

Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений

Л. В. Радыгина[#] , Л. В. Мочалова 

Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук, ул. Усиевича, 20, Москва, 125315 Россия

[#] Автор, ответственный за переписку: Радыгина Любовь Викторовна, научный сотрудник, Всероссийский институт научной и технической информации Российской академии наук, ул. Усиевича, 20, Москва, 125315 Россия, e-mail: lubaradygina@yandex.ru

АННОТАЦИЯ

В связи с широким распространением и «многоликостью» как симптоматики, так и исходов COVID-19 особую актуальность приобретает понимание факторов, определяющих риск тяжелого течения заболевания и возможных осложнений. В обзоре представлена информация об особенностях патогенеза COVID-19, дано теоретическое обоснование факторов, обуславливающих особенности заболевания у пациентов разных возрастных групп, беременных, а также при хронических патологиях. Отдельное внимание уделено постковидному синдрому.

Ключевые слова: COVID-19, SARS-CoV-2, осложнения, постковидный синдром

Получен: 29 декабря 2022

Принят к печати: 13 января 2023

Опубликован: 15 февраля 2023

Цитирование: Радыгина ЛВ, Мочалова ЛВ. Факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19 и развитие осложнений. MIR J 2023; 10(1), 20-38. doi: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-20-38.

Авторские права: © 2023 Радыгина и др. Эта статья публикуется в свободном доступе в соответствии с лицензией Creative Commons AttributionNonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BY-NC-SA), которая позволяет неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любых носителях при условии, что указываются автор и источник публикации, а материал не используется в коммерческих целях.



Конфликт интересов: Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Factors affecting the severity of COVID-19 and the development of complications

Lubov V. Radygina[#] , Larisa V. Mochalova 

All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences (VINITI RAS), Moscow, 125315 Russia

[#] For correspondence: Lubov Radygina, research scientist, All-Russian Institute for Scientific and Technical Information of the Russian Academy of Sciences (VINITI RAS), Moscow, 125315 Russia; e-mail: lubaradygina@yandex.ru

ABSTRACT

Due to the prevalence and diversity of both symptoms and outcomes of COVID-19, the understanding of the factors that determine the risk of severe course of this disease and possible complications is of particular importance. In this review, we present the information on specifics of COVID-19 pathogenesis and give a theoretical justification for the factors that determine the course of this disease in patients of different age groups, patients with chronic pathology, and pregnant women. Particular attention is paid to the post-COVID syndrome.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, disease severity, complications, post-COVID syndrome

Received: December 29, 2022

Accepted: January 13, 2023

Published: February 15, 2023

Citation: Radygina LV, Mochalova LV. Factors affecting the severity of COVID-19 and the development of complications. *MIR J* 2023; 10(1), 20-38. doi: 10.18527/2500-2236-2023-10-1-20-38.

Copyright: © 2023 Radygina et al. This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License (CC BYNC-SA), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, as long as the material is not used for commercial purposes, provided that the original author and source are cited.



Conflict of interest: Authors have no commercial or financial interests.

ВВЕДЕНИЕ

Вспыхнувшая в начале 2020 года пандемия COVID-19 (coronavirus infectious disease), вызванная коронавирусом-2 тяжелого острого респираторного синдрома (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), привела к беспрецедентной нагрузке на все области человеческой деятельности в глобальном масштабе. Прежде всего, большие проблемы встали перед мировой системой здравоохранения, включая диагностику, поиск новых и репозиционирование известных лекарственных препаратов, облегчающих течение заболевания, разработку и испытание специфических вакцин и противовирусных средств. За прошедшие 3 года то поднимающихся, то затихающих волн пандемии COVID-19 стали понятны основные факторы, определяющие риск тяжелого течения заболевания и возможных осложнений. Эти факторы включают пожилой возраст, беременность, наличие хронических заболеваний. Особая роль отводится иммунному статусу пациента, так как появляется все больше данных по иммунопатогенезу COVID-19.

Возбудитель заболевания, SARS-CoV-2, и механизмы патогенеза

Взаимодействуя с хозяйской клеткой, SARS-CoV-2 связывается с рецептором вирусного белка шипа (S-белка) – ангиотензинконвертирующим ферментом-2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2). Экспрессия этого клеточного белка неодинакова в разных тканях. Кроме того, она зависит от возраста, пола и расы. Отмечается высокая экспрессия ACE2 на эпителиальных клетках легких, в тканях сердца, почек, поджелудочной железы, селезенки, желудочно-кишечного тракта, мочевого пузыря, глаза, кровеносных сосудов, а также в клетках жировой ткани. Молекулы ACE2 экспрессированы на клетках центральной и периферической нервной системы и в скелетных

мышцах [1-3]. Хронические заболевания легких и сердца, сахарный диабет, опухоли сопровождаются усилением экспрессии ACE2, что приводит к увеличению риска возникновения заболевания и смертности от COVID-19 [4]. Риск развития септического шока у пациентов с тремя и более сопутствующими заболеваниями оказался гораздо выше, чем у не имеющих их [5]. Кроме того, SARS-CoV-2 активирует воспалительный ответ (как врожденный, так и адаптивный иммунный ответ), который может привести к развитию цитокинового шторма и, в итоге, к полиорганному поражению [2].

Вероятность заражения людей SARS-CoV-2 зависит и от генетически обусловленного статуса (экспрессии) ACE2. Генетическая предрасположенность к развитию тяжелых форм COVID-19 может заключаться в наличии у пациентов определенных полиморфизмов генов, участвующих в регуляции тонуса сосудов, процессов роста и пролиферации клеток [6].

Дети болеют COVID-19 значительно реже взрослых, а также переносят заболевание в более легкой форме, часто бессимптомно. Это может быть обусловлено возрастными особенностями их иммунной и ренин-ангиотензиновой системы (РАС). Выявлена широкая представленность элементов РАС в легких и их активное участие в процессе воспаления. Показано, что каскад реакций РАС представляет собой ключевое звено патогенеза COVID-19. Никитина с соавт. [6] рассматривают его с двух позиций: экспрессии ACE2 на поверхности клеток и полиморфизма генов системы РАС. Во-первых, трансмембранный белок ACE2 служит «входными воротами» для SARS-CoV-2, а во-вторых, он выполняет регуляторную функцию – конвертирует провоспалительный вазоконстриктор ангиотензин II в противовоспалительный ангиотензин (1–7), проявляющий вазодилатирующую активность. Таким образом, степень агрессивности

воздействия ангиотензина II определяется количеством фермента ACE2. У детей содержание ACE2 выше, чем у взрослых. По-видимому, это позволяет сохранять баланс в системе PAC и защищает клетки и ткани от повреждающего действия ангиотензина II. Именно поэтому у детей редко регистрируют осложнения, ассоциированные с COVID-19.

На основании анализа проведенных ранее геномных исследований по ассоциации компонентов PAC с сердечно-сосудистыми, легочными и другими патологиями, Никитина с соавт. [6] пришли к выводу, что наличие определенных полиморфизмов в генах человека, кодирующих белки AGTR1, AGTR2, ACE2 и ACE, приводит к дисбалансу этой системы. У носителей неблагоприятных полиморфных вариантов при заражении SARS-CoV-2 реакция альвеолоцитов, эндотелия сосудов и гладкомышечных волокон может быть гораздо более выражена из-за сдвига в сторону вазоконстрикторного, пролиферативного и профибротического механизмов.

