

Т.О. Проскура

ДУ «Інститут геронтології  
ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН  
України», м. КиївОГЛЯД СТІЙКОГО  
ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ

**Резюме.** В оглядовій статті досліджуються основні механізми та можливі прояви стійкого пост-COVID-синдрому. Представлено структуру стратегій діагностики та лікування пацієнтів із підозрою або підтвердженням стійкого пост-COVID-синдрому. Стійкий пост-COVID-синдром, який також називають тривалим COVID, є патологічним явищем, яке включає стійкі фізичні, медичні та когнітивні наслідки після COVID-19, у тому числі стійку імуносупресію, а також фіброз легенів, серця та судин. Патологічний фіброз органів і судин призводить до збільшення смертності та серйозного погіршення якості життя. Поточні доклінічні й клінічні зусилля зосереджені на механізмах та проявах COVID-19 і його безсимптомному й продромальному періодах. І навпаки, ситуації, що виникає після COVID-19, яку ми називаємо стійким пост-COVID-синдромом, приділяється мало уваги. На нашу думку, потенційні довгострокові наслідки пост-COVID-синдрому набудуть все більшої важливості.

**Ключові слова:** COVID-19, неврологічні, серцево-судинні, ендокринні зміни, постковідний синдром.

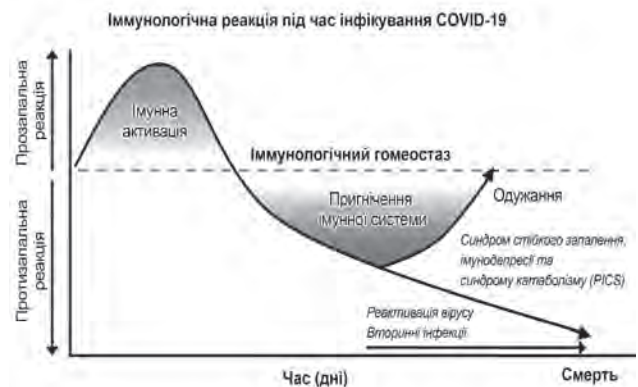
Вінстон Черчіль, видатний прем'єр-міністр Великої Британії, під час Другої світової війни написав: «Зараз, це ще не кінець. Це навіть не початок кінця. Але це, мабуть, кінець початку». Пандемія SARS-CoV-2 – це історія в трьох частинах: пролог, чи початок, середні глави та епілог, чи резолюція, про які написано лише пролог та деякі середні глави, що означають кінець початку, але також, сподіваємось, початок кінця, оскільки заходи стримування та пом'якшення наслідків для обмеження поширення хвороби нарешті починають діяти [1].

Припускають, що коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19) закінчується зникненням симптомів та уникненням смертності. Отже, основна увага зосереджується (належним чином) на ранньому визнанні та лікуванні. Терапевтичне керівництво зосереджується на реанімації та негайному лікуванні антивірусними препаратами, імуномодуляторами й терапією, спрямованою на цитокіни, щоб пом'якшити надмірну імунну відповідь, тобто «цитокіновий шторм» [2], відповідальну за синдром поліорганної дисфункції (рис. 1).

Клінічно симптоматичні пацієнти є видимою частиною «айсберга» COVID-19; однак ранні клінічні докази захворюваності після COVID-19 [3] та смертності [4], занурена частина цього «айсберга», передбачає нагальну необхідність і зосередження на спеціалізованому догляді, особливо коли низка пацієнтів оголошується «такими, що одужали» і виписується з реанімації.

