

Кыргызстандын саламаттык сактоо илимий-практикалык журналы  
2023, № 4, б. 58-67

Здравоохранение Кыргызстана  
научно-практический журнал  
2023, № 4, с. 58-67

Health care of Kyrgyzstan  
scientific and practical journal  
2023, No 4, pp. 58-67

УДК: 616 - 06

## Жаңы коронавирустук инфекция, кайры келген синдром (узун COVID): эпидемиология, патофизиология, терапия мүмкүндүктөрү

К.Р. Шинагареева <sup>1</sup>, Я.И. Ашихмин <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Коомдук саламаттыкты сактоо Улуттук институтунун алдындагы инфекциялык контролдоо боюнча Республикалык илимий-практикалык борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы

<sup>2</sup> Мөлөкөт майда көмөк көзөтүүнүн экспертиза жана сапаттык контрол меркези, Ормондун Мөлөкөт жөнөтүү Министрлигинин МЭК, Москва, Россия Федерациясы

### МАКАЛА ЖӨНҮНДӨ МААЛЫМАТ КОРУТУНДУ

Негизги сөздөр:

COVID-19

Кечектирилбеген COVID-19

Инфекция

Кайры келген синдром

Чоң түрдөгү синдром

COVID-19 калтырулган пандемия, биздин жашоо кезектерин көптөгөн аймактарыга тиешелди, ал эмес, анын кийинки өнүгүлөрүн биз азырайбыз жана систематизациялоо айрым алабыз. Кайра келген COVID-19 синдрому (COVID-19 коронавирустуу инфекциясынын кийинки кыймылсыздуу кыймылсыздуу, ал тотуп алып, 20% чөйө кийин кийин COVID-19 коронавирустуу инфекциясынан кийин кылымдарды, 12 аптадан чейин кече берет жана абалда кеңейткен мейкинче кийинки кыймылдарды күрөтүүчү көзөмөт) адамга жагымдуу кайрым көрсөтөт. Макала мааниси - бул кыймылдардын өнүгүнө механикасын аныктоо, кайра келген COVID-19 синдромунун жеткиликтүү профилактикалык жана терапевтикалык көзөмөтүн өнүктөп алуу үчүн.

## Новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром (long COVID): эпидемиология, патофизиология, возможности терапии

К.Р. Шинагареева <sup>1</sup>, Я.И. Ашихмин <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Республиканский научно-практический центр инфекционного контроля при Национальном институте общественного здоровья МЗ, Бишкек, Кыргызская Республика

<sup>2</sup> Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи МЗ России, Москва, Российская Федерация

### ИНФОРМАЦИЯ О СТАТЬЕ

### РЕЗЮМЕ

Ключевые слова:

COVID-19

Пандемия, вызванная COVID-19 затронула многие сферы нашей жизни, а последствия ее мы до сих пор разбираем и систематизируем.

#### Адрес для переписки:

Шинагареева Карина Ринатовна, 720005,  
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Байтик Баатыра 34,  
НИОЗ РНПЦИК  
Тел.: + 996 777452100  
E-mail: volonte.v@gmail.com

#### Contacts:

Shingareeva Karina Rinatovna, 720005,  
34 Baitik Baatira str., Bishkek, Kyrgyz Republic  
NIPH RSPCIC  
Phone: + 996 777452100  
E-mail: volonte.v@gmail.com

#### Для цитирования:

Шинагареева К.Р., Ашихмин Я.И. Новая коронавирусная инфекция, постковидный синдром (long COVID): эпидемиология, патофизиология, возможности терапии. Здравоохранение Кыргызстана 2023, № 4, с.58-67.  
doi.10.51350/zdravkg2023.4.12.6.58.67

#### Citation:

Shingareeva K.R., Ashikhmin Y.I. The new coronavirus infection, post-COVID syndrome (long COVID): epidemiology, pathophysiology, therapeutic options. Health care of Kyrgyzstan 2023, No.4, pp.58-67.  
doi.10.51350/zdravkg2023.4.12.6.58.67

Затяжной COVID-19  
Инфекция  
Постковидный синдром  
Синдром хронической усталости

Постковидный синдром (последствия коронавирусной инфекции COVID-19, при которой до 20 % людей, перенёсших коронавирусную инфекцию, страдают от долгосрочных симптомов, длящихся до 12 недель и в ряде случаев дольше) представляет собой глобальную угрозу для человека. Цель статьи - разобраться в механизмах развития этих симптомов, чтобы разработать эффективные профилактические и терапевтические рекомендации по предотвращению развития постковидного синдрома и его лечению.

## The new coronavirus infection, post-COVID syndrome (long COVID): epidemiology, pathophysiology, therapeutic options

K.R. Shinagareeva <sup>1</sup>, Y.I. Ashikhmin <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Republican Scientific and Practical Center for Infection Control at the National Institute public health, Bishkek, Kyrgyz Republic

<sup>2</sup> Center for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

### ARTICLE INFO

#### Key words:

COVID-19  
Long COVID-19  
Infection  
Post-COVID syndrome  
Chronic fatigue syndrome

### ABSTRACT

The pandemic caused by COVID-19 has affected many areas of our lives, and we are still analyzing and systematizing its consequences. Post-COVID syndrome is a global threat to humans. Our task is to understand the mechanisms of development of these symptoms in order to develop effective preventive and therapeutic recommendations for preventing the development of post-COVID syndrome.

