

### 3.5. Постковидный синдром

А.Г. Чучалин

### 3.5. Post-COVID syndrome

Alexander G. Chuchalin

Во 2-й половине декабря 2019 г. разразилась пандемия, вызванная коронавирусом *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2* (SARS-CoV-2), она началась в городе Ухань (КНР). За предельно короткий срок пандемия охватила все континенты земного шара. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на конец 2022 г. число больных с *COronaVirus Disease-2019* (COVID-19) превысило 500 млн, ушли из жизни > 6 млн чел. В Российской Федерации за этот период времени COVID-19 перенесли 21 млн чел. В настоящее время пандемия затухает, однако в ближайшие 10 лет острота проблемы глобального здоровья мирового населения будет сохраняться. На этом фоне все возрастающую актуальность приобретает проблема постковидного синдрома (ПКС): в этой главе рассматриваются его эпидемиология, патобиологические аспекты, клинические фенотипы и инновационные методы лечения, применяемые в реабилитационных программах.

#### Исторические аспекты изучения коронавирусных инфекций

В период пандемии одним из наиболее часто задаваемых вопросов был следующий: является ли COVID-19 новым заболеванием для человека? Ответ неоднозначен: и да, и нет. Изучение филогенетического дерева свидетельствует, что этот вид инфекционных заболеваний относится к числу наиболее древних у человека и гипотетически начал проявляться, когда люди стали употреблять в пищу морепродукты. Хотя сам вирус был описан только в конце 1930-х гг., ретроспективный анализ показывает, что коронавирусная инфекция в тяжелой форме поражала человека и ранее. Так, в 2022 г. были официально опубликованы данные по генетической идентификации останков царской семьи, расстрелянной в доме Ипатьева (Екатеринбург) в 1918 г. Исследование проводила международная группа ученых-генетиков из РФ, Великобритании и США. С российской стороны в работе участвовал проф. П.Л. Иванов. При эксгумации останков последнего российского царя Николая II (1868–1918) возникли затруднения. Осуществить идентификацию удалось после того, как были взяты биологические пробы из гробницы его праде-

да – Николая I (1796–1855). Одновременно была установлена точная причина смерти последнего. Известно, что кончина Николая I была связана с простудным заболеванием, и в последнюю ночь жизни его беспокоила одышка, которая переросла в удушье с отхождением кровянистой мокроты. Благодаря генетическому исследованию выяснилось, что это состояние было вызвано коронавирусом.

Длительное время считалось, что вирусная инфекция носит сезонный характер и проявляется в виде острого простудного заболевания с поражением верхнего отдела дыхательных путей. К наиболее распространенным сезонным серотипам коронавируса относятся HCoV-229E, HCoV-NL63, HCoV-OC43, HCoV-NK41. Они чаще всего встречаются в осенне-зимний период совместно с риновирусом или другими представителями группы респираторных вирусов, однако данные о сочетании вируса гриппа и коронавируса до недавнего времени отсутствовали (эпидемическая вспышка вируса гриппа H1N1 при продолжающейся пандемии коронавирусной инфекции была зафиксирована осенью 2022 г. – зимой 2023 г.).

Ситуация в вирусобиоте стала меняться с начала 2002 г., когда на юге Китая было зарегистрировано новое заболевание, получившее название тяжелого острого респираторного синдрома (*Severe acute respiratory syndrome – SARS*). Его причиной стал мутирующий штамм коронавируса, биологическим резервуаром которого явилась цивета (рис. 1А) – млекопитающих семейства виверровых. Мясо этих животных в некоторых регионах Китая употребляется в пищу. Кроме того, цивет разводят на фермах ради пахучего вещества, выделяющегося из их анальных желез и используемого в парфюмерной промышленности. Спустя 9 лет, в 2012 г., в Саудовской Аравии произошла эпидемическая вспышка заболевания, названного ближневосточным респираторным синдромом (*Middle East respiratory syndrome – MERS*). В данном случае биологическим резервуаром мутирующего штамма коронавируса явились верблюды (рис. 1Б). Эпидемия MERS, по сравнению с пандемией 2002 г., характеризовалась высокой летальностью, достигавшей 30%, однако имела локальное значение, не получив



Рис. 1. Животные – естественные резервуары коронавирусных заболеваний: А – цивета (SARS); Б – верблюд (MERS); В – летучая мышь (COVID-19)

глобального распространения. В 2020 г. ВОЗ объявила о пандемии новой коронавирусной инфекции, на этот раз штамм, вошедший в современную таксономию как SARS-CoV-2, был выделен из организма летучей мыши.

В настоящее время филогенетическое дерево коронавируса насчитывает > 50 штаммов. Человека инфицируют представители семейства «бета». SARS-CoV-2 характеризуется крайне высокой изменчивостью: за период пандемии появлялись новые штаммы и их варианты, которые оказывались способны преодолевать механизмы иммунной защиты, сформированные под воздействием вакцин или же естественного течения заболевания, и активно реплицироваться в клетках человеческого организма. На рис. 2 представлены варианты SARS-CoV-2, выявленные в период пандемии.

Геномные изменения SARS-CoV-2 существенно отличают текущую пандемию от предшествующих. Таким образом, с одной стороны, вирусное инфекционное заболевание, вызванное коронавирусом, является одним из древних у человека, с другой стороны – бесконечно новым. Как показал опыт последних 20 лет, вероятность новых вспышек вирусного заболевания весьма вероятна.

### Проблема распространенности постковидного синдрома

Под эгидой ВОЗ был налажен эпидемиологический контроль над распространением SARS-CoV-2 и его клинического проявления – COVID-19. Анализ данных биостатистики позволил мониторить возникающие тренды пандемического процесса. Однако, если данные по острому периоду COVID-19 имели строгую доказательную базу, то в случаях ПКС данные эпидемиологического исследования носили противоречивый характер. На рис. 3 представлены данные выполненного *C. Chen et al.* метаанализа систематических обзоров, посвященных распространенности ПКС [1]. Как видно, результаты, полученные различными авторами, значительно варьируются. По разным оценкам, частота ПКС колеблется от 2 до 89% случаев – суммируя подобные противоречия, *F. Razak et al.* предложили ряд причин [2]. По мнению авторов, проблемная ситуация с характеристикой распространенности ПКС может быть связана с отсутствием четких диагностических критериев данного синдрома, затруднениями при определении степени тяжести COVID-19, разницей в подходах к серологическим исследованиям и оценке симптоматики. Тем не менее в настоящее время