Більшість людей, які страждають на COVID-19, повністю одужують протягом кількох тижнів. Але

© Т.О. Проскура

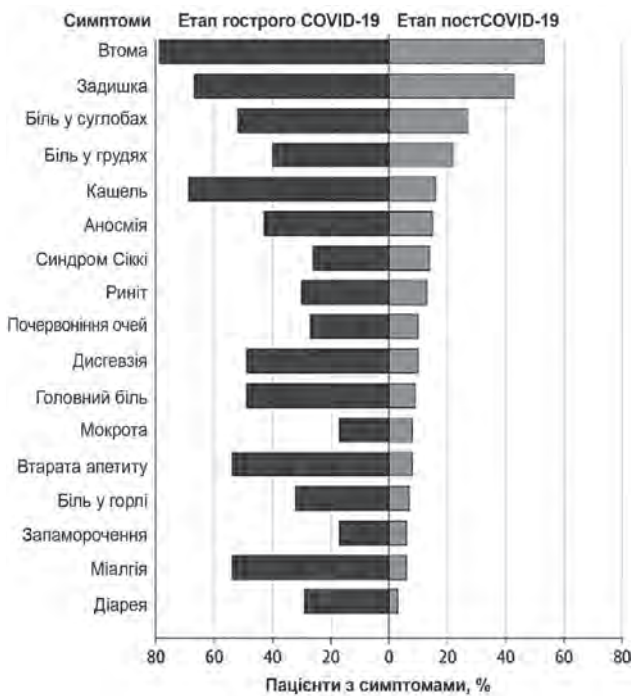


**Рис. 1. Спрощена імунологічна відповідь при COVID-19**

деякі люди, навіть ті, у кого були легкі форми захворювання, продовжують відчувати симптоми після одужання ще протягом місяців.

Досі немає чітко сформульованого визначення цього стану. Так, наприклад, у клінічних настановах Національного інституту охорони здоров'я та вдосконалення медичної допомоги (NICE) Великої Британії «Лікування довгострокових наслідків COVID-19» застосовуються залежно від часу, коли вони виникли та протягом якого зберігаються, такі клінічні визначення для первинного захворювання й тривалого COVID-19:

1. Гострий COVID-19 — ознаки та симптоми зберігаються до 4 тижнів.
2. Тривалий симптоматичний COVID-19 — ознаки та симптоми зберігаються від 4 до 12 тижнів.
3. Пост-COVID-19 — ознаки та симптоми розвиваються під час або після інфекційного захворювання, що відповідає COVID-19, зберігаються



**Рис. 2. Прояви гострого та постковідного етапів**

понад 12 тижнів і не пояснюються альтернативним діагнозом [27].

Американське товариство з інфекційних захворювань виділяє «тривалий COVID», пост-COVID-синдром, постгострий-COVID-19 синдром. Гарвардська медична школа використовує визначення «далекобійники» – будь-яка людина, в якій діагностовано COVID-19, спричинений SARS-CoV-2, але яка не повернулася до свого рівня здоров'я та функціонування через 6 місяців після перенесеного захворювання. За різними даними та групами досліджуваних пацієнтів, «далекобійниками» стають від 10 до 50% осіб, які перенесли COVID-19.

Робимо висновок про те, що це інший бік коронавірусу — довготранспортери, які можуть виявитись більшою проблемою охорони здоров'я, ніж надмірна кількість смертей від COVID-19.

Люди похилого віку та люди з багатьма серйозними захворюваннями найчастіше стикаються із затяжними симптомами COVID-19, але навіть молоді, інакше здорові люди можуть відчувати нездужання протягом декількох тижнів або місяців після зараження. Загальні ознаки та симптоми, які затримуються з часом, наведено на рис. 2.

Наслідки після COVID різняться від пацієнта до пацієнта, і консенсус щодо характеристики можливих симптомів не досягнутий [5]. На момент публікації широкомасштабні клінічні дослідження щодо наслідків після COVID недоступні. У табл. 1 пропонуються критерії, які допоможуть виявити та діагностувати прояви після COVID. Ця система включає чотири категорії скринінгу: (1) лабораторне дослідження, (2) рентгенологічна

патологія, (3) погіршення функціонального стану та (4) суб'єктивні симптоматичні та якісні параметри життя. Далі досліджується вибір проявів після COVID.