### Введение

В настоящее время признано, что SARS-COV-2 ответственен не только за заболевание легких, но и за повреждение различных органов [1]. После первоначальной острой инфекции, как и во многих других вирусных заболеваниях, было описано множество длительно персистирующих симптомов. В соответствии с определениями, используемыми в руководстве NICE, которое включает острую и хроническую стадии заболевания, симптомы перечислены ниже.

Острый COVID-19: наличие признаков и симптомов COVID-19 от начала заболевания до 4 недель. Продолжающийся симптоматический COVID-19: признаки и симптомы COVID-19 между 4 и 12 неделями.

Пост-COVID-19 (продленный COVID-19, постковидный синдром): признаки и симптомы, длящиеся более 12 недель и не объяснимые альтернативным диагнозом. При диагностике затяжного COVID-19 учитываются следующие критерии: симптомы пациента, которые начались в остром периоде, сохраняются, ухудшаются, рецидивируют или развиваются новые симптомы; ухудшение, потеря качества жизни и функционального статуса происходят по сравне-

нию с пре-COVID-19 и наличием постоянных или прогрессирующих рентгенологических признаков патологии легких [2].

Однако существует много запутанных ситуаций, которые затрудняют определение пост-COVID-19. Нелегко определить временную шкалу для острых и хронических симптомов. Также трудно провести различие между пост-COVID-19 и ранее известными осложнениями после интенсивной терапии (недоедание, малоподвижность, беспокойство и т.д.), последствиями острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), нарушения, обусловленные механической вентиляцией (баротравма, фиброз, пневмоторакс и т.д.) и последствиями интубации (травма трахеи, отек, стеноз, и т.д.). Чтобы провести различие между предшествующими сопутствующими заболеваниями и последствиями COVID-19, необходимо знать базовый статус пациента до COVID-19. Важно различать, вызван ли клинический исход осложнениями после COVID-19 или после вирусной инфекции (гиперчувствительность бронхов, конституциональные проблемы и т.д.), или это вторичная инфекция (устойчивые бактериальные, грибковые инфекции и т.д.). Важно отметить, что проблемы могут возникнуть на фоне терапии коронавирусной инфекции, например после применения кортикосте-

роидов (мышечная слабость, диабет сахарный диабет (СД), остеопороз, инфекции, подавление функции надпочечников и т.д.), постиммуносупрессивные эффекты, посттравматический синдром (тревога, паника и т.д.), посттромботический синдром (инфаркт миокарда (ИМ), инсульт), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и т.д.) и следует также учитывать постишемические (инфаркт, функциональные ограничения и т.д.) состояния. [3]

При постковидном синдроме стойкие симптомы и потенциальные последствия развиваются более чем через двенадцать недель после начала заболевания, основными признаками которых являются одышка, когнитивные нарушения, усталость, беспокойство, депрессия и другие симптомы [1]. Часто упоминаемый “мозговой туман” характеризуется трудностями с концентрацией внимания, памятью и исполнительными функциями [4].

Исследования выявляют несколько, а точнее три кластера симптомов:

- первый кластер включает в себя миалгию и утомляемость
- второй включает в себя плохое настроение, тревожность и нарушение сна
- и третий объединяет ухудшение памяти, дефицит внимания и когнитивные нарушения. [5]

Постковидный синдром чаще встречается у пациентов с депрессией, но может возникнуть после ряда вирусных инфекций, например EBV, HSV и HTLV [6].

Недавние исследования, в которых анализировались выздоровевшие пациенты с COVID-19, демонстрируют широкий спектр стойких и системных симптомов, что привело к появлению новых терминов: “постковидный синдром”, “длительный COVID ID” и “хронический COVID-19” [7]. Это новое заболевание привело к пониманию того, что отсутствие SARS-CoV-2 после COVID-19 не обязательно означает полное выздоровление [8].

Последующие исследования пациентов с COVID-19 показывают, что 50-80% выздоровевших пациентов с симптомами COVID-19 сообщают о неспецифических симптомах, чаще всего усталости, головной боли, одышке, аносмии и ухудшении памяти [9]. Итальянское исследование, в ходе которого обследовались пациенты в среднем через 60 дней после появления первых симптомов COVID-19, показало, что только 12,6% пациентов полностью выздоровели; у 55% было три или более симптомов, а ухудшение качества жизни наблюдалось у 44% пациентов [10]. Интересно, что в систематическом обзоре и мета-анализе сообщалось о более чем 50 возможных долгосрочных последствиях заражения SAR-CoV-2 [11]. Хроническая фаза COVID-19 также представлена в объективных результатах. Например, исследование, проведенное в Германии, показало, что 78% недавно выздоровевших пациентов с симптомами COVID-19

имели по крайней мере один хронический симптом; наиболее распространенной аномалией был инфаркт миокарда или воспаление (60%) [12].

Постковидный синдром COVID-19 и продленный COVID-19, несомненно, представляет глобальную угрозу для человечества. Лучшее понимание механизмов, предрасполагающих факторов и эволюции (через 6 месяцев) этих симптомов потребует широкого международного сотрудничества, чтобы предложить эффективные профилактические и лечебные подходы. Европейская респираторная сеть для обмена данными о COVID-19 (END-COVID), инициированная Европейским респираторным обществом для объединения различных национальных инициатив в Европе, изучающих долгосрочные последствия COVID-19, представляет собой уникальную возможность ответить на нерешенные вопросы [13].