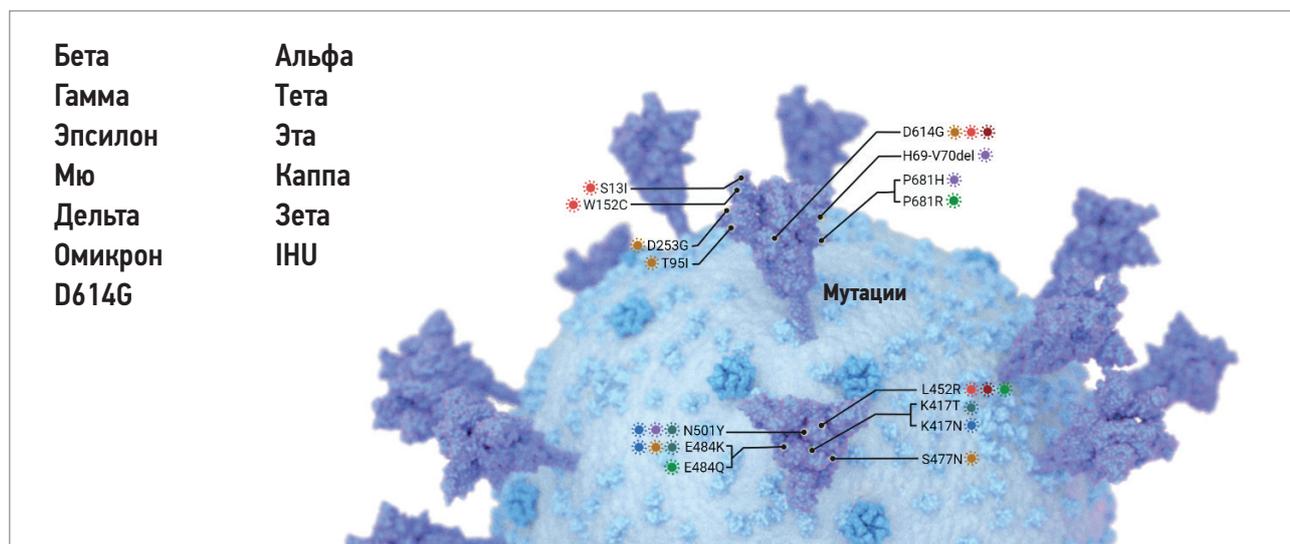
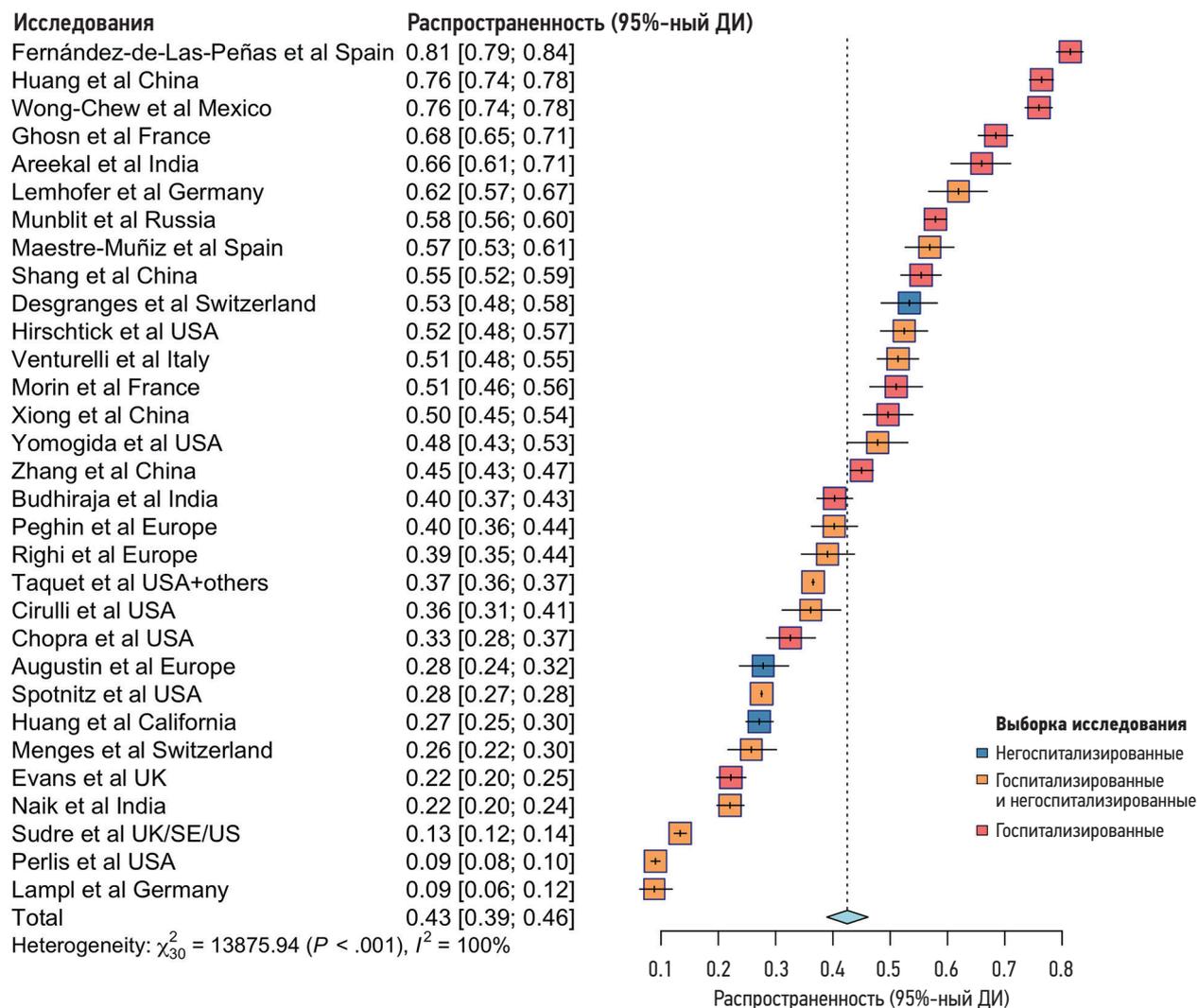


Рис. 2. Варианты вируса SARS-CoV-2, выявленные с 2020 г.



**Рис. 3.** Распространенность постковидного синдрома, по данным систематических обзоров на ноябрь 2022 г. (по Chen C. et al., 2022 [1])  
Примечание: ДИ – доверительный интервал.

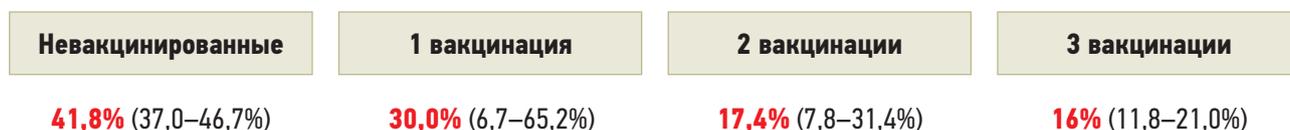
принято считать, что ПКС встречается у каждого восьмого, перенесшего COVID-19.

Данные о связи вакцинации и развития ПКС приведены в работе E. Azzolini et al. [3], обзор на ту же тему выполнен O. Vyambasuren et al. [4] (рис. 4). Так, у индивидуумов, которые были полностью вакцинированы, включая бустеры, ПКС встречался очень редко; напротив, среди лиц, не прошедших вакцинацию, ПКС встречался у каждого второго. Опыт, накопленный в период пандемии, свидетельствует о важной роли вакцинации не только как метода первичной профилактики, но и как фактора, оказывающего большое влияние на степень тяжести

COVID-19: если заболевание развивалось в поствакцинальном периоде, то протекало, как правило, в легкой форме.

### Определение постковидного синдрома

Уже с 2021 г. возникла дискуссия по определению ПКС, которая носила в т. ч. терминологический характер. Так, предлагалось обозначать ПКС как затяжное заболевание COVID-19 или же длительно протекающее (англ. *long COVID-19*). В данном случае уместно привести аналогию с проблемой затяжной пневмонии, которую в нашей стране фундаментально исследовали акад. Н.С. Молчанов и его ученик



**Рис. 4.** Распространенность постковидного синдрома среди вакцинированных пациентов (по Azzolini E. et al., 2022 [3], Vyambasuren O. et al., 2023 [4])

проф. В.П. Сильвестров. Они рекомендовали применять термин «затяжная пневмония» при течении заболевания > 4–6 нед.; если же клинические проявления сохраняются > 3 мес., то такая пневмония расценивается как хроническая. Сходная ситуация складывается и с трактовкой ПКС. В некоторых странах, например в Великобритании и Франции, в основу определения данного синдрома положен срок в 3 мес. Однако возникает вопрос, какой должна быть начальная точка отсчета этих 3 мес.: выписка больного COVID-19 из стационара или момент появления первых признаков заболевания? На данном этапе общепринятым является определение, сформулированное экспертной группой ВОЗ: «ПКС – состояние, которое развивается после перенесенного COVID-19 у человека с подтвержденной молекулярно-биологическими методами инфекцией SARS-CoV-2. Развивается к 3-му мес. от начала заболевания, характеризуется симптомами, которые длятся в течение 2 мес. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие проявления включают в себя утомляемость, депрессию, одышку, когнитивную дисфункцию, также возможно возникновение симптомов со стороны различных органов и систем организма». Таким образом, в основе трактовки ПКС лежат 2 критерия: клиническая картина и период, на протяжении которого она сохраняется. Во-первых, заболевание должно быть подтверждено молекулярно-биологическими методами и характеризуется рядом признаков, так как поражение центральной нервной системы (тревога, депрессия, нарушение структуры сна, снижение остроты восприятия и т. д.), одышка и снижением толерантности к физической нагрузке. Необходимо подчеркнуть, что клинические проявления ПКС могут затронуть любой орган или систему человеческого организма. Во-вторых, о ПКС можно говорить в случае, если описанные клинические симптомы персистируют  $\geq 2$  мес.

Существует и другой подход, в основе которого продолжительность отдельных симптомов: например, потеря функции обонятельного нерва (*n. olfactorius*), не восстановившейся через 1 года от начала COVID-19, при удовлетворительном состоянии пациента, или жалобы на одышку, общую утомляемость на протяжении длительного времени. Бесспорно, на сегодняшний день определение ПКС с позиций доказательной медицины является своеобразным вызовом.