**Таблиця 1. Діагностичні ознаки стійких наслідків після COVID**

Лабораторне дослідження
1. Підтверджена активна або минула інфекція COVID-19 за допомогою ПЛР із горла та/або тестування на антитіла*
Аномальні лабораторні результати порівняно з вихідними показниками**
2. Рентгенологічна патологія
Легенева патологія на КТ / рентгенологічній візуалізації порівняно з вихідним рівнем**
3. Погіршення функціонального стану
Погіршення функціонального стану порівняно з базовим рівнем**
4. Суб'єктивні симптоматичні та показники якості життя
Нові симптоми або їх погіршення понад 2 тижні після вихідного рівня**
Тривалість симптомів або поява симптомів повторно понад 2 тижні після вихідного рівня**

Примітки: \* Негативний мазок із горла ПЛР та/або тест на антитіла остаточно не виключає минулого або поточного зараження COVID-19.

\*\* Базова лінія визначається як часовий момент до початкового зараження COVID-19.

**Вплив SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему.** У пацієнтів із COVID-19 зазвичай спостерігаються ознаки пошкодження міокарда, включаючи серцеву недостатність та міокардит і/або загострення наявних серцево-судинних захворювань, що визначається підвищеним рівнем тропоніну й натрійуретичного пептиду мозку [3]. Потенційні механізми ураження включають:

- підвищений легеневий судинний опір із подальшою легеневою гіпертензією та правою серцевою недостатністю;
- надмірна стимуляція ренін-ангіотензинової системи (РАС), яка опосередковує шкідливі ефекти на серцево-судинну систему, включаючи вторинний гіперальдостеронізм, що призводить до гіпокаліємії та серцевих аритмій [6];
- розрив атеросклеротичної бляшки через дію прозапальних цитокінів, що викликає інфаркт, особливо в контексті вже наявних захворювань коронарних артерій [7];
- АПФ-2-опосередкована вірусна інвазія кардіоміоцитів, що призводить до міокардиту;
- невідповідність постачання/потреби міокарда внаслідок поєднання зниженого венозного повернення та важкої гіпоксемії, що призводить до ішемії/некрозу міокарда;
- можлива кардіотоксичність потенційних засобів проти COVID, включаючи макролідний

антибіотик, азитроміцин, пов'язаний із подовженим інтервалом QT [8], хлорохін/гідроксихлорохін, що може спричинити дефекти провідності в серці, тоцилізумаб, що підвищує рівень холестерину [9], та лопінавір/ритонавір, інгібітори протеази, які можуть подовжувати інтервали PR та QT, а також пригнічувати активність СYP3A4, що впливає на метаболізм інших серцевих препаратів, включаючи статини [10].

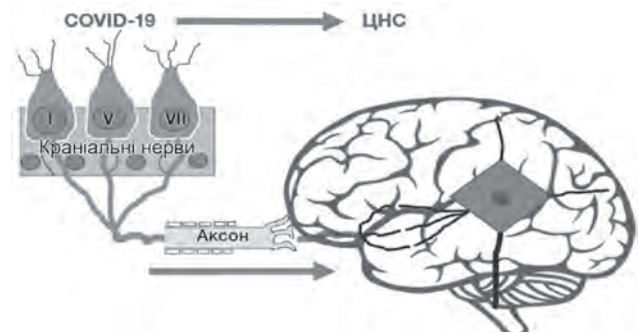
Спільним знаменником пошкодження міокарда є процес ремоделювання, який включає гіпертрофію та фіброз стінки лівого шлуночка, що призводить до зниження скоротливості й порушення загальної функції [11], головним гравцем якої є TGF- $\beta$  як основний профібротичний цитокін. На жаль, прогнозувати довгострокові наслідки впливу COVID-19 на серцево-судинну систему поки що неможливо.

Будь-який пацієнт, який перехворів на COVID-19, потребує оцінки свого стану та відновлення потенційних порушень. Залежно від первинної оцінки симптомів, подальші дослідження можуть включати спеціалізовану панель крові (ST2), електрокардіографію спокою (ЕКГ), 24-годинне Холтер-моніторування ЕКГ, ехокардіографію, тестування серцево-легеневих можливостей під час вправ та візуалізацію за допомогою серцево-судинної магнітно-резонансної томографії (МРТ) із залученням лікаря-кардіолога.