#### **Эпидемиология**

В настоящее время появились первые сообщения о постострых инфекционных последствиях COVID-19, а в исследованиях, проведенных в Соединенных Штатах, Европе и Китае, сообщается о случаях госпитализированных пациентов переживших острый COVID-19. В обсервационном когортном исследовании, проведенном в 38 больницах Мичигана, США, были оценены результаты лечения 1250 пациентов, выписанных живыми через 60 дней, с использованием сбора медицинских записей и телефонных опросов (в настоящем документе именуемых американским исследованием после острого COVID-19) [14]. За период исследования 6,7% пациентов умерли, в то время как 15,1% пациентов потребовалась повторная госпитализация. Из 488 пациентов, прошедших телефонный опрос в рамках этого исследования, 32,6% пациентов сообщили о стойких симптомах, в том числе 18,9% - о новых или ухудшившихся симптомах. Чаще всего сообщалось об одышке при подъеме по лестнице (22,9%), в то время как другие симптомы включали кашель (15,4%) и постоянную потерю вкуса и / или запаха (13,1%) [15].

В проспективном когортном исследовании, проведенном в Ухане, Китай, долгосрочные последствия острого COVID-19 были оценены путем всестороннего очного обследования 1733 пациентов через 6 месяцев после появления симптомов (в настоящем документе именуемого китайским исследованием после острого COVID-19) [16]. В исследовании использовались опросные листы, физикальный осмотр, тест 6-минутной ходьбы и анализы крови, а в отдельных случаях - исследования функции легких, компьютерную томографию грудной клетки с высоким разрешением и ультразвуковое исследование для оценки постострого повреждения различных органов, обусловленного COVID-19. Большинство пациентов (76%) сообщили по крайней мере об одном симптоме. Как и в других исследованиях, усталость / мышечная слабость были наиболее распространены

ным симптомом (63%), за которым следовали трудности со сном (26%) и тревога / депрессия (23%).

Эти исследования предоставляют ранние данные, которые помогут выявить людей с высоким риском развития постострого COVID-19. Тяжесть заболевания во время острого COVID-19 (обусловленная, например, поступлением в отделение интенсивной терапии (ОИТ) и / или необходимостью неинвазивной и / или инвазивной искусственной вентиляции легких) в значительной степени связана с наличием или сохранением симптомов (таких как одышка, усталость / мышечная слабость и пост-травматическое стрессовое расстройство), снижение показателей качества жизни, связанных со здоровьем, нарушения функции легких и рентгенологические нарушения в условиях продленного COVID-19 [15-17].

Кроме того, Halpin et al. [17] сообщили о дополнительных ассоциациях между ранее существовавшими респираторными заболеваниями, более высоким индексом массы тела, пожилым возрастом и отношением к определенным этносам (африканцы, азиаты и этнические меньшинства) и одышкой, отмечавшейся через 4-8 недель после инфицирования COVID-19. Исследование Китая после острого COVID-19 также выявило половые различия: женщины чаще испытывают усталость и тревогу / депрессию через 6 месяцев наблюдения [15], как и те, кто пережил атипичную пневмонию [16]. В то время как другие сопутствующие заболевания, такие как диабет, ожирение, хронические сердечно-сосудистые заболевания или заболевания почек, рак и трансплантация органов, являются общепризнанными детерминантами повышенной тяжести и смертности, связанных с острым COVID-19 [17, 18], их связь с исходами после острого COVID-19 у тех, кто выздоровел, остается неясной. [15]

В настоящее время COVID-19 распространился на 643 миллиона человек по всему миру по состоянию на 16 ноября 2022 года [19]. Если предположить, что по самым скромным подсчетам 30% выживших испытывают стойкие симптомы, то долгосрочные последствия COVID-19 могут затронуть более 66 000 000 человек. На сегодняшний день нет протокола диагностики и терапии постковидного синдрома, но самым эффективным методом для снижения последствий коронавирусной инфекции служит вакцинация.

#### **Патофизиология**

Преобладающие патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают следующие:

- прямая вирусная токсичность; повреждение эндотелия и сосудов малого диаметра;
- нарушение регуляции иммунной системы и возникновение воспалительного состояния;
- гиперкоагуляция с последующим тромбозом и нарушение работы пути, в котором участвует ангиотензин-превращающий фермент типа 2 (ACE2) [20].

Схожесть последствий послеострого COVID-19 с последствиями SARS и MERS может быть объяснено филогенетическим сходством между ответственными патогенными коронавирусами. Совпадение геномных последовательностей SARS-CoV-2 составляет 79% с SARS-CoV-1 и 50% с MERS-CoV [21, 22]. Более того, SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2 имеют один и тот же рецептор для проникновения в клетки хозяина: рецептор ACE2. Однако существуют заметные различия, такие как более высокое сходство SARS-CoV-2 к ACE2 по сравнению с SARS-CoV-1, что, вероятно, связано с различиями в рецепторсвязывающем домене spike-белка, который опосредует контакт с ACE2. В отличие от других структурных генов, последовательность ген spike-белка расходится в SARS-CoV-2, имея только 73% аминокислотного сходства с SARS-CoV-1 в рецепторсвязывающем домене spike-белка [23]. Более того, дополнительный сайт расщепления S1-S2 в SARS-CoV-2 обеспечивает более эффективное расщепление протеазами хозяина и способствует более эффективному связыванию [23, 24]. Эти механизмы, вероятно, способствовали более эффективной и широко распространенной передаче SARS-CoV-2 [11].