### Факторы риска постковидного синдрома

Одним из принципиальных вопросов в исследовании ПКС является его связь с клинической картиной острого периода COVID-19. С этой целью Европейское респираторное общество создало специальную экспертную группу, члены которой приняли попытку выявить связь между клиническими симптомами острого периода и развитием ПКС, а также разобраться, можно ли прогнозировать ве-

роятность развития данного синдрома у конкретного больного. После анализа опубликованных данных к таким симптомам были отнесены жалобы больных на быструю утомляемость и значительное снижение толерантности к физическим нагрузкам, предъявляемые > 60% больных, перенесших COVID-19. К этим признакам часто присоединялись чувство тревоги и депрессия, зарегистрированные у ~ 40% пациентов. При этом не была установлена прямая зависимость между проявлениями острого периода COVID-19 и тяжестью ПКС.

Потенциальным фактором развития ПКС является дисфункция *n. olfactorius*, а также блуждающего, назофарингиального и тройничного нервов. Клиническими стигмами их дисфункции являются отсутствие обоняния и потеря вкусового восприятия пищи, характерные для острого периода заболевания, однако часто наблюдаемые и при ПКС. У отдельных пациентов нарушенная функция *n. olfactorius* не восстанавливалось в течение 1 года. Эти признаки свидетельствуют о глубоком повреждении нейроэпителия слизистой носа, который является биологической мишенью вируса SARS-CoV-2.

Авторы многих работ обращают внимание на такой признак, как одышка, и анализ патогенетических механизмов ее возникновения. С этой целью проводились исследования вентиляционной и диффузионной способностью легких, а также оценивался фиброз легких, выявляемый с помощью методов имидж-диагностики. Прямой зависимости между клиническими проявлениями одышки, степенью ее выраженности, а также данными функциональных методов исследования и имидж-диагностики не установлено. Однако хотелось бы подчеркнуть, что одышка является важным предиктором развития ПКС. Ее природа у больных COVID-19 связана с нарушениями вентиляционно-перфузионного градиента, в основе которых лежит васкулопатия микроциркуляторного ложа сосудов малого круга кровообращения.

Среди возможных факторов, предрасполагающих к развитию ПКС, следует назвать возраст. Наиболее часто смертность и развитие ПКС регистрировались у пожилых пациентов, что объяснимо, поскольку такие больные склонны к развитию фиброзных процессов. Одним из патогенетических факторов, приводящих к развитию васкулопатии и фибротического процесса, является снижение синтеза NO в эндотелиальных клетках. В последнее время показано, что после 40 лет продукция оксида азота эндотелием существенно ослабевает.

Развитие острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), длительное нахождение больных в отделениях реанимации на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) явилось предсказуемым фактором риска развития фиброза легких у данной категории больных. Среди биологических маркеров развития ПКС указывается на повышение активности лактатдегидрогеназы, низкое содержание Т-лимфоцитов

и длительное повышение активности интерлейкина (IL)-6. Перечисленные параметры свидетельствуют о процессе дисрегуляции иммунного ответа организма человека, возникшего в ответ на коронавирусную инфекцию.

При ведении больных с ПКС рекомендуется динамическое исследование диффузионной способности легких. Ухудшение функции легких связывают с фиброзным процессом легочной паренхимы. Фиброз легких не является ранним признаком COVID-19, как правило, о нем может идти речь через 4–6 нед. с начала заболевания. У части больных, перенесших COVID-19, фиброзный легочный процесс спонтанно подвергается обратному развитию. В то же время диффузионная способность легочной ткани может оставаться ниже нормы в течение 8–10 мес. после острого периода инфекционного заболевания. Все эти данные свидетельствуют о высокой вариабельности клинических проявлений ПКС.

Таким образом, предикторами развития ПКС у больных, перенесших COVID-19, являются: неврологические симптомы; одышка; нарушение диффузионной способности легких; изменения, выявляемые посредством имидж-диагностики и указывающие на фиброзирующий процесс в легочной паренхиме; некоторые биологические маркеры, свидетельствующие о дисрегуляции иммунного ответа на инвазию SARS-CoV-2. В практике стоматологов было обращено внимание на изменение секрета слюнных желез: слюна носила сливкообразный характер, при этом сосочковая поверхность языка сглаживалась. Эти особенности ярко проявлялись у лиц с утратой вкусового восприятия пищи. Особое внимание обращается на появление у больных COVID-19 энантем на мягком небе, что расценивается как проявление васкулопатии [5] (рис. 5).

### Патобиология постковидного синдрома

Патобиологические процессы при ПКС отличаются от наблюдаемых на начальном этапе развития COVID-19 и в период разгара болезни, а также от осложнений, которые могут возникать в течение заболевания. Инкубационный период завершается активной репликацией коронавирусных частиц и их агломератов в клетках-мишенях, для которых характерна высокая плотность рецепторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2). К таким клеткам относятся нейроэпителий слизистой носа, эпителий респираторного тракта, альвеолоциты II типа и эндотелиоциты. Инвазия вируса в клетку осуществляется через рецептор АПФ-2. Патологические процессы при ПКС характеризуются преимущественно нарастающими явлениями повреждения эндотелиоцитов и разрастанием фиброзной ткани — в основном в легочной паренхиме.

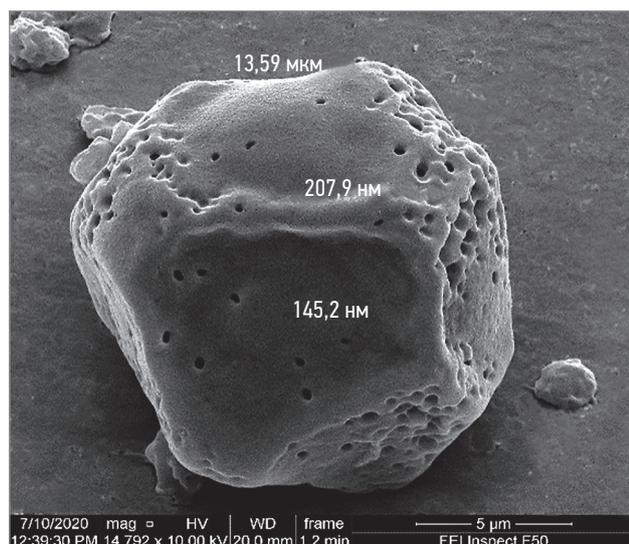
Такой воспалительный процесс, как эндотелиит, иногда называют эндотелиозом или васкулопатией. Вирусемический период, для которого характерна лихорадка, знаменует процесс повреждения



**Рис. 5.** Изменения в ротовой полости при COVID-19: петехии на мягком небе, сливкообразный слюнный секрет, сглаженность сосочкового слоя слизистой языка (по Jimenez-Cauhe J. et al., 2020 [5])

не только альвеолоцитов II типа, но и эндотелиоцитов. Проникновение вирусных частиц SARS-CoV-2 через альвеолярно-капиллярную мембрану изначально в сосуды малого круга кровообращения, а затем в системное кровообращение знаменует этап вирусемии. На этой стадии биологической мишенью SARS-CoV-2 является эндотелиоцит, так как на апикальной части клетки экспрессированы рецепторы АПФ-2. В работе *Л.И. Бурячковой и др.* была продемонстрирована массовая гибель эндотелиоцитов у больных с COVID-19 [6] (рис. 6. и 7). В норме в 1 мл крови находится 4–6 эндотелиоцитов, тогда как у больных с COVID-19 их количество превышает 500–600 клеток в 1 мл, и, как показали авторы, большинство из них являются апоптотическими клетками. С гибелью эндотелиоцитов происходит нарушение микроциркуляции, проявляющееся замедлением кровотока в капиллярах, венах и артериолах, которое, в свою очередь, является причиной образования микротромбов. Коагулопатия при COVID-19 является одной из причин, усугубляющих гипоксемическое расстройство больного организма. Нарастающая гипоксия приводит к гипоперфузии пораженных органов и тканей, формируется анаэробный тип метаболизма; концентрация лактата превышает физиологические параметры, отражая ишемию органов и тканей больного человека.

Капилляроскопия является одним из объективных методов регистрации нарушений микроциркуляторного кровообращения. Кровоток замедляется изначально в веноулярном сегменте микроциркуляции; снижается как линейная, так и объемная ско-



**Рис. 6.** Циркулирующий в крови эндотелиоцит больного COVID-19. Сканирующая электронная микроскопия;  $\times 15\,000$  (по Бурячковской Л.И. и др., 2021 [6])

рость кровотока, формируется феномен агрегации эритроцитов и тромбоцитов. Нарушение кровотока в микроциркуляторном русле в конечном итоге приводит к образованию микротромбов и ишемии ткани поврежденного органа. Массовая гибель эндотелиоцитов является причиной нарушения синтеза NO, с которым связывают регуляцию микроциркуляции. Эти патогенетические механизмы ПКС легли в основу применения NO в реабилитационных программах больных с ПКС.