**Системне запалення та ураження нервової системи.** Китайські науковці встановили, що в осіб, які перенесли COVID-19, через 2 тижні після одужання концентрація цитокінів у сироватці крові, включаючи інтерлейкіни (ІЛ) 2, 4, 6, 17, була вищою порівняно із групою контролю, що вказує на подовження запального процесу після одужання [7, 8].

Системне гіперзапалення, пов'язане із вродженим імунітетом (провокується зв'язуванням спайкового білка SARS-CoV-2 (S1) з експресуючими ACE2-клітинами), нейросудинною ендотеліальною дисфункцією, ушкодженням ГЕБ й активацією вродженого імунітету ЦНС, потенційно сприяє розвитку ускладнень ЦНС, пов'язаних із SARS-CoV-2. Подальше ушкодження ендотелію периферичних судин через прямий ушкоджувальний вплив вірусної інфекції на ендотелій зумовлює ендотеліт і пригнічення ендотеліального ACE2.

Цитокіни, що виділяються при периферичному запаленні, можуть збільшувати проникність ГЕБ, забезпечуючи шлях вірусу до проникнення в мозок. Потрапляючи до ЦНС, SARS-CoV-2 може інфікувати астроцити та мікроглію, активуючи каскад нейрозапалення та нейродегенерації за рахунок вивільнення фактора некрозу пухлини (ФНП), цитокінів та інших медіаторів запалення (рис. 3).



**Рис. 3. Інвазія SARS-CoV-2 в головний мозок**

Крім того, існують непрямі механізми залучення мозку:

- порушення регуляції цитокінів (доведено зв'язок прозапальних цитокінів, наприклад ІЛ-6 і ФНП, із розвитком енцефаліту на тлі синдрому цитокінового шторму);
- трансміграція периферичних імунних клітин за механізмом «троянського коня», яка спричиняє нейрозапалення та вірус-індуковану невротію;
- автоімунна агресія;
- гіпоксична травма внаслідок безпосереднього впливу вірусу на кардіореспіраторний центр — гіпоксія головного мозку зумовлює активацію анаеробного метаболізму, наслідком чого є набряк мозку, зниження кровотоку, підвищення внутрішньочерепного тиску, розвиток нейропсихіатричних симптомів;
- тромботична мікроангіопатія зумовлює продукування антитіл проти кардіоліпіну, а отже, ушкодження мозку за участю антифосфоліпідних антитіл [11].

**Ендокринні наслідки.** Ендокринні прояви в постгострому стані COVID-19 можуть бути наслідками прямої вірусної травми, імунологічних і запальних пошкоджень, а також ятрогенних ускладнень. Раніше існуючий діабет вперше може бути виявлений під час гострої фази COVID-19 і, як правило, тривалий час лікуватися іншими препаратами, крім інсуліну. Немає конкретних доказів тривалого пошкодження  $\beta$ -клітин підшлункової залози. Хоча деякі дослідження показали експресію ACE2 та трансмембранної сериної протеази в  $\beta$ -клітині, первинний дефіцит у виробництві інсуліну, імовірно, опосередкований такими факторами, як запалення або реакція на стрес, поряд із периферичною резистентністю до інсуліну. На сьогодні немає жодних доказів того, що діабет, асоційований з COVID-19, може бути виліковуваним після гострої фази, а також того, що його наслідки відрізняються в пацієнтів з постковідним синдромом.