Потенциальные механизмы, обуславливающие патофизиологические реакции при послеостром COVID-19, включают:

- (1) специфические для вируса патофизиологические изменения;
- (2) иммунологические aberrации и воспалительные повреждения в ответ на острую инфекцию; и
- (3) ожидаемые последствия тяжелого течения заболевания. Патофизиология постковидного синдрома является многофакторной. Она включает микрососудистую дисфункцию и прямое повреждение сосудов, ограничение подвижности, прямую нейротоксичность и метаболические изменения во время острого заболевания [25-29]. Кроме того, подобно предыдущим исследованиям выживших после тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС), у 25-30% из которых были вторичные инфекции [30, 31], выжившие после острого COVID-19 могут подвергаться повышенному риску заражения бактериями, грибковыми (аспергиллез легких) или другими патогенами [32-34]. Однако эти вторичные инфекции не объясняют стойких и длительных последствий послеострого COVID-19 [15].

#### **Периоды и характеристики после коронавирусной инфекции**

COVID-19: клиническое течение и классификация Сиддики Х.К. предложили 3-ступенчатую систему классификации симптоматического заболевания COVID-19, включая возрастающую тяжесть, соответствующую различным клиническим проявлениям, реакции на лечение и клиническое течение [35]. Соответственно, первая стадия (легкая / ранняя инфекция) характеризуется легкими неспе-

цифическими симптомами, такими как лихорадка, недомогание и сухой кашель после заражения и прохождения инкубационного периода. Размножение вируса в основном сосредоточено в органах дыхательной системы. Для предотвращения прогрессирования, уменьшения передачи инфекции и ускорения выздоровления может быть проведено лечение некоторыми противовирусными препаратами (см. ниже). Большинство пациентов выздоравливают на этой стадии [35]. Вторая стадия (умеренная / стадия поражения легких: стадия IIa без гипоксии, стадия IIb с гипоксией) характеризуется вирусной пневмонией. Вирус продолжает размножаться в различных тканях, в первую очередь, в легочной. Наблюдаются такие симптомы, как: кашель, повышение температуры, гипоксия, рентгенологические – инфильтраты в легких, лабораторно – лимфопения и повышенные маркеры острого воспаления. Большинство пациентов на этой стадии нуждаются в госпитализации и лечении. Противовирусные препараты, которые сегодня используются с целью лечения COVID-19:

- комбинация пероральных ингибиторов протеазы «нирматрелвир + ритонавир» является предпочтительным вариантом для специфической терапии COVID-19 амбулаторных пациентов с риском прогрессирования заболевания. Такая терапия существенно снижает риск госпитализации и смертности у амбулаторных пациентов с COVID-19 легкой и средней степени тяжести (т. е. без гипоксии);

- при отсутствии первого варианта, применяются препараты бектеловимаб (рекомбинантное человеческое моноклональное антитело), ремдесивир (аденозинное нуклеотидное пролекарство), реконвалесцентная плазма или молнупиравир (пролекарство на основе синтетического нуклеозидного производного N4-гидроксицитидина).[19]

При отсутствии гипоксии (стадия IIa) следует избегать применения кортикостероидов. При развитии гипоксии (стадия IIb) назначается кортикостероидная и кислородная терапия [35]. Внелегочное системное гипервоспаление наблюдается на третьей стадии (стадия тяжелого / системного гипервоспаления) у небольшого числа пациентов. Могут развиваться шок, вазоплегия, дыхательная недостаточность, сердечно-легочный коллапс. Могут возникнуть системные поражения, такие как миокардит. На этом этапе иммуномодулирующие методы лечения (сочетание нирматрелвира/ритонавира, молнупиравира) внутривенный иммуноглобулин используются для подавления системного воспаления и предотвращения полиорганной недостаточности, которая может развиться впоследствии [35].

Симптомы у пациентов проявляются через 2-14 дней после заражения (в среднем: 5-й день). Обычно состояние улучшается через 7-10 дней или начинает ухудшаться через 7 дней после появления симптомов, часто на 9-10-й день. Может потребоваться гос-

питализация в отделение интенсивной терапии (ОИТ), в случае прогрессирования заболевания смерть обычно наступает через 14-28 дней после появления симптомов. В тяжелых случаях с симптомами симптомы могут сохраняться до 6 месяцев после выздоровления. Необратимые последствия и легочный фиброз могут развиваться у пациентов, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, у которых развился острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС). Неблагоприятные прогностические факторы, о которых сообщалось у пациентов, следующие: пожилой возраст, сопутствующие заболевания, курение, ожирение, генетическая предрасположенность, беременность, чрезмерное увеличение маркеров воспаления, лимфопения и устойчивая к лечению гипоксемия [36-41].

#### **Возможности терапии и вакцинации**

Пациенты с постковидным синдромом обычно имеют клиническую картину, сходную с синдромом хронической усталости (СХУ), которая выражается в таких симптомах, как: выраженная утомляемость, нарушение сна, когнитивные нарушения, различные проявления вегетативной дисфункции, усиливающиеся при физических нагрузках. Так же известно, что СХУ ослабляет иммунную систему [44].

Современные исследования показывают, что иммуносупрессия (моноклональные антитела и циклофосфамид) может принести пользу пациентам, страдающим СХУ [47]. Такие иммуносупрессивные терапевтические варианты могут способствовать истощению пула В-клеток, тем самым уменьшая функционально активные аутоантитела, связанные с вегетативной дисфункцией. Положительный эффект также был продемонстрирован при использовании иммуносорбции, связывающей анти-β2-адренергические рецепторы [47]. Следует подчеркнуть, что такое лечение может уменьшить количество других антител, обладающих патогенными свойствами. Из-за возможного вовлечения аутоантител против вегетативной нервной системы в постковидный синдром, аналогичные иммуносупрессивные варианты у этих пациентов могут быть эффективными; поэтому их следует исследовать. Многие исследования показали, что большинство людей, инфицированных SARS-CoV-2, протекают бессимптомно или испытывают лишь легкие симптомы [47]. Хотя частота постковидного синдрома у таких людей все еще остается неопределенной, она, по-видимому, намного ниже по сравнению с пациентами, у которых были симптомы в острой фазе COVID-19 [48]. Предотвращение COVID-19 с помощью вакцинации против SARS-CoV-2 может заметно помочь в формировании долгосрочных симптомов COVID-19, снизить распространенность постковидного синдрома и помочь преодолеть пандемию. Тем не менее, даже при продолжающихся программах массовой вакцинации пандемия COVID-19 оставит свой след. [49].