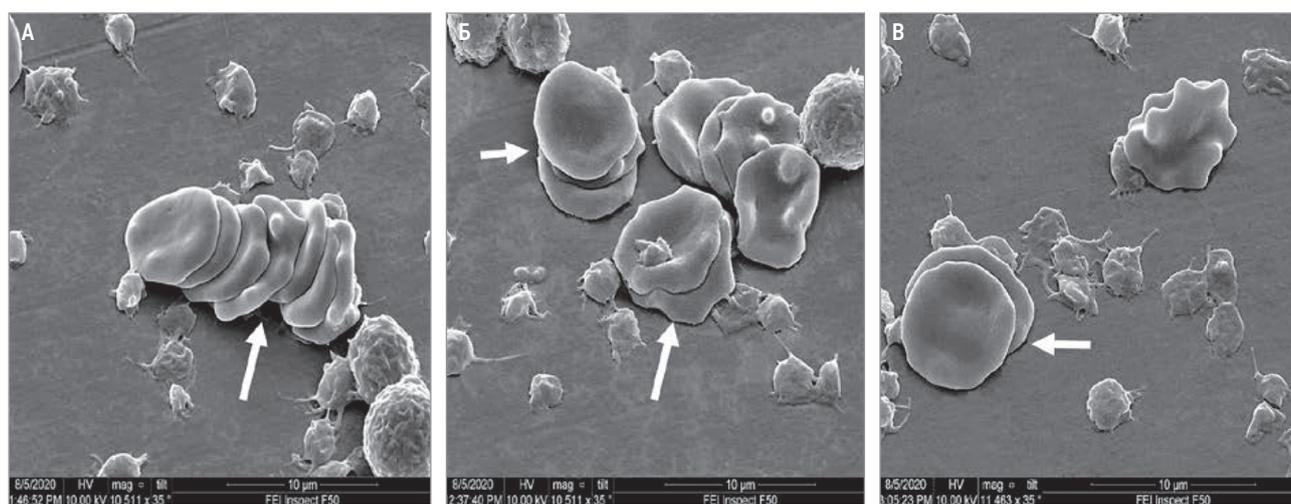
Еще один патобиологический процесс, отмечаемый при ПКС, – разрастание фиброзной ткани. Фибротический процесс легочной паренхимы не является ранним проявлением болезни: как правило, его рентгеноморфологические признаки обнаруживаются через 4 нед. с момента острого проявления вирусной инфекции. Характерные признаки фиброза свидетельствуют о процессе ремодулирования легоч-

ной ткани: это объемное уменьшение легких, «сотовая» дегенерация паренхимы, бронхоэктазы и тракционные бронхиолоэктазы. Процесс ремодулирования легочной ткани в процессе фиброобразования сопровождается нарушением легочной функции; особенно чувствительным тестом функциональных расстройств является снижение диффузионной способности легких. Поэтому в процессе наблюдения за больными с ПКС рекомендуется динамическое исследование вентиляционной функции легких. Основным клиническим проявлением фиброза легких является одышка, возникающая при минимальной физической нагрузке. Следует подчеркнуть, что процесс фиброобразования не только затрагивает легочную ткань, но и может распространяться на сердечную мышцу, печень и другие органы и системы. Фенотипически фиброз легочной паренхимы имеет прогностическое значение, поскольку, как правило, сопровождается развитием дыхательной недостаточности (ДН), порой являясь непосредственной причиной смерти пациента.

Таким образом, патобиология ПКС отличается от проявлений острой фазы COVID-19; ведущими патологическими процессами являются эндотелиит и коагулопатия, приводящие к ишемии органов и систем человеческого организма. Эта фаза заболевания связана с высоким риском не только локального тромбообразования, но и жизнеугрожающих тромбоэмболий. ПКС также характеризуется фибротическим процессом, в котором поражение легочной паренхимы имеет особое значение и рассматривается как жизнеугрожающее осложнение.

### Клинические фенотипы постковидного синдрома

ПКС характеризуется клиническим многообразием проявлений. Накопленный опыт позволяет уже сегодня выделить несколько фенотипов этого синдрома и рассматривать его как собирательный,



**Рис. 7.** Сладжи, образованные эритроцитами: А – циркулирующий в венозной крови больного сладж из 8 эритроцитов в период поступления в клинику; Б, В – более короткие сладжи у больных перед выпиской;  $\times 10^3$  (по Бурячковской Л.И. и др., 2021 [6])  
Примечание: стрелками показаны сладжи разного размера.

своего рода «зонтичный» диагноз (рис. 8). **Наиболее тяжелый ПКС** встречается у больных, перенесших ОРДС, в течение длительно времени находившихся на ИВЛ и экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО). У таких пациентов ДН развивается вследствие диффузного повреждения альвеолярно-капиллярной мембраны, некардиогенного отека легких и глубокой гипоксемии, трансформирующейся в гипоксию и ишемию многих тканей. Этот фенотип ПКС часто сравнивают с посттравматическим синдромом. В клинической картине данной категории больных доминируют неврологические симптомы и признаки ДН.

**Элиминация коронавируса** при неосложненных формах заболевания происходит, как правило, в течение 2–3 нед. Однако в клинической практике встретились пациенты, у которых SARS-CoV-2 можно было определять с помощью молекулярно-биологических методов в течение 80–90 дней. Продолжительная элиминация вируса SARS-CoV-2 происходила из кишечника, поэтому ее характер был трансформирующим у ряда больных. В редакционной колонке *A.S. Anderson et al.* поднята дискуссия о развитии феномена «рикошета» при антивирусной терапии больных COVID-19 комбинированным препаратом нирматрелвир + ритонавир [7]. После завершения лечения приблизительно на 2-й нед. отмечались симптомы вирусного заболевания и были получены положительные результаты молекулярно-биологических тестов, указывающие на персистенцию вируса в организме. На сегодняшний день остается открытым вопрос о хроническом носительстве SARS-CoV-2. Если проводить аналогию с вирусом

гриппа, который элиминируется из организма хозяина к концу 1-й нед. от начала инфекционного заболевания, то при назначении противовирусных лекарственных средств и положительной клинической картине его элиминация может отсрочиваться на  $\geq 40$  дней. Чтобы определить, насколько данная ситуация типична для ПКС, требуются дальнейшие наблюдения за больными, перенесшими COVID-19 и получавшими различное лечение. Однако можно утверждать, что одним из фенотипов ПКС является замедленная элиминация вируса из организма человека или же развитие феномена «рикошета» при определенных методах терапии, как это было в случаях клинического испытания нирматрелвира + ритонавира.

В патогенезе COVID-19 состоянию **иммунной системы** отводится одна из ключевых ролей. Описаны случаи ПКС, при которых не только отмечалась вирусемия SARS-CoV-2, но и регистрировалась активация латентной вирусной инфекции герпетической группы. *J.E. Gold et al.* опубликовали данные о множественной вирусемии у больных с тяжелыми формами COVID-19: так, у этой категории больных были обнаружены геномные копии цитомегаловируса, вируса Эпштейна–Барр; в течение нескольких лет регистрировались антитела-свидетели [8]. В большом проценте случаев отмечалось низкая концентрация интерферона, что, возможно, является одним из факторов, обуславливающих множественную вирусемию. Дисрегуляция иммунной системы может стать причиной появления аутоантител у больных с COVID-19. Так, *Q. Fu* и *X. Zhang* установили, что у пациентов с COVID-19 обнаруживается спектр