Діабетичний кетоацидоз (ДКА) спостерігався в пацієнтів без наявного цукрового діабету



**Таблиця 2. Ведення пацієнтів із підтвердженням стійкого синдрому після COVID-19**

1. Лікарський огляд пацієнта з картографуванням поточного симптоматичного стану або медичних проблем
2. Встановлення стану експозиції COVID-19 та потенційної історії захворювання шляхом збору анамнезу та можливих клінічних тестів
3. Скринінг можливих супутніх захворювань, що не стосуються COVID-19, або хронічних захворювань
4. Призначати відповідні медичні методи лікування гострих симптомів або встановлених хронічних захворювань
5. Навчання пацієнта в можливих проявах стійких пост-COVID-19 ускладнень
6. Регулярне спостереження за пацієнтом та заохочення пацієнта звертатися по медичну допомогу при появі симптомів, що погіршуються

від тижнів до місяців після усунення симптомів COVID-19. Поки невідомо, як довго зберігається підвищена тяжкість вже існуючого діабету або схильності після зараження. Це потребує подальших досліджень. Подібним чином повідомляється про підгострий тиреоїдит із клінічним тиреотоксикозом через тижні після усунення респіраторних симптомів. COVID-19 також може посилити прихований автоімунітет щитоподібної залози, що проявляється як новий тиреоїдит Хашимото або хвороба Грейвса. COVID-19 також є фактором ризику демінералізації кісток, пов'язаним із системним запаленням, іммобілізацією, впливом кортикостероїдів, недостатністю вітаміну D та перериванням антирезорбтивних або анаболічних засобів при остеопорозі.

У табл. 2 наведено рекомендації щодо ведення пацієнтів із підозрою або підтвердженням стійкого синдрому після COVID-19.

Таким чином, докази причинно-наслідкового зв'язку між діагнозом COVID-19 та подальшою захворюваністю важко встановити, тим більше, що хронічні захворювання та стійкий синдром після COVID-19 можуть мати не тільки спільні фактори ризику, а й такі фактори, як старший вік, діабет, куріння, недоїдання або ожиріння, імунодепресія та гіпертонія, що відображає широку вразливість до цих патологій.

### Висновки

На першому плані клінічної допомоги при гострому COVID-19 ми бачимо численні настанови, рекомендації та практики, які були оприлюднені та визначені пріоритетними для його профілактики та лікування. Однак, мабуть, тому, що основна увага приділяється безпосередній, щоденній «боротьбі з COVID-19», а не потенційному майбутньому, наразі немає керівництв щодо допомоги при постковідному синдромі, та існує помітний дефіцит інформації із стратегії щодо того, як оцінювати стан хворих та медикаментозну корекцію після COVID-19.

Враховуючи глобальний масштаб цієї пандемії, очевидно, що потреби в охороні здоров'я для пацієнтів із наслідками COVID-19 продовжуватимуть зростати в найближчому майбутньому. Щоб вирішити цей виклик, потрібно буде використати існуючу амбулаторну інфраструктуру, розробити масштабовані моделі охорони здоров'я та інтегрувати між собою дисципліни для поліпшення психічного та фізичного здоров'я людей, які пережили COVID-19, у довгостроковій перспективі.

### Список використаної літератури

1. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. *Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach* // *Aging Clinical. and Experimental. Research*. Doi.org/10.1007/s40520-020-01616-x.
2. Levison M.E. *Commentary: What we know so far about post-COVID Syndrome*. Режим доступу: [www.msmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/20/17/post-covid-syndrome](http://www.msmanuals.com/professional/news/editorial/2020/09/23/20/17/post-covid-syndrome)
3. Komaroff A. *The tragedy of the post-COVID «long haulers»*. Режим доступу: [health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173](http://health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173)
4. Carvalho-Schneider C. et al., Laurent E., Lemaignan A. *Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset* // *Clin. Microbiol. Infect.* — 2020 Oct 5. Doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052 [Epub ahead of print].
5. Bansal M. *Cardiovascular disease and COVID-19* // *Diabetes Metab. Syndr.* — 2020. — Vol. 14 (3). — P. 247-250.
6. Vaidya A., Dluhy R. *Hyperaldosteronism*. — 2020. [Updated 2016 Oct 19]. In: Feingold K.R., Anawalt B., Boyce A., et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Режим доступу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279065/>
7. Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. et al. *Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore* // *JAMA* ([Internet]. (Available from:). — 2020. — P. 1-7.
8. Yao X., Ye F., Zhang M., Cui C., Huang B., Niu P., Liu X., Zhao L., Dong E., Song C., Zhan S., Lu R., Li H., Tan W., Liu D. *In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)* // *Clin. Infect. Dis.* — 2020.
9. Soubrier M., Pei J., Durand F., Gullestad L., John A. *Concomitant Use of Statins in Tocilizumab-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis* // *Rheumatol Ther.* — 2017. — Vol. 4 (1). — P. 133-149.