### Профилактика и лечение постковидного синдрома

На проявление постковидного синдрома значительно влияет течение острой фазы COVID-19 – чем тяжелее протекает инфекция в острой фазе, тем выше риск развития постковидного синдрома. Исходя из этого, одна из главных профилактических мер по предотвращению развития постковидного синдрома является вакцинация, которая предотвращает развитие COVID-19, а так же своевременное и адекватное лечение COVID-19 в острой фазе.

В числе мер, которые могут минимизировать риск развития постковидного синдрома можно обозначить следующие:

- сокращение продолжительности пребывания в отделении интенсивной терапии;
- отказ от инвазивной искусственной вентиляции легких, если это возможно, ведение пациентов с низким давлением в дыхательных путях;
- надлежащее лечение сопутствующих заболеваний и профилактика бактериальных суперинфекций.

Варианты лечения могут быть перечислены следующим образом на основе имеющихся фактических данных [50]. Противовирусные препараты: известна тесная взаимосвязь между развитием фиброза легких и высокой вирусной нагрузкой, и в некоторых исследованиях была показана эффективность раннего противовирусного лечения (ремдесивир, фавипиравир) для снижения вирусной нагрузки [50]. Необходимость применения эффективных противовирусных препаратов в борьбе с пандемией неоспорима.

Тем не менее, нет достаточных доказательств для длительного применения лекарственных препаратов в профилактике постковидного синдрома. Существуют исследования, предполагающие, что прием преднизолона в дозе 20-30 мг/сут следует начинать при наличии диффузных поражений по типу матового стекла для профилактики фиброза легких и следует продолжать до улучшения по данным лучевых методов исследования [50]. При поражении легких так же применяют антифибротические средства, и состояние пациента при этом следует контролировать в течение 3 месяцев в период после COVID-19, и следует иметь в виду, что может быть вероятность регресса. Другими словами, нет необходимости спешить с антифибротическим лечением. Если фиброз все еще сохраняется в конце 12-й недели, есть основание для использования этих средств при лечении постковидного синдрома, хотя данных недостаточно пока. Пирфенидон или нинтеданиб следует применять не менее 1-3 месяцев для четкого проявления противофибротического действия. В дополнение к клиническим данным, реакция на антифибротические препараты должна быть объективно оценена с помощью компьютерной томографии высокого разрешения, функциональных тестов легких и

тест 6-минутной ходьбы [52]. Также изучается одновременное применение стероидов и антифибротических препаратов, и долгосрочные результаты пока неизвестны.

Легочная реабилитация (ЛР): ЛР - это критически важный подход к лечению, который также может быть применен в домашних условиях. Поскольку постковидный синдром также может вызывать гипоксемию, длительное использование кислорода и ЛР в домашних условиях может помочь в выздоровлении [42]. Другие поддерживающие методы лечения: антикоагулянты, психотерапевтическая поддержка, поддержка со стороны семьи, вакцинация от пневмококка и гриппа необходимы до тех пор, пока пациент не станет полностью мобильным, за исключением отдельных случаев когда пациенту требуется трансплантация легких. [42]. [3]

Физическая реабилитация, как в больнице, так и во время амбулаторной реабилитации, рекомендуется для улучшения физических функций и качества жизни пациентов с тяжелой формой COVID-19, у которых развивается острая дыхательная недостаточность [53, 54]. В последнее время особое внимание стало уделяться потребностям в реабилитации пациентов с легкими проявлениями COVID-19 и выздоравливающих после них, которым не потребуются кислородотерапия или госпитализация. Из-за предполагаемого повышенного риска неврологических, сердечных, когнитивных и эмоциональных нарушений здоровья при COVID-19 пациент должен пройти комплексное физиотерапевтическое обследование, основанное на предыдущих рекомендациях для выздоравливающих в отделении интенсивной терапии [55], а также руководящих принципах по оценке основных результатов COVID-19 Американской ассоциации физиотерапии [56], [57].

Реабилитация при постковидном синдроме включает в себя следующие меры:

- Лечение астении – система 4P: Planning (планирование), Pacing (ритм), Prioritizing (приоритезация), Positioning (правильная позиция), здоровое питание, гидратация;
- Техники релаксации и медитации;
- Дыхательная гимнастика (контролируемое дыхание, метрономизированное дыхание, «дыхание йог», дыхание по Стрельниковой);
- При одышке более 3 баллов по шкале Борга и сатурации менее 92 % может требоваться кислород;
- Кардиореабилитация (очень осторожно – усиление слабости при форсировании нагрузки, возврат к предыдущему уровню при плохой переносимости);
- Нейрореабилитация;
- Психологическая/психотерапевтическая помощь;
- Тренировка обоняния;
- Реабилитация с использованием телемедицинских технологий.

**Рекомендуемые физические упражнения для реабилитации, рекомендации для пациентов**

• Дыхательные упражнения с поджатыми губами:

Сидя прямо или слегка полулежа, расслабьте мышцы шеи и плеч. С закрытым ртом вдыхайте через нос в течение 2 секунд, как будто нюхая цветок. Медленно выдохните (по возможности в течение 4 секунд) через сжатые губы, как будто задувая свечи на день рождения. Повторяйте циклы вдоха и выдоха в течение 2 минут несколько раз в день и по мере необходимости.