COVID-19 отличается осложнениями, которые затрагивают почти все органы, независимо от тяжести течения заболевания. Причины следует искать в особенностях механизмов патогенеза SARS-CoV-2. Клиническая картина COVID-19 очень индивидуальна и зависит как от прямого действия вируса на клетки и иммунного ответа организма на него, что может сопровождаться развитием цитокинового шторма, кислородного дисбаланса, гиперкоагуляции, воспаления легочной ткани, гипоксической вазоконстрикции, так и от режима вентиляции легких и возможных негативных последствий терапии [7, 8].

COVID-19 в детской популяции

COVID-19 в педиатрической популяции встречается реже, чем у взрослых, и чаще всего протекает бессимптомно, в легкой или среднетяжелой форме. Тяжелые формы заболевания регистрируют чаще у детей и подростков с соматическими патологиями. Это иммунодефицитный статус, онкологические заболевания, ожирение, диабет, болезни почек и другие [9].

Отличительной чертой течения COVID-19 с поражением кожного покрова у детей является мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C), или Кавасаки-подобный синдром. В основе патогенеза MIS-C лежит неконтролируемая выработка провоспалительных цитокинов, проявляющаяся системной воспалительной реакцией с полиорганным поражением. Согласно данным Radia с соавт. [10], лихорадка, ключевой критерий при определении MIS-C, была зарегистрирована у всех участвовавших в исследовании

783 (100%) пациентов детского возраста; желудочно-кишечные симптомы – у 553/783 (71%): боли в животе (285/783, 36%), диарея (214/783, 27%), рвота (196/783, 25%). Поражения кожи у 330 (42%) детей были представлены эритематозно-папулезной сыпью, очагами эритемы и плотным отеком кистей и стоп. Симптомы со стороны дыхательных путей регистрировали нечасто: у 35 (4.5%) детей – кашель и у 32 (4%) – боль в горле [11]. Хотя летальные исходы у детей встречаются редко, тяжелое течение заболевания (в том числе с выраженным воспалением и нереспираторными проявлениями) у них встречается чаще, чем при гриппе [4].

COVID-19 у взрослых

Возрастная структура

Известно, что с возрастом происходит старение иммунной системы, снижается ее эффективность, что приводит к нарушению регуляции иммунных механизмов и часто – к развитию воспаления. Этот механизм обуславливает повышенную восприимчивость пожилых людей ко многим инфекционным заболеваниям, в том числе COVID-19, и их тяжелое течение [12]. В работах по анализу причин тяжелого течения COVID-19 обычно указывают на такие патологии, как ожирение, артериальная гипертензия и другие заболевания сердечно-сосудистой системы, причем особенно для пациентов 60 лет и старше. Среди других сопутствующих заболеваний в качестве негативных факторов выделяют сахарный диабет (СД) 2 типа, СД 1 типа, хроническую болезнь почек, хроническую obstructивную болезнь легких (ХОБЛ), онкологические заболевания и анемию. Влияние этих заболеваний (за исключением СД 1 типа) также наиболее выражено у пациентов 60 лет и старше [13]. Пожилые пациенты более подвержены нейропсихиатрическим и когнитивным нарушениям при COVID-19, а в случае уже имеющихся расстройств этого спектра и деменции эти патологии после перенесенной коронавирусной инфекции прогрессируют [14].

Гендерная структура

Во время пандемии COVID-19 в большинстве стран регистрировали более высокие показатели летальности среди мужчин по сравнению с женщинами [15]. Мужчины, и мальчики в том числе, болели COVID-19 значительно чаще и тяжелее, чем женщины. Это может быть связано с активирующим влиянием андрогенов на репликацию коронавируса [4]. Тестостерон участвует в корегуляции синтеза ACE2 и трансмембранной сериновой протеазы-2 (TMPRSS2), которая

обеспечивает проникновение SARS-CoV-2 в клетки-мишени. С другой стороны, низкий уровень тестостерона повышает риск кардиопульмональных осложнений. Гипогонадизм отмечен как важный фактор неблагоприятного течения COVID-19 у мужчин [16].

Беременность и роды

Беременность – это особое состояние организма женщины, во время которого наблюдаются физиологические изменения, такие как увеличение частоты сердечных сокращений и потребления кислорода, снижение емкости легких и повышенный риск тромбозомболических осложнений. Эти изменения влияют на материнскую заболеваемость, функцию и целостность плаценты с неизбежным дальнейшим риском для плода и новорожденного. Беременность сама по себе представляет собой естественное состояние иммуносупрессии с отклонением от клеточно-опосредованного иммунитета. Сочетание этих биологических факторов у беременных женщин может способствовать неблагоприятному исходу таких респираторных заболеваний, как грипп (<https://www.influenza.spb.ru/files/publications/rii-influenza-pregnancy-clinical-guidelines-2015.pdf>), однако абсолютный риск тяжелой формы COVID-19 для беременных оказался низким [17].

Установлено, что большинство беременных женщин переносит COVID-19 в легкой форме, однако заболевание оказывает влияние на течение беременности и родоразрешение. У беременных с COVID-19 повышена частота преэклампсии и преждевременных родов [18], а также родоразрешения путем кесарева сечения: 67.2-94.0% среди переболевших [19].

У новорожденных зарегистрировано как отсутствие внутриутробной вертикальной передачи инфекции и сопоставимой с общепопуляционными показателями частоты осложнений [18], так и выявление РНК SARS-CoV-2, что позволяет предполагать возможность вертикальной передачи инфекции. Циркуляция SARS-CoV-2 у матери повышает риск инфицирования новорожденных даже при полном соблюдении противоэпидемических мер [20-22]. Высока частота госпитализации новорожденных, родившихся от матерей с COVID-19, в отделение интенсивной терапии – около 25% [19].

Группу наиболее высокого риска развития тяжелых форм COVID-19 составляют беременные и родильницы с соматическими патологиями: хроническими заболеваниями легких, в том числе бронхиальной астмой средней и тяжелой степени тяжести; заболеваниями сердечно-сосудистой системы, в том числе артериальной гипертензией; сахарным

диабетом, онкологическими заболеваниями, ожирением, хронической болезнью почек, заболеваниями печени [23, 24]. В период пандемии 2020 года у беременных с COVID-19 по сравнению с общей популяцией отмечены более высокие показатели материнской (в 38.2 раза) и перинатальной смертности (в 1.9 раза). Риск материнской смерти при COVID-19 ассоциирован с коморбидными факторами: ожирением, сахарным диабетом, хронической артериальной гипертензией, болезнями органов дыхания, анемией, а также поздним началом терапии [20-22]. Описан случай стремительного течения COVID-19 у беременной с медианой времени от начала симптомов инфекционного процесса до летального исхода всего 2 недели [25].