10. Tan W, Aboulhosn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease [published online ahead of print, 2020 Mar 28] // *Int. J. Cardiol.* — 2020. S0167-5273(20)31593-X.
11. Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis // *Aging Dis.* — 2011. — Vol. 2 (2). — P. 158-173.
12. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* — 2020.
13. Fernández-Klett F., Priller J. The fibrotic scar in neurological disorders // *Brain Pathol.* — 2014. — Vol. 24 (4). — P. 404-13.
14. Wu Yeshun, Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain // Behav. Immun.* — 2020. Режим доступу: <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>
15. Milne G.J., Xie S. The effectiveness of social distancing in mitigating COVID-19 spread: a modelling analysis. — 2020. medRxiv. 03.20.20040055.
16. Baud D., Qi X., Nielsen-Saines K., Musso D., Pomar L., Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection [published online ahead of print, 2020 Mar 12] // *Lancet Infect. Dis.* — 2020. S1473-3099(20)30195-X.
17. Stam H.J., Stucki G., Bickenbach J. COVID-19 and post intensive care syndrome: a call for action // *J. Rehabil. Med.* — 2020. — Vol. 52 (4):jrm00044.
18. Biradar V., Moran J.L. SIRS, Sepsis and Multiorgan Failure. In: Fitrige R., Thompson M., editors. *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists* [Internet]. Adelaide (AU): University of Adelaide Press, 2011.
19. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P. et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation // *Br. J. Sports Med.* — 2020. — Vol. 54. — P. 949-959.
20. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 // *The Lancet.* — 2020. — Vol. 395 (2). — P. 1417-1418.
21. Hasichaolu, Zhang X., Li X. et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19 // *Biomed Res. Int.* — 2020 Nov 26; 2020: 7570981.
22. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): The Perspectives of clinical immunologists from China // *Clinical Immunology.* — 2020. — Vol. 214: 108393.
23. Коваленко С.В. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення // *Медична газета «Здоров'я України 21 сторіччя» № 13-14 (481-482), 2020 р.*
24. Akhmerov A., Marban E. COVID-19 and the heart // *Circ. Res.* — 2020. — Vol. 126. — P. 1443-1455.
25. Najjar S., Najjar A., Chong D.J. et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infectin: integrative concepts of pathophysiology and case reports // *Journal of Neuroinflammation.* — 2020. — Vol. 17. — P. 231.
26. Wijeratne T. et al. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community // *Journal of the Neurological Sciences.* — 2020. — Vol. 419. — 117179.

## A REVIEW OF PERSISTENT POST-COVID SYNDROME

T.O. Proskura

### Abstract

Persistent post-COVID syndrome, also referred to as long COVID, is a pathologic entity, which involves persistent physical, medical, and cognitive sequelae following COVID-19, including persistent immunosuppression as well as pulmonary, cardiac, and vascular fibrosis. Pathologic fibrosis of organs and vasculature leads to increased mortality and severely worsened quality of life. Current preclinical and clinical efforts are centered on the mechanisms and manifestations of COVID-19 and its presymptomatic and prodromal periods; by comparison, the postdrome, which occurs in the aftermath of COVID-19, which we refer to as persistent post-COVID-syndrome, has received little attention. Potential long-term effects from post-COVID syndrome will assume increasing importance. This review explores underlying mechanisms and possible manifestations of persistent post-COVID syndrome, and presents a framework of strategies for the diagnosis and management of patients with suspected or confirmed persistent post-COVID syndrome.

**Keywords:** COVID-19, neurological, cardiovascular, endocrine changes, postcovid syndrome.