• Упражнения на глубокое дыхание:

Откиньтесь на кровать или на диван, подложив под голову и колени подушку. Если лежать невозможно, это можно сделать, сидя прямо. Положите одну руку на живот, другую руку на грудь. Медленно вдохните через нос; пусть ваши легкие наполнятся воздухом, позволив животу подняться. (Рука на животе должна двигаться больше, чем рука на груди.) Выдохните через нос, и на выдохе почувствуйте, как ваш живот опускается. Повторяйте циклы вдоха и выдоха от 2 до 5 минут несколько раз в день и по мере необходимости. [62]

Физическая активность (тренировки 2-3 раза в неделю, около 6 недель, сначала 60 % от макс ЧСС)

• Фаза 1: подготовка к возврату к физактивности.

Дыхательная гимнастика, ходьба. Начать с 5 минут, добавлять по 1-2 мин. Уровень нагрузки: легко

• Фаза 2: Активность низкой интенсивности (легкая йога, легкая ходьба). Нарастивание нагрузок на 10-15 мин в день. Уровень нагрузки: от «легко» до «трудновато»

• Фаза 3: Аэробные и силовые тренировки низкой интенсивности. Уровень нагрузки: от «трудновато» до «трудно»

• Фаза 4: силовые и аэробные тренировки средней интенсивности. Дни тренировки:отдыха 2:1 Уровень нагрузки: от «трудно» до «немного тяжело»

• Фаза 5: восстановление физической активности на уровне до болезни, возвращение к привычному комплексу упражнений. [62]

**Дополнительные рекомендации для терапии постковидного синдрома COVID-19 по симптомам:**

• При астении нет средств с доказанной эффективностью, кроме реабилитации. Витамин Д можно использовать при его дефиците ;

• При одышке с нарушением функции внешнего дыхания рекомендуются бронходилататоры, в ряде случаев – глюкокортикостероиды (преднизолон 40 мг/день в течение одной недели, 30 мг/день в течение одной недели, 20 мг/день в течение двух недель, 10 мг/день в течение двух недель) по сравнению с низкой дозой (преднизолон 10 мг/день в течение шести недель);

• При кашле рекомендуются противокашлевые препараты, а так же отказ от курения;

• При ортостатической гипотензии рекомендуется использовать компрессионный трикотаж, увеличение количества жидкости, в ряде случаев – ивабради (использование не по прямому назначению);

• При тромбоэмболии и тромбозах применяются стандартные схемы лечения (обычно антикоагулянтны назначаются на 6 мес);

• При возникновении алопеции рекомендуются препараты цинка;

• При различных болях в грудной клетке – нестероидные противовоспалительные препараты;

• При тахикардии рекомендуются бета-блокаторы, ивабрадин;

• В отсутствии других показаний к применению антикоагулянты отменяются после госпитализации;

• При нарушении обоняния – местные глюкокортикостероиды, цитрат натрия, витамин А. [62]

Хотя не так много лекарств (комбинация нирматрелвир + ритонавир, молнупиравир), которые, как было обнаружено, сводили бы к минимуму симптомы затяжного COVID-19, пациенты нуждаются в лекарствах для лечения многочисленных симптомов. Общеизвестно, что одной из полезных стратегий является изучение способности существующих одобренных лекарств лечить пациентов с заболеванием COVID-19 и его осложнениями, такими как продленный COVID-19 [58, 59]. Однако этот подход требует тщательного анализа патофизиологии заболевания, кривой "доза-ответ" у людей для принятия конкретного решения и клинического понимания группы пациентов, подлежащих лечению. Поскольку при продленном COVID-19 было выявлено хроническое воспаление, вызванное повышенным уровнем воспалительных цитокинов, можно было бы рассмотреть вопрос о применении противовоспалительных препаратов, в том числе биологической терапии. Однако активность цитокинов может быть причиной или следствием проблемы, и, следовательно, необходимо тщательно изучить вопрос о терапевтической стратегии; мир разработки лекарств изобилует неудачными примерами лекарств, которые использовались для лечения единственного маркера, отмеченного в популяции больных [60]. [61]

Клинические проявления затяжного COVID и его распространенность во всех возрастных группах, которые первоначально, по-видимому, выздоровели от острой инфекции SARS-CoV-2. Однако последствия для общества, экономики и здравоохранения еще предстоит осознать. Существует также актуальный вопрос по поводу того, что у пожилых людей о симптомах затяжного COVID мало сведений, и можно предположить, что это связано с сопутствующими заболеваниями, связанными с возрастом. Теперь, когда инфекция SARS-CoV-2 и ее разновидности являются эндемичными, а программы вакцинации могут быть не совсем эффективными, ожидается, что диагностика и лечение длительного COVID ста

нут глобальным приоритетом общественного здравоохранения.

### Заклучение

Безусловно постковидный синдром является глобальной проблемой и представляет угрозу здоровью человека, и соответственно затрагивает все сферы жизни.

Несмотря на многообещающие исследования, постковидный синдром по-прежнему остается проблемой, требующей дальнейшего изучения наряду с его лечением.

**Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.**

**Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.**

### Литература / References

- Ramakrishnan, R.K., Kashour, T., Hamid, Q., Halwani, R., Tleyjeh, I.M., 2021. Unraveling the mystery surrounding post-acute sequelae of COVID-19. *Front. Immunol.* 12, 686–699. doi: 10.3389/fimm.2021.686029.
- Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2021;20: 1–9. doi: 10.1007/s12016-021-08848-3
- Zeng QL, Li GM, Ji F, Ma SH, Zhang GF et al. Clinical course and treatment efficacy of COVID-19 near Hubei Province, China: A multicentre, retrospective study. *Transboundary and Emerging Diseases* 2020; 67(6): 2971–2982. doi:10.1111/tbed.13674
- Carfi, A., Bernabei, R., Landi, F., 2020. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 324, 603–605.
- Sykes, D.L., Holdsworth, L., Jawad, N. et al. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It?. *Lung* 199, 113–119 (2021). <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>
- Burrell, C.J., Howard, C.R., Murphy, F.A., Burrell, C.J., Howard, C.R., Murphy, F.A., 2017. Chapter 39-Viral syndromes. *Fenner and White's Medical Virology*, 5th Ed. Academic Press, London, pp. 537–556.
- Dotan A, Muller S, Kanduc D, David P, Halpert G, Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity. *Autoimmun Rev.* Apr 2021;20(4).
- Alwan NA. A negative COVID-19 test does not mean recovery. *Nature* 2020 Aug 11;584(7820):170–170.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F for the Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020 Aug 11;324(6):603–5.
- Mahmud R, Rahman MM, Rassel MA, Monayem FB, Sayed SKJB, Islam MS, et al. Post-COVID-19 syndrome among symptomatic COVID-19 patients: A prospective cohort study in a tertiary care center of Bangladesh. *PLOS ONE* 2021 Apr 8;16(4).
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2021 Aug 9;11(1):16144.
- Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, Fahim M, Arendt C, Hoffmann J, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020 Nov 1;5(11):1265–73.
- European Respiratory Society. END-COVID – European Respiratory Network for Data-Sharing in COVID19. Date last accessed: 05 Apr 2021. [www.ersnet.org/science-and-research/clinical-research-collaboration-application-programme/end-covid-european-respiratory-network-for-data-sharing-in-covid19/](http://www.ersnet.org/science-and-research/clinical-research-collaboration-application-programme/end-covid-european-respiratory-network-for-data-sharing-in-covid19/).
- Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korga onkar J, Majeed A et al. Returning to physical activity after covid-19. *BMJ* 2021; 372 :m4721 doi:10.1136/bmj.m4721
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, Mc Groder C, Stevens JS, Cook JR Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021 Apr;27(4):601–615. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33753937; PMCID: PMC8893149.
- Huang C et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232 (2021). [PubMed: 33428867]
- Huang C et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 397, 220–232 (2021). [PubMed: 33428867]
- Arnold DT et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax* 10.1136/thoraxjnl-2020-216086 (2020)
- Shah W, Hillman T, Playford E D, Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ* 2021; 372 :n136 doi:10.1136/bmj.n136
- Halpin SJ et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol* 93, 1013–1022 (2021). [PubMed: 32729939]
- Lee AM et al. Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can. J. Psychiatry* 52, 233–240 (2007). [PubMed: 17500304]
- Gupta A et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med* 26, 1017–1032 (2020). [PubMed: 32651579]
- Williamson EJ et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature* 584, 430–436 (2020). [PubMed: 32640463]
- Lechner-Scott J, Levy M, Hawkes C, Yeh A, Giovannoni G. Long COVID or post COVID-19 syndrome. *Mult Scler Relat Disord.* 2021 Oct;55:103268. doi:10.1016/j.msard.2021.103268. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34601388; PMCID: PMC8447548.
- Gupta A et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med* 26, 1017–1032 (2020). [PubMed: 32651579]
- Lu R et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet* 395, 565–574 (2020). [PubMed: 32007145]
- Hu B, Guo H, Zhou P & Shi Z-L Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol* 19, 141–154 (2021). [PubMed: 33024307]
- Shang J et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 581, 221–224 (2020). [PubMed: 3225175]