У беременных после перенесенной инфекции COVID-19 регистрируют различные патологии: самопроизвольные выкидыши в первом и втором триместрах, преждевременные роды, развитие фетоплацентарной недостаточности. В ряде случаев диагностируют задержку развития плода, что объясняют снижением маточно-плацентарного кровотока при COVID-19. Кроме того, у переболевших беременных могут манифестировать хронические заболевания и не исключены послеродовые кровотечения [23, 24].

Осложненное течение COVID-19

Сердечно-сосудистые патологии

Инфекцию SARS-CoV-2 поначалу рассматривали как заболевание, которое преимущественно поражает легкие. Однако по мере накопления клинических данных стало понятно, что эта вирусная инфекция часто сопровождается мощным иммунным ответом на инфекцию, в том числе гиперпродукцией провоспалительных цитокинов (цитокиновым штормом). Это может приводить к поражению многих органов и систем, в том числе сердца и сосудов. Гиперкоагуляционный статус, характерный для больных COVID-19, вносит свой вклад в развитие легочной эмболии и инфаркта миокарда. В обзоре Ruzzenenti с соавт. [26] рассмотрен ряд сердечных аномалий и патологий, регистрируемых у пациентов с COVID-19. Разобраны возможные патогенетические механизмы, в которых задействован напрямую этиологический агент – SARS-CoV-2, а также косвенные повреждения, вызванные пандемией COVID-19. К последним следует отнести и сокращение объемов помощи при острых и хронических сердечно-сосудистых заболеваниях, что приводит к высоким показателям смертности и заболеваемости кардиологических больных.

Ишемическая болезнь сердца. Ишемическая болезнь сердца (ИБС) связана с тяжелой/критической

формой COVID-19, поступлением в отделение интенсивной терапии, прогрессированием заболевания и смертностью. Уже через полгода с начала пандемии на основании анализа литературных данных Mitrani с соавт. [27] сообщали, что 20–30% госпитализированных с COVID-19 пациентов имели признаки поражения миокарда, и предупреждали, что у переболевших, даже при якобы восстановленной сердечной функции, в будущем могут возникать кардиомиопатии и сердечные аритмии. Указанные авторами одними из первых охарактеризовали эту патологию как «постковидный кардиосиндром» (post-COVID-19 cardiac syndrome).

Повреждение миокарда при COVID-19 коррелирует с худшим исходом, причем более высокие уровни тропонина регистрируют у пациентов, относящихся к группам повышенного риска: у мужчин, пожилых людей и имеющих сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания [26, 28]. На основании мета-анализа 40 исследований, в которые вошло 22 148 пациентов с ИБС, Liang с соавт. [29] показали, что ИБС ассоциирована с плохим прогнозом COVID-19 и повышенной смертностью. Кроме того, выявлено неблагоприятное влияние артериальной гипертензии на связь между ИБС и плохим прогнозом COVID-19.

В обширной научной медицинской литературе, вышедшей в течение последних трех лет, имеются сообщения о поражении миокарда при COVID-19 (см. обзоры [4, 30, 31]). Причины повреждений миокарда разнообразны. Это и коронарогенные некрозы, и острые проявления ИБС как пре-, так и коморбидного состояния [4].

И все-таки вопрос о том, является ли поражение миокарда прямым действием вируса на сердце и сосуды или следствием тяжелого течения вирусного заболевания, в том числе генерализованного сепсиса [26], остается предметом дискуссий.

Артериальная гипертензия. Сообщалось о специфических сопутствующих заболеваниях, связанных с повышенным риском инфекции и неблагоприятными исходами: развитием повышенной тяжести повреждения легких и смертностью. Наиболее частым сопутствующим заболеванием была гипертония (27–30%). Частота, с которой пациенты с COVID-19 страдают гипертонией, не обязательно подразумевает причинно-следственную связь между гипертонией и тяжестью течения COVID-19. Артериальная гипертензия характерна для большинства пожилых людей, а именно эта возрастная группа подвержена высокому риску заражения SARS-CoV-2 и тяжелым формам течения COVID-19 с последующими осложнениями. Больные с гипертонией часто получают лечение

ингибиторами ACE и блокаторами рецепторов ангиотензина II (ARBs; angiotensin II receptor blockers). Снижая образование ангиотензина II в случае ингибиторов ACE либо препятствуя его действию путем блокирования AT1-рецепторов в случае ARBs, эти агенты могут фактически способствовать системному уменьшению воспаления, особенно в легких, сердце и почках. Таким образом, ингибиторы ACE и ARBs могут снизить вероятность развития острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), миокардита или острого повреждения почек – патологических состояний, характерных для пациентов с COVID-19 [32].

Фибрилляция предсердий. Отмечена связь между инфекцией COVID-19 и увеличением частоты фибрилляции предсердий (ФП). Дисфункциональная поддержка микрососудов эндотелиальными клетками может повысить склонность к ФП за счет усиления воспаления миокарда, фиброза, увеличения отека тканей и интерстициального гидростатического давления. Все эти факторы могут привести к электрическим возмущениям на тканевом и клеточном уровне. Также рассматривают вклад ангиотензина, легочной гипертензии и регуляторных T клеток в качестве дополнительных факторов ФП во время инфекции COVID-19 [33].

Нарушения гемопоэза. При COVID-19 часто регистрируют нарушения в гемопоэзе, морфологическом составе и функциональном состоянии клеток крови. Лимфопения относится к наиболее распространенной патологии кроветворной системы, причем чаще всего у тяжелых больных с неблагоприятным прогнозом. Так, в результате систематического обзора и мета-анализа, проведенного на 24 исследованиях с участием 3099 человек, Huang & Pranata [34] выявили, что у пациентов с плохим исходом COVID-19 количество лимфоцитов ниже (в среднем 361.06 клеток/мкл), чем при благоприятном исходе. Также обнаружено пониженное количество лимфоцитов у перенесших ОРДС, получавших помощь в отделении интенсивной терапии и у пациентов с тяжелой формой COVID-19. В целом, лимфопения была связана с тяжелым течением заболевания, причем на связь между числом лимфоцитов и составным неблагоприятным исходом влиял возраст [34, 35].

У пациентов с анемией часто в анамнезе было одно или несколько сопутствующих заболеваний и течение COVID-19 было тяжелым. У большинства пациентов в группе анемии были выявлены повышенные уровни С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина (ПКТ) и креатинина, а также показатели СОЭ, D-димера, миоглобина, Т-промозгового натрийуретического пептида (Т-про-МНП) и азота мочевины. Кроме того, доля

пациентов с одышкой, повышенным уровнем СРБ и ПКТ положительно коррелировала с тяжестью анемии [36].

Во многих исследованиях показано, что инфекция COVID-19 ассоциирована с повышенным риском тромбообразования – основным триггером многих осложнений этого заболевания (см. обзоры [37, 38]). Например, Di Minno с соавт. [39], проанализировав 20 исследований с участием 1988 пациентов с COVID-19, рассчитали, что средневзвешенная распространенность венозной тромбоэмболии (ВТЭ) составляет 31.3%, тромбоза глубоких вен – 19.8%, тромбоза легочной артерии – 18.9%, причем эти патологии чаще всего диагностировали у пациентов с тяжелой формой течения COVID-19. При аутопсии тромбоз глубоких вен регистрируют в 40–60% случаев, а тромбоз легочной артерии становится непосредственной причиной смерти 20–25% умерших пациентов [40].