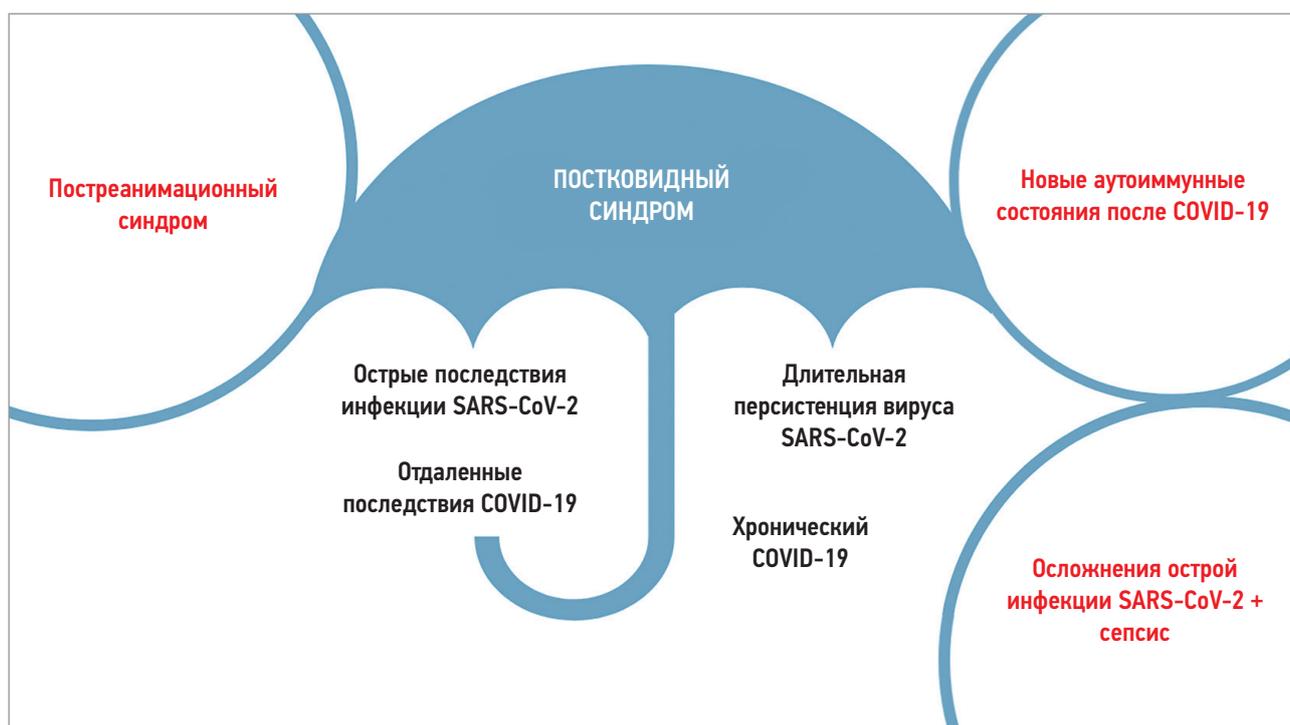


Рис. 8. Фенотипы постковидного синдрома



Рис. 9. Распространенность наиболее частых признаков постковидного синдрома

аутоантител: La/ss-B; Ro/SS-A; Jo-1; P1; U1-snRNP [9]. Аутоантитела, свидетельствующие об иммунопатологическом процессе, могут объяснить ряд клинических феноменов ПКС, таких как коагулопатия, коронариит, эндотелит и др.

Как видно из представленных на рис. 9 данных, в клинической картине ПКС доминируют **неврологические проявления**. Действительно, как для острого, так и для хронического воспалительного процесса, вызванного инвазией SARS-CoV-2, характерно развитие симптомов, свидетельствующих о вовлечении нервной системы. Возникает вопрос о патобиологических процессах со стороны как центральной, так и периферической нервной системы. Согласно обзору *S. Spudich* и *A. Nath*, посвященному клиническим и патобиологическим изменениям центральной и периферической нервной системы после перенесенного COVID-19, встречаются как неврологические, так и психиатрические проявления [10]. Палитра неврологических симптомов достаточно обширна: anosmia (дисфункция *n. olfactorius*), инсульт, снижение памяти и способности сконцентрировать внимание, затруднения при выполнении обычной трудовой нагрузки, частая головная боль, снижение кожной чувствительности, непреодолимая усталость, в более тяжелых случаях — галлюцинации, бред и паранойя. Авторы исследования, проведенного в Великобритании, обратили внимание на то, что перечисленные проявления могут наблюдаться у лиц, чаще молодых, которые перенесли COVID-19 не в тяжелой форме. Однако необходимо отметить, что психиатрические симптомы — бред, делирий, паранойя — следует рассматривать как признаки неблагоприятного течения. Структура неврологических симптомов меняется в зависимости от фазы заболевания. Так, для острого периода характерны головная боль, нарушение структуры сна и общее недомогание, тогда как при ПКС на первый план выходят признаки общего нездоровья, снижение качества жизни, нарушения

памяти, депрессия и заболевания периферической нервной системы. В реабилитационных программах ПКС значимое место занимает эффективная лечебная программа по регуляции функции нервной системы. Однако механизмы патобиологических процессов со стороны нервной системы при COVID-19 остаются малоизученными.

Первый вопрос, который встал перед научным сообществом в связи с влиянием COVID-19 на нервную систему, был следующим: существуют ли доказательства инвазии SARS-CoV-2 в клеточные структуры головного мозга? Такие доказательства получены на аутопсийном материале, но данные не являются презентативными; предположение, что вирус проникает в центральные структуры головного мозга через *n. olfactorius*, не получило подтверждения. Однако необходимо отметить, что у некоторых индивидуумов сохраняется стойкая anosmia. В процессе воспалительной реакции нервной системы отводится особая роль дисрегуляции иммунного ответа и аутоиммунным реакциям. Так, были получены данные о снижении синтеза интерферона: изменения носили устойчивый характер и дополняли картину дисрегуляции иммунной системы у больных с COVID-19. Если суммировать исследования патогенетических механизмов ПКС, затрагивающих нервную систему, то изменения соответствуют картине, которая наблюдается у больных с синдромом астении после перенесенного вирусного заболевания, миалгическим энцефаломиелитом или синдромом хронической усталости. В исследованиях, проведенных посредством позитронно-эмиссионной томографии, у пациентов с ПКС были выявлены метаболические расстройства центральной нервной системы, а также у небольшой группы больных — атрофические процессы головного мозга. Эти данные важны, так как можно ожидать, что число больных с нейродегенеративными заболеваниями будет расти.

Таким образом, фенотип ПКС, в клинической картине которого доминируют неврологические и психиатрические синдромы, развивается вследствие нейровоспаления. Этот процесс характеризуется поражением эндотелия (эндотелиитом) и коагулопатией, т. е. нарушение микроциркуляции выходит на первое место. Эти изменения поддерживаются дисрегуляцией иммунной системы и аутовоспалительными процессами.

На аутоиммунные реакции при COVID-19 было обращено внимание уже при начальных фазах развития пандемии. Для борьбы с «цитокиновым штормом» были использованы моноклональные антитела, нашедшие широкое применение в практике ведения больных ревматологического профиля. Необходимо отметить, что при жизнеугрожающем течении «цитокинового шторма» как предвестника развития ОРДС эта тактика сыграла и играет исключительную роль как высокоэффективная в лечении категории тяжелых больных. Маски аутоиммунных воспалительных реакций у больных с COVID-19 носят самый разнообразный характер. Так, описаны кожные синдромы, гематологические, сердечно-сосудистые. Выше обсуждалась тема поражения центральной и периферической нервной системы как один из клинических феноменов аутоиммунного ответа при COVID-19. Ниже приводится уникальное

наблюдение *О.Н. Бродской* за пациенткой с бронхиальной астмой, у которой после перенесенного в тяжелой форме COVID-19 в течение длительного времени сохранялись признаки ДН [11]. Пациентка была обследована предмет альвеолярного протеиноза, который был подтвержден при проведении компьютерной томографии (КТ; рис. 10) и лечебного бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ; рис. 11). Порции смыва с поверхности дыхательных путей имели характерный молочный цвет. Больная хорошо перенесла процедуру БАЛ и в последующие 2 года находится в удовлетворительном состоянии; БА контролируется ингаляционными глюкокортикостероидами и длительнодействующими  $\beta_2$ -агонистами. Данное наблюдение демонстрирует один из редких вариантов аутоиммунной реакции со стороны легких, возникшей в ответ на вирусную инвазию.