29. Wrobel AG et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol* 27, 763–767 (2020). [PubMed: 32647346]
30. Needham DM et al. Physical and cognitive performance of patients with acute lung injury 1 year after initial trophic versus full enteral feeding. EDEN trial follow-up. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 188, 567–576 (2013). [PubMed: 23805899]
31. Pandharipande PP et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med* 369, 1306–1316 (2013). [PubMed: 24088092]
32. Inoue S et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg* 6, 233–246 (2019). [PubMed: 31304024]
33. Kress JP & Hall JB ICU-acquired weakness and recovery from critical illness. *N. Engl. J. Med* 370, 1626–1635 (2014). [PubMed: 24758618]
34. 36 Hosey MM & Needham DM Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat. Rev. Dis. Prim* 6, 60 (2020). [PubMed:32669623]
35. Zahariadis G et al. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by ruling in another diagnosis: variable incidence of atypical bacteria coinfection based on diagnostic assays. *Can. Respir. J* 13, 17–22 (2006). [PubMed: 16470249]
36. Zheng Z, Chen R & Li Y The clinical characteristics of secondary infections of lower respiratory tract in severe acute respiratory syndrome. *Chin. J. Respir. Crit. Care Med* 2, 270–274 (2003).
37. Huang C et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 395, 497–506 (2020). [PubMed: 31986264]
38. Lescure FX et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect. Dis* 20, 697–706 (2020). [PubMed: 32224310]
39. Zhou F et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 395, 1054–1062 (2020). [PubMed: 32171076]
40. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *The Journal of Heart and Lung Transplantation* 2020; 39(5): 405-407. doi: 10.1016/j.healun.2020.03.012]
41. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
42. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y 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
43. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *The European Respiratory Journal* 2020; 55(5): 2001009. doi: 10.1183/13993003.01009-2020
44. Sokolowska M, Lukasik ZM, Agache I, Akdis CA, Akdis D et al. Immunology of COVID-19: Mechanisms, clinical outcome, diagnostics, and perspectives—A report of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 2020; 75(10): 2445-2476. doi: 10.1111/all.14462
45. Esendağlı D, Yılmaz A, Akçay Ş, Özlü T. Post-COVID syndrome: pulmonary complications. *Türk J Med Sci.* 2021 Dec 17; 51(SI-1): 3359-3371. doi: 10.3906/sag-2106-238. PMID: 34284532; PMCID: PMC8771021
46. Rasa et al., 2018 Oct 1, Loebel et al., 2016 Feb 1, Rodriguez-Pinto et al., 2014 Oct
47. Pieter Cohen, MD, Kelly Gebo, MD, MPH 14.11.2022 COVID-19: Management of adults with acute illness in the outpatient setting – UpToDate
48. Dotan A, Shoenfeld Y. Post-COVID syndrome: the aftermath of SARS-CoV-2. *Int J Infect Dis.* 2022 Jan; 114: 233-235. doi: 10.1016/j.ijid.2021.11.020. Epub 2021 Nov 14. PMID: 34785367; PMCID: PMC8590600.
49. Türктаş H, Oğuzülgen K. Covid-19 sonrası akciğer sekelleri: uzun dönem takip ve tedavi. *Tuberkülöz ve Toraks* 2020; 68(4): 419-429.]
50. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223): 497-506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
51. Chaudhary S, Natt B, Bime C, Knox KS, Glassberg MK. Antifibrotics in COVID-19 Lung Disease: Let Us Stay Focused. *Frontiers in Medicine (Lausanne)* 2020; 7: 539. doi: 10.3389/fmed.2020.00539
52. Simpson R, Robinson L. Rehabilitation following critical illness in people with COVID-19 infection. *American journal of physical medicine & rehabilitation.* 2020
53. Falvey JR, Ferrante LE. Flattening the disability curve: Rehabilitation and recovery after COVID-19 infection. *Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care*
54. Needham DM, Sepulveda KA, Dinglas VD, et al. Core Outcome Measures for Clinical Research in Acute Respiratory Failure Survivors. An International Modified Delphi Consensus Study. *American journal of respiratory and critical care medicine.* 2017; 196(9): 1122-1130.
55. Martin R, Botkin R, Campbell A, et al. COVID-19 Core Outcome Measures, APTA Academies and Sections Consensus Statement. COVID-19 Practice Resources Web site. <https://www.apta.org/your-practice/outcomesmeasurement/covid-19-core-outcome-measures>. Published 2020. Updated 10/21/2020. Accessed 10/22/2020
56. Mayer KP, Steele AK, Soper MK, Branton JD, Lusby ML, Kalema AG, Dupont-Versteegden EE, Montgomery-Yates A A. Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report. *Phys Ther.* 2021 Jun 1; 101(6): pzab098. doi: 10.1093/ptj/pzab098. PMID: 33735380; PMCID: PMC7989151.
57. Head R, Lumbers ER, Jarrott B, et al. Systems analysis shows that thermodynamic, physiological and pharmacological fundamentals drive COVID-19 and response to treatment. *Pharmacol Res Perspect.* 2022; in press.
58. Martin JH, Head R. Obesity and COVID-19: renin-angiotensin as a mediator of morbidity and mortality. *Br J Nutr.* 2021; 3: 1-6.
59. Anker SD, Coats AJS. How to RECOVER from RENAISSANCE? The significance of the results of RECOVER, RENAISSANCE, RENEWAL and ATTACH. *Int J Cardiol.* 2002; 86(2-3): 123-130
60. Jarrott B, Head R, Pringle KG, Lumbers ER, Martin JH. "LONG COVID"—A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect.* 2022 Feb; 10(1): e00911. doi: 10.1002/prp2.911. PMID: 35029046; PMCID: PMC8929332.
61. Chopra V, Flanders SA & O'Malley M Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.* 2020. 173: 561-566.
62. Salman D, Vishnubala D, Le Feuvre P, Beaney T, Korgaonkar J, Majeed A et al. Returning to physical activity after covid-19 *BMJ* 2021; 372: m4721 doi: 10.1136/bmj.m4721 <https://www.worldometers.info/coronavirus/>

---

**Авторы:**

**Шинагареева Карина Ринатовна**, научный сотрудник Республиканского научно-практического центра инфекционного контроля при Национальном институте общественного здоровья Министерства здравоохранения, Бишкек, Кыргызская Республика  
ORCID:<https://orcid.org/0009-0009-1799-3655>

**Ашихмин Ярослав Игоревич**, кандидат медицинских наук, кардиолог, сотрудник Центра экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения России, Москва, Российская Федерация  
ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-1243-5701>

Поступила в редакцию 12.12.2023  
Принята к печати 30.01.2024

---

**Authors:**

**Shinagareeva Karina Rinatovna**, researcher at the Republican Scientific and Practical Center for Infection Control at the National Institute of Public Health of the Ministry of Health, Bishkek, Kyrgyz Republic  
ORCID:<https://orcid.org/0009-0009-1799-3655>

**Ashikhmin Yaroslav Igorevich**, Candidate of Medical Sciences, Cardiologist, Employee of the Center for Expertise and Quality Control of Medical Care of the Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation  
ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-1243-5701>

Received 12.12.2023  
Accepted 30.01.2024