Онкологические заболевания и COVID-19

Онкологические заболевания и COVID-19 приводят к повышенному риску тромбоза, исключительно высоким уровням D-димера и – в некоторых случаях – к неэффективности антикоагулянтной терапии. Онкологические больные более восприимчивы к инфекции SARS-CoV-2, и уровень смертности в этой когорте выше, чем в общей популяции [41]. Grivas с соавт. [42] обследовали 4966 пациентов со злокачественными новообразованиями и COVID-19. Пожилой возраст, мужской пол, ожирение, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, болезни почек, сахарный диабет, негроидная раса, латиноамериканская этническая принадлежность, недавно проведенная цитотоксическая химиотерапия и онкогематология были ассоциированы с повышенной частотой COVID-19. Среди госпитализированных пациентов низкое или высокое абсолютное количество лимфоцитов, высокое абсолютное количество нейтрофилов, низкий уровень тромбоцитов, отклонение от нормальных показателей уровней креатинина, тропонина, лактатдегидрогеназы и СРБ коррелировали с высоким риском тяжелого течения COVID-19. Специфическая противоопухолевая терапия ассоциировалась с высокой смертностью [42]. Множество различных симптоматических проявлений COVID-19 и их перекрывание онкосимптоматикой создают проблемы для специалистов, в задачи которых входит диагностика и маршрутизация онкологических больных в эпоху пандемии COVID-19. Кроме того, клиницисты сталкиваются с трудностями дифференцировки причины той или иной патологии, например интоксикации при COVID-19 и побочного действия

химиопрепаратов, используемых для лечения онкологии [43].

Пневмония и ОРДС

При COVID-19 возможно вовлечение в патологический процесс нижних дыхательных путей с развитием вирусной пневмонии, а при тяжелом течении – ОРДС, вплоть до летального исхода на фоне полиорганной недостаточности, особенно у пациентов пожилого возраста и лиц с рядом сопутствующих заболеваний (сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, онкологические заболевания и др.) [8]. Пневмония проявляется массивным паренхиматозным поражением легочной ткани, диффузным альвеолярным повреждением (ДАП), тромботическими явлениями, нарушением вентиляционно-перфузионных отношений [44].

Выявлено, что морфологическим субстратом ОРДС является ДАП. Важно заметить, что при COVID-19 эта патология характеризуется дисхронией и пролонгацией фаз развития ДАП, вовлечением в патологический процесс сосудистого русла легких и развитием альвеолярно-геморрагического синдрома [45]. Гиперреактивность иммунной системы играет основную роль в патогенезе ОРДС – одной из основных причин смерти пациентов с COVID-19. Иммунопатогенез ОРДС связан с повышенным уровнем провоспалительных цитокинов: интерлейкина 6 (IL6), IL1, IL17 и фактора некроза опухоли α (TNF α). Их неконтролируемая продукция, так называемый цитокиновый шторм, приводит к гиперовоспалительной реакции, как локальной, так и системной [46]. Чрезмерное выделение цитокинов в кровеносное русло приводит к поражению эндотелия сосудов и тромбоэмболическим осложнениям, что утяжеляет состояние пациентов. ОРДС при COVID-19 регистрируют приблизительно в 15% случаев [46], а его течение отличается худшим прогнозом по сравнению с ОРДС при других заболеваниях. Летальность от ОРДС при COVID-19 составляет 26.0–61.5% [45].

На фоне и после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии возможно развитие гнойно-деструктивных поражений легких и плевры. Хирургическая тактика с использованием малоинвазивных видеоторакоскопических методов лечения позволяет добиться раннего очищения и санации плевральной и внутрилегочной полостей, что ведет к более раннему и успешному восстановлению здоровья пациента и сокращению сроков его пребывания в стационаре [47].

Болезни легких и COVID-19

Пневмомедиастинум, скопление воздуха в средостении, может возникать как при различных

заболеваниях, под действием четко установленных этиологических факторов, так и спонтанно. У больных COVID-19, которым не проводили интубации трахеи и ИВЛ, пневмомедиастинум относят к спонтанной форме. Симптом этой патологии – за грудиной боль – бывает основным клиническим проявлением при первичном обращении пациентов в лечебные учреждения. «Входными воротами» SARS-CoV-2, этиологического агента COVID-19, служит эпителий дыхательных путей. Вирус достаточно быстро проникает в клетки легочных альвеол (основные клетки-мишени), вызывая ДАП. В последующем патологический процесс протекает по общему сценарию развития пневмомедиастинума. При проведении ИВЛ или просто при кашле у больных повышается внутриальвеолярное давление, что может привести к разрыву альвеол и проникновению воздуха за их пределы. Воздух распространяется от альвеол к корню легких и средостения, согласно эффекту Macklin [48], что и приводит к реализации клинической картины этой нозологии [49].

Большинство пациентов с ХОБЛ имеет длительный анамнез курения или подвергается воздействию вредных частиц или газов. Это ослабляет защиту легких даже спустя годы после прекращения воздействия. Более того, ХОБЛ характеризуется длительной иммунной дисфункцией, которая влияет как на легочные, так и на системные клеточные и молекулярные медиаторы воспаления. Есть сообщения о повышенной восприимчивости к вирусным респираторным инфекциям у пациентов с ХОБЛ, что часто усугубляется бактериальными коинфекциями и приводит к неблагоприятным клиническим исходам. ХОБЛ, по-видимому, повышает как восприимчивость к SARS-CoV-2, так и тяжесть течения COVID-19 [50].

Дерматологические проявления COVID-19

В ряде сообщений обсуждаются кожные проявления COVID-19. Все изменения кожного покрова делятся на 5 групп: 1) пятнисто-папулезные высыпания (47%); 2) акральная эритема с пузырьками или гнойничками – «ковидные пальцы» (19%); 3) уртикарные высыпания (19%); 4) ветряночноподобные высыпания (9%); 5) ливедо, или некроз тканей (6%) [51]. При исследовании биоптатов кожи установлено, что причиной дерматопатологии служит тромботический васкулит с SARS-CoV-2-ассоциированным эндотелиитом (вирус обнаруживают в эндотелии). Кроме того, у больных COVID-19 регистрируют поражения слизистых оболочек различных органов (глаза, пищеварительной, мочеполовой систем). Истинную причину поражений кожи при COVID-19 еще предстоит

установить, однако в настоящее время рассматриваются следующие версии: прямое повреждение вирусом; реактивное воспаление; тромбоз и васкулит; токсико-аллергическое воздействие препаратов, применяемых при лечении COVID-19; различные ятрогенные факторы [4, 51].

Кишечные проявления COVID-19

Патологии со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) характерны для каждого четвертого пациента, госпитализированного с COVID-19 [52]. Согласно данным, представленным Lin с соавт. [53], SARS-CoV-2 может вызывать поражение пищеварительной системы более чем у 50% инфицированных лиц.

Гастроэнтерологическая симптоматика усиливает риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19. Наиболее частые проявления COVID-19 со стороны ЖКТ – анорексия, диарея, тошнота, абдоминальная боль и рвота [54, 55]. Могут наблюдаться эрозивно-язвенные повреждения слизистой оболочки на всем протяжении ЖКТ [56].

