 (COVID-19) and audio-vestibular disorders. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2021; 35: 20587384211027373. DOI:10.1177/20587384211027373
 66. Seah IYJ, Anderson DE, Kang AEZ, et al. Assessing Viral Shedding and Infectivity of Tears in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Patients. *Ophthalmology.* 2020; 127 (7): 977-979. DOI: 10.1016/j.optha.2020.03.026
 67. Wu P, Duan F, Luo C, et al. Characteristics of Ocular Findings of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Hubei Province, China. *JAMA Ophthalmol.* 2020; 138 (5): 575-578. DOI: 10.1001/jamaophthalmol.2020.1291
 68. Cheema M, Aghazadeh H, Nazarali S, et al. Keratoconjunctivitis as the initial medical presentation of the novel coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Can J Ophthalmol.* 2020;55(4):e125-e129. DOI:10.1016/j.jcjo.2020.03.003
 69. Zhang X, Chen X, Chen L, et al. The evidence of SARS-CoV-2 infection on ocular surface. *Ocul Surf.* 2020; 18 (3): 360-362. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.03.010
 70. Cavalleri M, Brambati M, et al. Ocular Features and Associated Systemic Findings in SARS-CoV-2 Infection. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (6): 916-921. DOI: 10.1080/09273948.2020.1781198.
 71. Abrishami M, Tohidinezhad F, et al. Ocular Manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Northeast of Iran. *Ocul Immunol Inflamm.* 2020; 28 (5): 739-744. DOI: 10.1080/09273948.2020.1773868
 72. Güemes-Villahoz N, Burgos-Blasco B, García-Feijóo J, et al. Conjunctivitis in COVID-19 patients: frequency and clinical presentation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2020; 258 (11): 2501-2507. DOI: 10.1007/s00417-020-04916-0
 73. Chen L, Liu M, Zhang Z, et al. Ocular manifestations of a hospitalised patient with confirmed 2019 novel coronavirus disease. *Br J Ophthalmol.* 2020; 104 (6): 748-751. DOI: 10.1136/bjophthalmol-2020-316304
 74. Karaarslan F, Guneri FD, et al. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol* [published online ahead of print, 2021 Oct 29]. 2021; 1-8. DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x
 75. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open.* 2021; 7 (3): e001735. DOI: 10.1136/rmdopen-2021-001735