Среди многообразных фенотипов ПКС занимают особое место индуцированные **колонизацией бактерий и грибов**. В условиях иммунной супрессии, возникающей у больных с COVID-19, создается благоприятная среда для колонизации флоры, в первую очередь грамотрицательной. Вирусно-бактериальная пневмония развивается на 2–3-й нед. от начальных клинических признаков вирусного заболевания. В более поздний период возможно присоединение грибковой флоры. На рис. 12 представлены КТ-сканы пациента с муко-

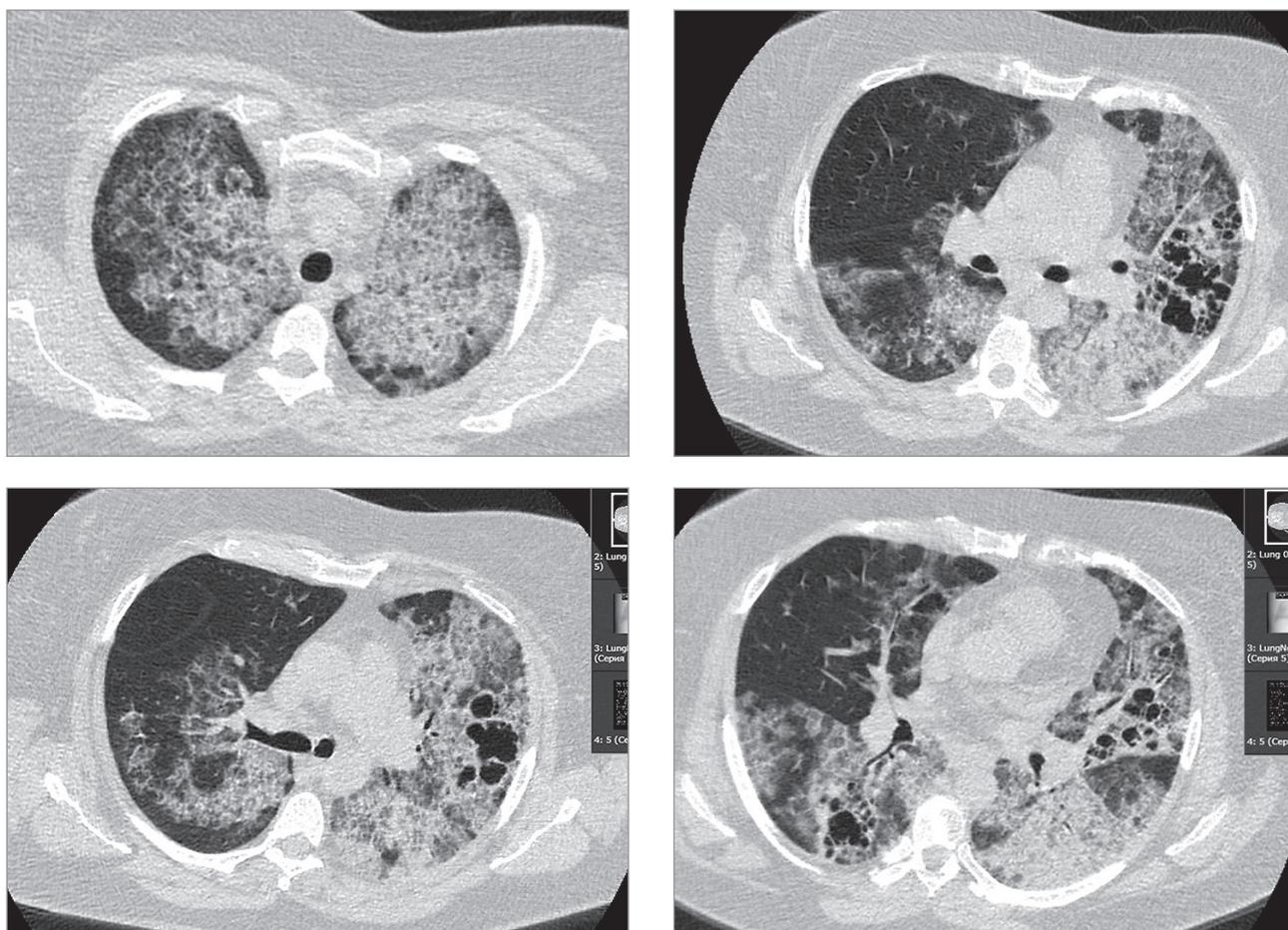
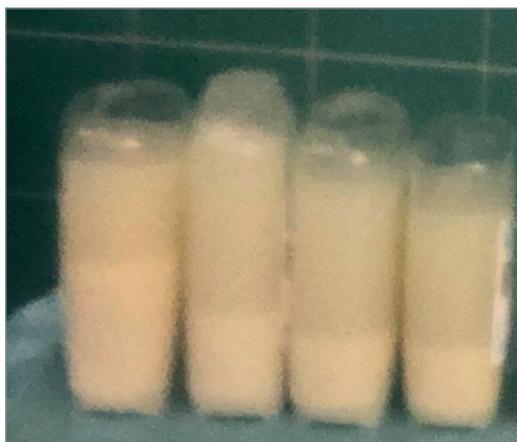


Рис. 10. Компьютерная томография органов грудной клетки пациентки с бронхиальной астмой и COVID-19 (по Бродской О.Н., 2022 [11])



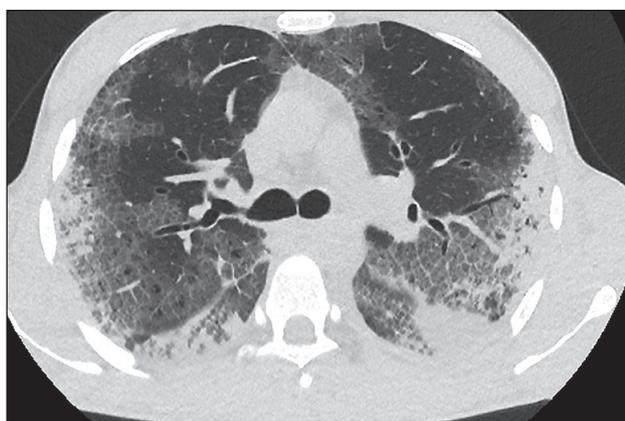
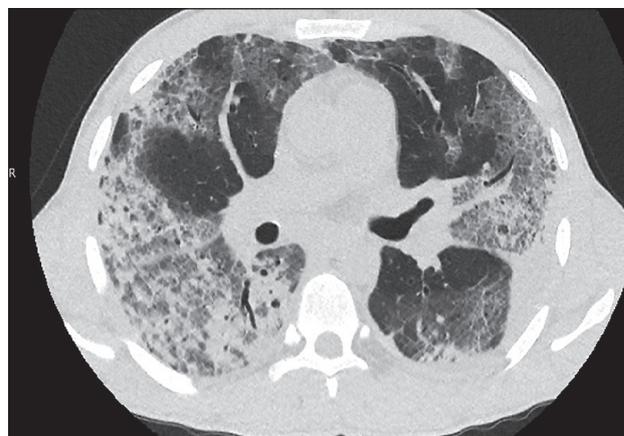
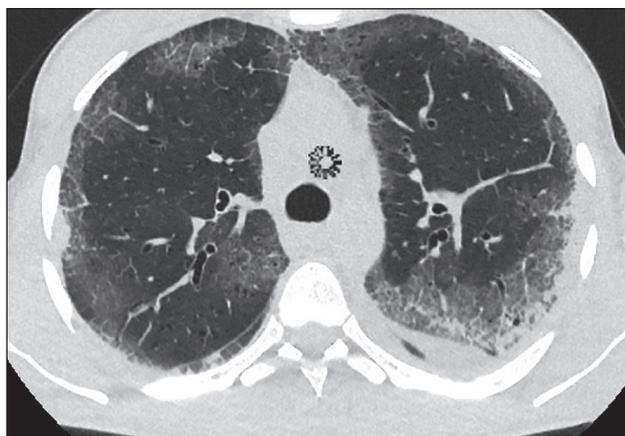
**Рис. 11.** Жидкость бронхоальвеолярного лаважа пациентки с альвеолярным протеинозом и постковидным синдромом (по Бродской О.Н., 2022 [11])

висцидозом, в августе 2022 г. поступившего в клинику на фоне развития пневмонии в постковидный период. В 2012 г. больному была проведена билатеральная трансплантация легких. Определялось диффузное повреждение легочной паренхимы с формированием вирусно-бактериальной пневмонии. Состояние пациента оценивалось как тяжелое и сопровождалось ДН и общеинтоксикационным синдромом. В последние 2 нед. жизни отмечались резко отрицательная динамика, в т. ч. при КТ (рис. 13), и сепсис вследствие