Выделенные из образцов стула инфицированных пациентов вирусные компоненты рассматривают в концепции фекально-орального пути передачи SARS-CoV-2. Кроме того, вирусную РНК обнаруживают в образцах крови инфицированных пациентов, что предполагает гематологическую диссеминацию вируса как возможный путь поражения ЖКТ [57]. Учитывая, что на железистых и покровных эпителиальных клетках тонкой кишки обильно экспрессирован ACE2, рецептор SARS-CoV-2, становится понятным, почему вирус не только реплицируется в кишечнике, но и длительно выделяется из него: иногда на протяжении месяца и более [58]. Репликация вируса в энтероцитах кишечника может приводить к развитию воспалительной реакции по типу геморрагических энтероколитов [46].

Гастроэнтерологическая симптоматика усиливает риск неблагоприятных и жизнеугрожающих осложнений COVID-19.

Заболевания печени и COVID-19

При COVID-19 часто, почти у каждого второго тяжелого больного, регистрируют лабораторные признаки нетяжелой печеночно-клеточной недостаточности. Могут наблюдаться изменения со стороны печеночных ферментов. В этом случае поражение печени носит многофакторный характер и является следствием прямого действия вируса на гепатоциты и холангиоциты, иммуноопосредованного воспаления, гипоксии и приема гепатотоксичных лекарственных препаратов [57, 59].

На основании гистопатологических исследований, проведенных на 150 вскрытиях пациентов, умерших от COVID-19 в период с марта 2020 г. по март 2022 г., Pesti с соавт. [60] пришли к выводу, что эндотелиальное повреждение относится к наиболее распространенным изменениям в печени, характерным, но не специфическим при COVID-19. Обнаружение вирусных компонентов – РНК и белков – в непаренхиматозных клетках печени свидетельствует о цитотоксическом действии SARS-CoV-2 не только в легких, но и в других органах, в том числе в печени. Некроз/апоптоз и повреждение эндотелия, связанные с инфекцией SARS-CoV-2, позволяют предположить, что пациенты, которые перенесли тяжелую форму COVID-19, могут столкнуться с длительным восстановлением печени и, следовательно, им следует регулярно наблюдаться в постковидный период.

Смертность пациентов с хроническими заболеваниями печени, в том числе с циррозом печени, при COVID-19 достигает 40%. Факторами, усугубляющими течение COVID-19 у таких пациентов, являются: иммуноопосредованное повреждение клеток печени, прямая цитотоксичность в результате репликации вируса в гепатоцитах, гипоксия, лекарственное повреждение печени, реактивация ранее латентно протекавших заболеваний печени (в том числе вирусных гепатитов В, С) [61]. Описаны случаи аутоиммунного гепатита после недавно перенесенного COVID-19, причем у этих пациентов регистрировали высокие титры антител класса G к SARS-CoV-2 [62].

Заболевания мочевыделительной системы и COVID-19

Острое повреждение почек (ОПП), независимо от исходной функции почек, относится к частым осложнениям COVID-19 и ассоциировано с повышенной смертностью и заболеваемостью. Чаще всего COVID-19 вызывает острый канальцевый некроз; однако в некоторых случаях также были зарегистрированы фокально-сегментарный гломерулосклероз и прямое поражение почек вирусом. ОПП, вторичное по отношению к COVID-19, – многофакторный процесс. Даже легкое нарушение функции почек относится к независимым факторам риска заражения COVID-19, госпитализации и смертности. У пациентов на диализе особенно повышен риск тяжелых осложнений, связанных с COVID-19, в том числе аритмии, шока, ОРДС и острой сердечной недостаточности [63]. Большие надежды на улучшение исходов у пациентов с заболеванием почек возлагают на программы вакцинации [64].

Повреждение почек может быть обусловлено прямым действием вируса при его проникновении в клетки почечной ткани или возникает

вторично – вследствие иммунологических, гемокоагуляционных и ишемических нарушений [65]. Почечная недостаточность часто развивается у пациентов с COVID-19 при длительном нахождении в отделении интенсивной терапии, причем ее терапия в таких случаях затруднительна, так как требует привлечения экстракорпоральных систем диализа [46].

В исследовании Чеботаревой с соавт. [66] участвовало 1 280 пациентов с COVID-19. Слабо выраженную и умеренную протеинурию (от 0.3 до 3 г/л) диагностировали у 648 участников (50.6%), гематурию – у 77 (6.0%), лейкоцитурию – у 282 (22.0%). ОПП развилась у 371 (28.9%) пациента. В большинстве случаев заболевание останавливалось на первой стадии, а лечение гемодиализом потребовалось только 2.7% (10) больных. Независимыми факторами риска ОПП были возраст старше 65 лет, увеличение уровней маркеров воспаления (СРБ и ферритина), D-димера и удлинение активированного частичного тромбопластинового времени. Наличие ОПП ассоциировалось с достоверным повышением риска смерти.

Роль SARS-CoV-2 в развитии симптомов нижних мочевыводящих путей (СНМП), которые проявляются частыми императивными позывами, дизурией, никтурией, до конца не выяснена. Предполагают, что в развитии СНМП играет роль стимулируемая вирусом активация ACE2-экспрессии, цитокинов, Toll-подобного рецептора 4 (Toll-like receptor 4, TLR4) и других молекул и процессов. Повышение уровня цитокинов, которые выделяются в мочу и/или экспрессируются в мочевом пузыре, и наличие СНМП у пациентов с COVID-19 получили в литературе название «мочевые симптомы *de novo*», или «COVID-19-ассоциированный цистит» (COVID-19 associated cystitis, CAC). Эта патология развивается на фоне отсутствия бактериального возбудителя в моче [67].

Для пациентов, ранее перенесших COVID-19 в дебюте острого пиелонефрита, была характерна повышенная частота развития апостематозного пиелонефрита, более сильное повреждение тубулоинтерстициальной ткани почек. Чаще наблюдалась гиперфльтрация, гипостенурия, а также более выраженное повышение уровней фибриногена, СРБ, прокальцитонина и липокалина-2, ассоциированного с нейтрофильной желатиназой (UNGAL). Почти у 50% больных с острым пиелонефритом, ранее перенесших COVID-19, сохранялся мочевого синдром при обследовании через 3-4 месяца после начала заболевания [68].

Сахарный диабет и COVID-19

Диабет – одно из наиболее часто встречающихся сопутствующих заболеваний у пациентов с COVID-19:

его распространенность составляет от 7 до 30%. У диабетиков, инфицированных SARS-CoV-2, отмечают более высокий уровень госпитализации, тяжелой пневмонии и смертности по сравнению с не страдающими диабетом пациентами. Хроническая гипергликемия ставит под угрозу врожденный и гуморальный иммунитет. Кроме того, диабет ассоциирован с хроническим воспалительным состоянием слабой степени, которое способствует развитию усиленной воспалительной реакции и, следовательно, ОРДС. Показано, что SARS-CoV-2 оказывает повреждающее действие на поджелудочную железу, что усиливает гипергликемию у диабетиков и, более того, индуцирует диабет у ранее не болевших [69].

Кроме роли триггера в развитии диабета, SARS-CoV-2 может вызывать острый панкреатит из-за прямого инфицирования ткани поджелудочной железы вирусом или из-за синдрома системной полиорганной дисфункции, сопровождающегося повышенным уровнем амилазы и липазы [70].

Больные COVID-19 и сахарным диабетом (СД) 2 типа отличаются выраженной устойчивой гипергликемией, однако у трети из них бывают эпизоды гипогликемии. Терапия дексаметазоном приводит к наиболее выраженной гипергликемии – без эпизодов гипогликемии. Целесообразно рекомендовать как минимум 5–6-кратное исследование уровня глюкозы крови (с обязательной ее оценкой в ночное время) даже стабильным больным с сочетанной патологией после окончания лечения глюкокортикостероидами [71].

У пациентов с СД, по сравнению с пациентами без этого заболевания, частота COVID-19 была на 21.8% выше, пневмония – в три раза чаще. У больных СД вирусная пневмония протекала тяжелее. При клиническом наблюдении было отмечено увеличение доли лиц с обширным (>50%) поражением легких (в 2.2 раза) [72]. Пациенты с СД, у которых развилась пневмония, вызванная COVID-19, имели более высокую вероятность госпитализации (+8.0%), интубации (+8.1%), госпитализации в отделение интенсивной терапии (+4.5%) по сравнению с пациентами без СД. При анализе лабораторных данных отмечено повышение показателей СРБ, креатинина и фибриногена, дольше сохраняются маркеры гиперкоагуляции, включая более медленную нормализацию уровней антитромбина III, фибриногена и D-димера. В целом, наличие сопутствующего СД при COVID-19 ассоциировано с тяжелой формой пневмонии, стойким снижением кислородной обеспеченности, высокой гипергликемией, акселерацией почечных дисфункций, системных воспалительных нарушений и гиперкоагуляции [72, 73].

У больных СД 2 типа с COVID-пневмонией летальность составляет около 15%, причем этот показатель достоверно выше у лиц мужского пола и пациентов, находящихся на инсулинотерапии. Летальность была достоверно ниже у пациентов в возрасте менее 65 лет, а также у лиц, получающих метформин, антигипертензивную терапию в целом, бета-блокаторы, диуретики и блокаторы РАС [74].

Ожирение и COVID-19

Экспрессия ACE2 в жировой ткани выше, чем в легочной, из чего логично предположить, что жировая ткань может быть уязвима для инфекции SARS-CoV-2. Показано, что пациенты с ожирением также попадают в группу риска по неблагоприятному течению и исходам COVID-19, включая дыхательную недостаточность, потребность в ИВЛ и высокую смертность [3].

Поражения нервной системы при COVID-19

Неврологические нарушения

При COVID-19 у трети пациентов регистрируют симптомы поражения нервной системы. Во время болезни пациенты жалуются на головную боль. У них диагностируют нарушение сознания, атаксию, острые цереброваскулярные события, судороги, гипосмию/аносмию, гипогевзию/дистевзию и невралгию [42]. Следует отметить, что головная боль, нарушения обоняния и вкуса возникают рано и часто (до 90%), могут быть первыми, иногда единственными и стойкими, проявлениями болезни [4]. В обзоре Чухловиной [75] приведен сравнительный анализ частоты встречаемости нарушений обоняния и вкуса в зависимости от возраста заболевших и тяжести течения COVID-19. Оказалось, что пациенты с гипосмией и гипогевзией были моложе и заболевание у них протекало легче.

При COVID-19 воспалительный процесс начинается преимущественно с носоглотки – «входных ворот» SARS-CoV-2. Анатомическое строение полости носа и особенности ее аэродинамики способствуют проникновению патогенов в обонятельный эпителий. SARS-CoV-2 взаимодействует с белком ACE2, экспрессированным на поверхности клеток, проникает в клетку и реплицируется, поражая одну клетку за другой. Результат этого процесса – нарушение обоняния. Это, безусловно, упрощенный механизм патогенеза дизосмии, вызванной SARS-CoV-2, и полного понимания этого процесса пока нет. Например, показано, что SARS-CoV-2 может проникать в хозяйские клетки не только через взаимодействие с ACE2, но и с клеточным рецептором CD147 [76]. Авторами показано, что в системе *in vitro* меплазумаб – гуманизированное антитело против CD147 – эффективно ингибирует

проникновение SARS-CoV-2 в клетки хозяина. Кроме того, взаимодействие между CD147 и белком шипа SARS-CoV-2 подтверждено в биохимических и иммунохимических тестах ($K_d=1.85 \times 10^{-7}$ M), а также колокализацией этих двух белков в клетках Vero E6 [76]. Регуляторная роль CD147 в активности клеток центральной нервной системы (ЦНС) известна, и использование этого клеточного рецептора в качестве мишени для фармакотерапии болезней ЦНС, в том числе при нейродегенерации, широко обсуждалось в литературе еще до пандемии COVID-19 (см. обзор [77]).

Среди механизмов повреждения нервной системы продолжают обсуждать прямое цитотоксическое действие SARS-CoV-2, системную воспалительную реакцию и цитокиновый шторм, аутоиммунное повреждение, гипоксию вследствие развития патологии дыхательной и сердечно-сосудистой систем, тромботические и тромбоэмболические осложнения, непосредственное поражение эндотелия микроциркуляторного русла. Обсуждается также возможность прямого поражения головного мозга [4, 78, 79].

У пациентов с тяжелыми системными проявлениями при COVID-19 чаще, чем при легком течении, встречались неврологические симптомы. Чаще всего диагностировали нервно-мышечные расстройства (33.7%), цереброваскулярные патологии (27.3%), острую энцефалопатию (19.4%), судороги (7.8%) и другие состояния (11.6%), включая икоту, миоклонический тремор, синдром Горнера и поперечный миелит. Описаны случаи острой геморрагической некротической энцефалопатии, синдрома Гийена-Барре с преимущественным поражением краниальных нервов при COVID-19 [80-82].

Появляется все больше доказательств того, что COVID-19 может быть связан с ишемическим инсультом. COVID-инсульт встречается во всех возрастных группах и преимущественно у лиц мужского пола. Показано, что при COVID-19 доля ишемических инсультов выше, чем у пациентов того же возраста с другими заболеваниями. Отмечено и повышение бремени ишемических инсультов в молодой популяции, но сохранится ли эта тенденция после завершения пандемии, пока непонятно [83]. COVID-инсульт возникает одновременно с началом легочных проявлений или вплоть до 40 суток спустя. Клинические проявления COVID-19 чаще всего слабо выражены или даже отсутствуют. Большинство пациентов с COVID-инсультом достигают полного или частичного выздоровления, но у четверти больных заболевание заканчивается летальным исходом. В основе патофизиологических механизмов инсульта при COVID-19 лежит всем известная триада Вирхова (гиперкоагуляция,

гемодинамические изменения и повреждение/дисфункция эндотелия). COVID-инсульт является многофакторным поражением, но преимущественно эмболическим и чаще связан с сердечно-сосудистыми факторами риска, чем с коагулопатией. Связываясь с хозяйскими клетками, SARS-CoV-2 истощает их по важному компоненту PAC – ACE2, тем самым индуцируя нарушения в функционировании эндотелия и формирование тромбов *in situ*. Для пациентов с COVID-19 характерен дисбаланс биохимических показателей, в частности соотношения ACE1/антитромбин II, что сопровождается подъемом артериального давления, гиперпродукцией цитокинов, повышением проницаемости сосудов. Часто регистрируют атеротромботические и эмболические варианты ишемического инсульта у пациентов с COVID-19. Особенностью патологии ЦНС при COVID-19 является большой совокупный объем поражения вещества головного мозга [84, 85].