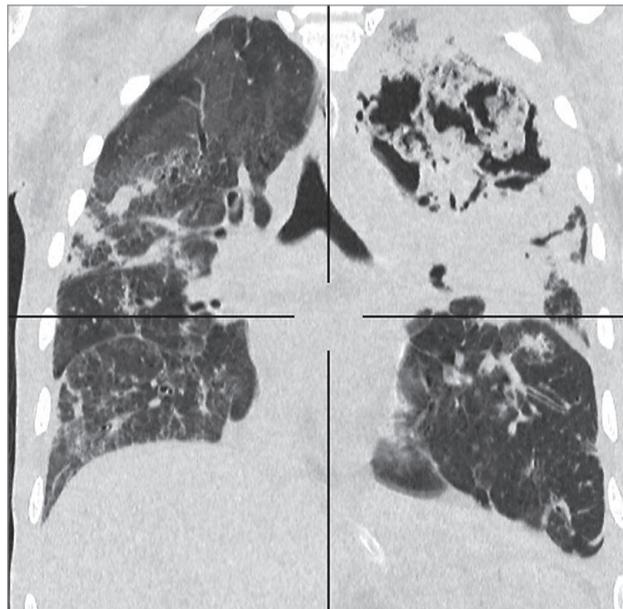
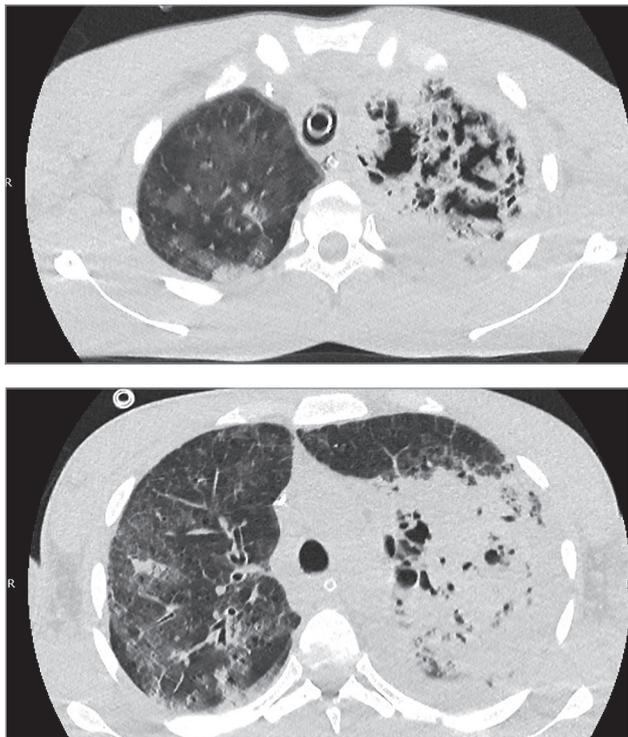
колонизации *Aspergillus fumigatus*, который и явился причиной смерти больного.

Пандемия новой коронавирусной инфекции ознаменовалась беспрецедентным ростом числа больных с **сахарным диабетом 2-го типа**. С одной стороны, такая эпидемиологическая картина связана с широким применением дексаметазона и других глюкокортикостероидов в период разгара инфекционного заболевания, с другой стороны – с непосредственным влиянием SARS-CoV-2 на островковый аппарат поджелудочной железы. В контексте склонности пациентов с ПКС к инфекционным заболеваниям необходимо отметить, что больные сахарным диабетом восприимчивы к инфицированию патогенными грибами, в частности *Mucor* (рис. 14). Таким образом, можно говорить о том, что пациенты, перенесшие COVID-19, могут быть склонны к вирусно-бактериальным и грибковым заболеваниям легких, поскольку последние являются входными воротами при развитии сепсиса.

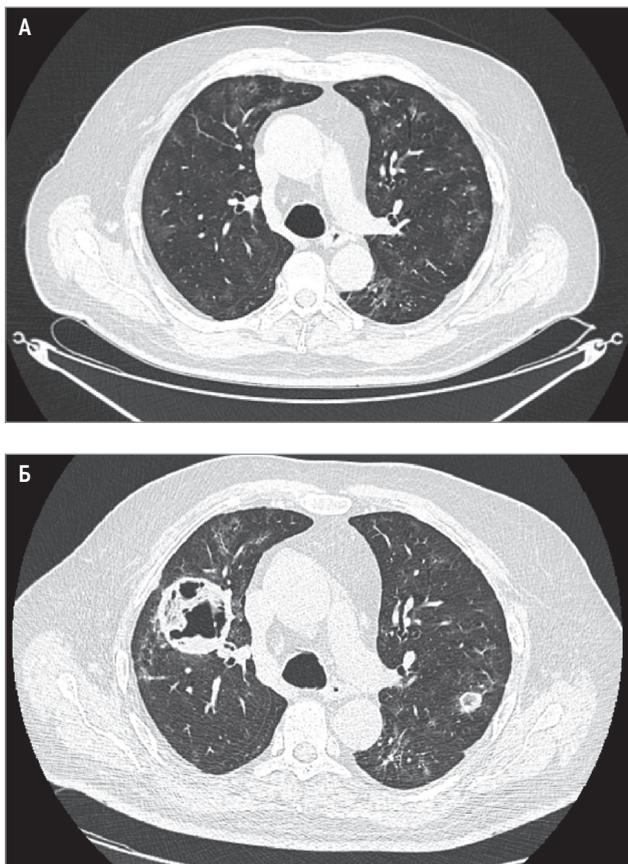
Отдельный и малоизученный фенотип ПКС представлен пациентами с острыми формами буллезной болезни легких (рис. 15). Можно предположить, что острая булла формируется при аутофагической реакции макрофагов, которые мигрируют в часть легкого, оказавшуюся в состоянии ишемии, т.е. аутофагия как иммунологический феномен направлен на чужеродную ткань. Острая буллезная болезнь легких описывается только при COVID-19.



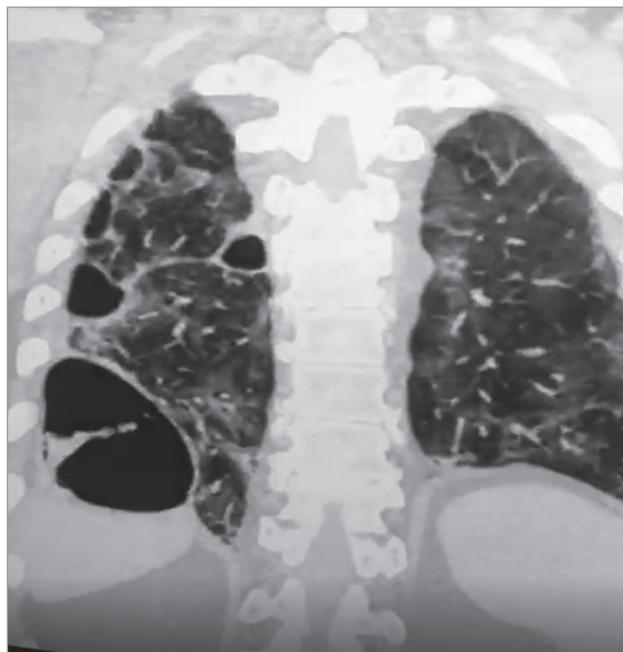
**Рис. 12.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с муковисцидозом и развившейся в постковидном периоде пневмонией при поступлении в клинику



**Рис. 13.** Компьютерная томография органов грудной клетки пациента с муковисцидозом и пневмонией через 18 нед. после поступления в клинику, аспергиллома в просвете обширного абсцесса



**Рис. 14.** Развитие абсцесса легких, вызванного *Mucor*, у пациента с постковидным синдромом: А – компьютерная томография от 21.07.2020; Б – от 03.08.2020; округлая тень, внутри полости секвестры и уровень воспалительной жидкости; небольших размеров абсцесс в противоположной стороне легких



**Рис. 15.** Компьютерная томография пациента с острой буллезной болезнью в постковидном периоде; несколько булл в правом легком; в нижней зоне – мегабулла, в ее просвете – обтурированный сосуд

### Методы лечения постковидного синдрома

Лечебный алгоритм при COVID-19 предопределен фазой заболевания. В основу алгоритма положен принцип первичной, вторичной и третичной профилактики. Первичная профилактика предусматривает вакцинацию населения. В РФ широкое распространение получила векторная вакцина «Гам-КОВИД-Вак», разработанная группой ученых Национального исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи (Москва) и продемонстрировавшая безопасность, эффективность, а также результативность при 2- и 3-летнем наблюдении. Помимо вакцинации в программу первичной профилактики включаются гигиенические мероприятия: уборка помещений, регулярное кварцевание мест общего собрания, ношение гигиенических масок, регулярное мытье рук и т. д.

Стратегия вторичной профилактики, в отличие от первичной, направлена на то, чтобы начавшаяся болезнь не трансформировалась в тяжелую форму. На протяжении пандемии был предложен ряд лечебных мероприятий, большинство из которых в настоящее время носят уже исторический характер. Повышение температуры больного COVID-19 знаменует этап вирусемии; такие симптомы как одышка, сухой непродуктивный кашель, головная боль, общая слабость, изнурительное недомогание и другие характерные симптомы этого периода требуют назначения дексаметазона и антикоагулянтов, а также лекарственных средств с антивирусным эффектом. Следует подчеркнуть, что в настоящее время не разработаны эффективные лекарственные средства с антивирусной активностью. Если болезнь носит прогрессирующий характер и нарастают признаки гипоксемии и гипоксии, в таком случае речь идет о развитии «цитокинового шторма». Его биологическими маркерами являются повышение концентрации IL-6, снижение числа тромбоцитов и лимфоцитов, повышение концентрации ферритина и другие. Лечебный алгоритм включает методы респираторной поддержки, в качестве патогенетической терапии назначают моноклональные антитела, продолжается профилактика тромбообразования и противовоспалительная терапия дексаметазоном. В более тяжелых, осложненных случаях, когда развивается ОРДС, проводится комплекс реанимационных мероприятий: выполнение ИВЛ, ЭКМО, назначение антибиотиков широкого спектра действия.