Для пациентов с неврологическими и генетическими заболеваниями COVID-19 представляет угрозу. Пациенты с синдромальной патологией подвержены повышенному риску осложнений COVID-19 [86, 87].

Психические нарушения

Нейропсихиатрические симптомы COVID-19 чаще всего связаны с множеством биологических и социальных факторов, включая нарушения электролитного баланса, воспаление печени, нарушение функции почек, нарушение оксигенации, гиперовоспаление и изоляцию. Выраженная нейротропность SARS-CoV-2 считается одной из причин возникновения психических нарушений при COVID-19. Этот коронавирус может проникать непосредственно в нейроны и клетки глии ЦНС и активно реплицироваться в них. Это приводит к апоптотическим процессам и запускает каскад реактивного воспаления в головном мозге. По мнению Nakamura с соавт. [88], вызванная вирусом воспалительная реакция может привести к дисфункции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), что приводит к инфильтрации иммунными клетками и повреждению тканей ЦНС. Прямая вирусная инвазия ЦНС встречается редко даже среди пациентов с тяжелыми симптомами. Возникновению или обострению психических расстройств способствует коагулопатия, вызванная SARS-CoV-2 [88, 89].

Психические нарушения при COVID-19 могут возникать как в остром периоде болезни, так и после купирования основных симптомов. Кроме того, COVID-19 может вызывать обострение ранее возникших психических расстройств [89].

Специалисты по психическим заболеваниям пришли к выводу, что за первый год пандемии число

тяжелых депрессивных расстройств во всем мире увеличилось на 27.6%, а тревожных – на 25.6% [84]. На формирование депрессивных состояний, непосредственно или опосредованно связанных с COVID-19, влияют многие факторы. Это могут быть нейротропность SARS-CoV-2, нейротоксичность вследствие инфицирования коронавирусом, побочные эффекты медикаментозного лечения, травмирующая психику информация, социальная изоляция, неуверенность в будущем, смерть близких и другие.

Десятилетия исследований травм показали, что для большинства людей негативные жизненные события, такие как тяжелая утрата или стихийные бедствия, обычно сопровождаются устойчивостью (минимальное влияние на симптомы тревоги и/или депрессии) или восстановлением (первоначальное кратковременное усиление симптомов тревоги и/или депрессии) с последующим выздоровлением. Эта закономерность соответствует результатам крупномасштабных исследований в контексте COVID-19. В мета-анализе лонгитюдных когортных исследований выявили резкое усиление психической симптоматики в начале пандемии, хотя со временем наметилась тенденция к снижению [90].

Тревога, депрессия, панические атаки, диссонансия – эти аффективные расстройства встречаются у пациентов и реконвалесцентов COVID-19 чаще всего [91]. Кроме вышеперечисленных, Mazza с соавт. [92] регистрировали на фоне пандемии посттравматическое стрессовое расстройство и обсессивно-компульсивную симптоматику. В результате проведенного мета-анализа Deng с соавт. [93] выявили, что 45% пациентов с COVID-19 испытывают депрессию, 47% – тревогу, а у 34% был нарушен сон.

Патологии периферической нервной системы

Со стороны периферической нервной системы у пациентов с COVID-19 сообщалось о невралгии и повреждении скелетных мышц, синдроме Гийена–Барре, полиневрите, нарушениях нервно-мышечных соединений, нейроофтальмологических расстройствах, нейросенсорной тугоухости [94].

Рецептор SARS-CoV-2 – ACE2 – экспрессируется в клетках периферической нервной системы и скелетных мышц, что при COVID-19 приводит к изменениям в мышечно-скелетной системе. В мышцах наблюдают такие патологические процессы, как отек, некроз, атрофию, денервацию, дисфункцию диафрагмы. Выявлены случаи развития синовита, а в мягких тканях – гематомы. Описаны такие тяжелые проявления, как гангрена, «ковидные пальцы», атипичные

пролежни в положении лежа, а в костях – остеопороз и остеонекроз [2].

Поражения органа зрения

При COVID-19 наблюдаются изменения со стороны органа зрения. Частота офтальмологических проявлений COVID-19, по опубликованным данным, составляет от 0.8 до 31.6% [95]. Белки, имеющие отношение к ренин-ангиотензин-альдостероновой системе и играющие ключевую роль в патогенезе SARS-CoV-2, широко распространены в тканях глаза: пигментном эпителии, сетчатке и водянистой влаге. Как и в клетках других органов, взаимодействие S белка SARS-CoV с ACE2 рецепторами конъюнктивы и роговицы вполне реально [1]. У больных COVID-19, включая как госпитализированных, так и амбулаторных пациентов, офтальмологические патологии выявляют с частотой 11.4%. Конъюнктивит – наиболее частое проявление с превалированием гиперемии глаз, боли в глазах и фолликулярного конъюнктивита [96]. Выявлены случаи, когда гиперемия конъюнктивы предшествовала развитию пневмонии [97].

Постковидный синдром

У многих людей, перенесших COVID-19, симптомы могут сохраняться длительное время, значительно влияя на качество жизни и работоспособность. Это состояние уже получило название «постковидный синдром» (ПКС) и вызывает все большую обеспокоенность у специалистов системы здравоохранения во всем мире. ПКС быстро стал клинически и социально значимым патологическим состоянием, которое требует динамического наблюдения за реконвалесцентами COVID-19 и разработки реабилитационных программ [98]. ПКС – последствие COVID-19, характеризующееся сохранением у реконвалесцентов клинических симптомов не менее 12 недель после острой фазы заболевания [99].

Среди многочисленных симптомов ПКС со стороны нервной системы можно выделить следующие: снижение памяти, внимания, головокружение, головную боль, раздражительность, беспокойство; со стороны дыхательной системы – одышку, кашель, боль в груди; желудочно-кишечного тракта – анорексию, боль в животе, диспепсию, диарею. У реконвалесцентов COVID-19 иногда в течение длительного времени сохраняются или появляются такие поражения кожи, как зуд, крапивница и выпадение волос, а также фибромиалгия [84, 91]. В результате проведенного мета-анализа Alkodaymi с соавт. [100] выявили существенную неоднородность между исследованиями по

распространенности всех зарегистрированных симптомов.

Повреждения ЦНС сохраняются длительное время после выздоровления от COVID-19, что, возможно, связано с иммуноопосредованным ответом глиальных клеток, которые длительное время могут секретировать провоспалительные цитокины, включая IL6, IL12, IL15 и TNF α [101].