Таким образом, лечебный алгоритм при COVID-19 находится в прямой зависимости от того, какую цель преследует врачебный персонал, т. е. решается ли вопрос о первичной, вторичной или же третичной профилактике. В этой стратегии преследуются следующие цели: не допустить развития вирусной инфекции у человека – первичная профилактика; эффективно лечить COVID-19, не допуская осложненных форм болезни, – вторичная профилактика; и, наконец, эффективно бороться

с такими грозными и жизнеугрожающими осложнениями, как «цитокиновый шторм», некардиогенный отек легких, ОРДС, – третичная профилактика.

Настоящая глава руководства посвящена ПКС, поэтому естественным образом возникает вопрос о лечебном алгоритме на этой стадии вирусного заболевания. Выше уже обсуждалась гетерогенная природа данного синдрома и назнородность причин, обуславливающих различные фенотипы. Так, фенотип с персистирующей формой вируса в организме больного человека требует терапевтических методов, направленных на элиминацию вируса. Другая форма ПКС, при которой на первое место выходят аутоиммунные реакции, побуждает к реализации антиревматических программ. Особое место занимает фенотип ПКС с инфекционными осложнениями COVID-19, порой протекающими по сценарию сепсиса (бактериального, микологического). Следует подчеркнуть, что при всех разнообразных формах ПКС регистрируется поражение эндотелиальных клеток – эндотелиит (васкулопатия). Также характерны тромбозы и тромбоэмболические осложнения.

Инновационным методом лечения эндотелиита является применение медицинских газов: термического гелия (t-He), NO, атомарного и молекулярного водорода, а также медицинского кислорода. Каждый из перечисленных выше медицинских газов имеет свои уникальные показания у больных с ПКС. Так, для борьбы с гипоксемией и гипоксией показано назначение кислорода и t-He. Ингаляции t-He при  $t^{\circ} > 60^{\circ}$  позволяют ускорить элиминацию вируса SARS-CoV-2 из организма больного человека. У NO имеется другое показание. Коронавирус, поражая эндотелий капилляров и венул, приводит к существенным изменениям микроциркуляции у больных как в острый период заболевания, так и при ПКС. NO в данном случае выполняет протезную функцию, оказывая влияние на реологические свойства крови, протекающей по микрососудам. Накопленный опыт в клинике по реабилитации больных с ПКС позволяет утверждать, что ингаляции NO в несколько раз повышают скорость кровотока через венулы. Таким образом, ингаляция NO при ПКС является патогенетически обусловленным методом лечения и может рассматриваться как средство профилактики тромбообразования.

Атомарный и молекулярный водород рассматривается как эффективный антиоксидант. В клинической практике накапливается опыт, позволяющий оценивать результаты водородных ингаляций. продемонстрирована высокая эффективность в коррекции неврологических проявлений ПКС. У больных улучшается сон, проходит тревожное состояние, повышается толерантность к физическим нагрузкам. Исследование уровня активных форм кислорода до и после ингаляций водородом демонстрирует эффективность последнего.

## Заключение

ПКС относится к числу заболеваний с высоким социальным бременем. Согласно данным ВОЗ, в мире на конец 2022 г. > 500 млн чел. перенесли COVID-19, у каждого восьмого были отмечены симптомы ПКС на протяжении > 3 мес. от начала острой вирусной инфекции. Ключевыми положениями в определении ПКС являются сроки продолжающихся симптомов COVID-19 (> 3 мес. от начала заболевания) и клинические признаки. Среди последних доминируют признаки нейровоспаления: депрессия, нарушения сна, изнурительная усталость, снижение работоспособности и толерантности к физическим нагрузкам, а также, в более тяжелых случаях, симптомы биполярного нарушения сферы сознания. У ряда больных преобладают признаки ДН, обусловленные фиброзирующим процессом легочной паренхимы и легочной гипертензией. Ведущим патогенетическим механизмом в формировании столь многообразной клинической картины ПКС является воспалительное повреждение эндотелиоцитов. Эндотелиит лежит в основе нарушения реологических свойств циркулирующей крови в микроциркуляторном русле кровообращения, что является причиной сладж-феномена эритроцитов и тромбоцитов. Таким образом, создаются предпосылки для формирования микротромбов в органах-мишенях (легких, сердце, мозге, кожных покровах и др.). В более сложных случаях возникает такое жизнеугрожающее состояние, как тромбоэмболия.

Клинические фенотипы разнообразны по своим проявлениям, что диктует необходимость разработки лечебных алгоритмов в зависимости от тех или иных патогенетических механизмов. ПКС рассматривается как своего рода зонтичный синдром, объединяющий аутоиммунные реакции при выраженной дисрегуляции иммунной системы, инфекционные поражения легочной паренхимы в условиях иммуносупрессии, нейровоспаление, ДН, миокардиты вирусной природы, поражение различных органов и систем человеческого организма.

Инновационным в лечении ПКС является применение медицинских газов: t-He, NO, атомарного и молекулярного водорода. Ряд больных нуждаются в назначении комбинированной терапии медицинских газов. Более изученным является совместное назначение O<sub>2</sub> с t-He и NO с H<sub>2</sub>.

## Литература

1. Chen C., Naupert S.R., Zimmermann L. et al. Global prevalence of Post COVID-19 condition or long COVID: a meta-analysis and systematic review. *J. Infect. Dis.* 2022; 226(9): 1593–1607. doi: 10.1093/infdis/jiac136.

2. Razak F., Katz G.M., Cheung A.M. et al. Understanding the post COVID-19 condition (long COVID) and the expected burden for Ontario. *Science Briefs of the Ontario COVID-19 Science Advisory Table.* 2021; 2(44). <https://doi.org/10.47326/ocsat.2021.02.44.1.0>.

3. Azzolini E., Levi R., Sarti R. et al. Association between BNT162b2 vaccination and long COVID after infections not requiring hospitalization in health care workers. *JAMA.* 2022; 328(7): 676–678. doi: 10.1001/jama.2022.11691.

4. Byambasuren O., Stehlik P., Clark J. et al. Effect of COVID-19 vaccination on long COVID: systematic review. *BMJ Medicine.* 2023; 2: e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385.

5. Jimenez-Cauhe J., Ortega-Quijano D., de Perosanz-Lobo D. et al. Enanthem in patients with COVID-19 and skin rash. *JAMA Dermatol.* 2020; 156(10): 1134–1136. doi:10.1001/jamadermatol.2020.2550.

6. Бурячковская Л.И., Мелькумянц А.М., Ломакин Н.В. и др. Повреждение сосудистого эндотелия и эритроцитов у больных COVID-19. *Consilium Medicum.* 2021; 23(6): 469–476. doi: 10.26442/20751753.2021.6.200939.

7. Anderson A.S., Caubel P., Rusnak J.M. & Investigators, E.-H.T. Nirmatrelvir–ritonavir and viral load rebound in COVID-19. *N. Engl. J. Med.* 2022; 387: 1047–1049. doi: 10.1056/NEJMc2205944.

8. Gold J.E., Okyay R.A., Licht W.E., Hurley D.J. Investigation of long COVID prevalence and its relationship to Epstein–Barr virus reactivation. *Pathogens.* 2021; 10(6): 763. doi.org/10.3390/pathogens10060763.

9. Fu Q., Zhang X. From blood to tissue: take a deeper look at B cell in lupus. *Cell Mol Immunolog.* 2021; 18: 2073. doi: 10.1038/s41423-021-00713-9.

10. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. *Science.* 2022; 375(6578): 267–269. doi: 10.1126/science.abm2052.

11. Бродская О.Н. Клиническая задача № 1. Пульмонология. 2022; 32(5): 170–171. doi: org/10.18093/0869-0189-2022-32-5-170-171.

## Информация об авторе

**Чучалин Александр Григорьевич** – академик РАН, д. м. н., профессор, зав. кафедрой госпитальной терапии педиатрического факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ; председатель правления Российского респираторного общества; тел.: (499) 780-08-50; e-mail: pulmomoskva@mail.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6808-5528>)