После разрешения острого COVID-19 многие испытывают постоянную усталость и/или когнитивные нарушения. Частота и изнурительный характер вышеперечисленных симптомов дают толчок к характеристике основных нейробиологических субстратов и к тому, как лучше всего их лечить.

Когнитивные и эмоциональные расстройства могут быть обусловлены несколькими причинами и относятся к наиболее частым проявлениям ПКС. В многочисленных исследованиях, проведенных за три года пандемии (см. обзор [102]), в мозге у пациентов с COVID-19 выявлены нарушения структуры и метаболизма (в том числе гипометаболизм в областях, связанных с мотивацией). С этими структурными и функциональными нарушениями ЦНС связаны такие последствия COVID-19, как дисфункция эндотелия, гипервоспаление, аутоиммунитет, полиорганная патология. Установлена причинно-следственная связь между определенными провоспалительными цитокинами, резкой сменой настроения и снижением когнитивных функций. Регистрируют и косвенные эффекты, обусловленные психологическими и социальными факторами, такими как изоляция, длительное пребывание на ИВЛ/седация [84, 102].

Проявления ПКС могут быть ассоциированы с длительной госпитализацией, тяжелой формой COVID-19. Хотя пожилые пациенты входят в группу риска летального исхода и осложнений, ПКС встречается чаще у более молодых реконвалесцентов (18-50 лет) [103, 104]. Более чем у трети пациентов с ПКС есть сопутствующие заболевания. Наиболее часто это артериальная гипертензия и другие сердечно-сосудистые заболевания, СД, болезни легких и ожирение. В связи с этим диагностика ПКС представляет сложную задачу, решение которой затрудняет отсутствие четких диагностических критериев и недостаточные знания по механизмам патогенеза. Это многофакторный процесс, ключевую роль в котором играют хроническое воспаление и гипоксия [99].

Последствия COVID-19 могут быть триггером аутоиммунных заболеваний. После перенесенного COVID-19 у некоторых пациентов появлялись такие заболевания, как системная красная волчанка,

гемолитическая анемия, тромбоцитопения, развивался синдром Гийена–Барре, васкулиты и рассеянный склероз [62].

У перенесших COVID-19 диагностируют офтальмологические патологии, включая конъюнктивит, передний увеит, хориоидит с отслойкой сетчатки, неврит зрительного нерва и васкулит сетчатки [97].

Перенесенный COVID-19 приводит к следующим осложнениям со стороны сердечно-сосудистой системы: повреждению миокарда вследствие цитокинового шторма с преимущественным развитием миокардитов; генерализованному повреждению эндотелия сосудов различной локализации; кардиотоксической патологии, обусловленной применением лекарственных препаратов; прогрессированию ранее имевшихся заболеваний этого профиля [83].

Поражение сердечно-сосудистой системы через 3 месяца после перенесенного COVID-19 выявлено у 71% пациентов при легкой степени тяжести заболевания, у 93% – при средней и 95% – при тяжелой степени. Диагностировали нарушение функционирования левого желудочка, признаки перенесенного перикардита и различные аритмии [105]. Следствием инфекции SARS-CoV-2 может быть ремоделирование миокарда левого предсердия в виде диффузного фиброза. Субстрат аритмии у пациентов, перенесших COVID-19, может локализоваться не только в устьях легочных вен, но и в других областях левого предсердия [106].

Через 3 месяца после COVID-19-пневмонии у реконвалесцентов выявляли скрытую правожелудочковую систолическую дисфункцию [107]. А через год, в сравнении с результатами обследования через 3 месяца после выписки, регистрировали повышение частоты сердечно-сосудистых заболеваний, в основном за счет развития артериальной гипертензии и хронической сердечной недостаточности. По результатам эхокардиографии (ЭхоКГ) выявляли изменение геометрии желудочков, сопровождающееся ухудшением диастолической и систолической функции левого желудочка (ЛЖ): снижением глобальной продольной деформации и деформацией апикальных и частично средних сегментов миокарда [108]. Осложненное пневмонией течение COVID-19 в отдаленные сроки после заболевания приводит к изменениям со стороны правых отделов сердца. При проведении ЭхоКГ наблюдали увеличение правых отделов сердца, повышение градиента трикуспидальной регургитации, систолического и среднего систолического давления в легочной артерии, легочного сосудистого сопротивления; а на электрокардиограмме – увеличенный по продолжительности интервал PQ, который

характеризует время прохождения электрического импульса от синусового узла до желудочков [109].

В отдаленные сроки после COVID-19 возможно развитие миоэндокардита. Выделяют два основных клинических варианта постковидного миокардита: аритмический (вновь развившаяся экстрасистолия, мерцательная аритмия при отсутствии систолической дисфункции) и декомпенсированный (с систолической дисфункцией и бивентрикулярной сердечной недостаточностью) [110]. К особенностям миокардита при COVID-19 относятся наличие коронарита и возможность сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом [111].

Гидроперикард следует рассматривать как специфическое проявление инфекции SARS-CoV-2 и учитывать при оценке симптомов ПКС. Экссудативные изменения перикарда выявляют после перенесенного COVID-19 в 12 раз чаще, чем в сопоставимой по демографическим показателям группе пациентов до пандемии. Высокая частота развития экссудативного перикардита, причем вне зависимости от степени тяжести COVID-19, предполагает необходимость динамического ЭхоКГ-контроля на протяжении как минимум 2 месяцев после перенесенного заболевания [112].

У перенесших COVID-19 также могут появляться или сохраняться гастроинтестинальные симптомы: диспепсия, дисбактериоз, повышение уровней печеночных ферментов, искажение и снижение вкусовых ощущений (дисгевзия и гипогевзия соответственно) [113]. Одно из постковидных проявлений – синдром раздраженного кишечника, который регистрируют даже через 6 месяцев после перенесенного заболевания [114].

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Курьшева НИ. Особенности оказания офтальмологической помощи в условиях пандемии COVID-19. Вестник офтальмологии 2021; 137(3), 106-14. doi: 10.17116/oftalma2021137031106.
2. Ramani SL, Samet J, Franz CK, Hsieh C, Nguyen CV, Horbinski C et al. Musculoskeletal involvement of COVID-19: review of imaging. Skeletal Radiol 2021; 50(9), 1763-73. doi: 10.1007/s00256-021-03734-7.
3. Sanchis-Gomar F, Lavie CJ, Mehra MR, Henry BM, Lippi G. Obesity and outcomes in COVID-19: when an epidemic and pandemic collide. Mayo Clin Proc 2020; 95(7), 1445-53. doi: 10.1016/j.mayocp.2020.05.006.
4. Хирманов ВН. COVID-19 как системное заболевание. Клиническая фармакология и терапия 2021; 30(1), 5-15. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-5-15.
5. Глыбочко ПВ, Фомин ВВ, Моисеев СВ, Авдеев СН, Яворовский АГ, Бровко МЮ и др. Факторы риска раннего развития септического шока у больных тяжелым COVID-19. Терапевтический архив 2020; 92(11), 17-23. doi: 10.26442/00403660.2020.11.000780.
6. Никитина ИВ, Донников АЕ, Крог-Йенсен ОА, Ленишкина АА, Дегтярева НД, Дегтярева АВ. Роль ренин-ангиотензиновой системы, иммунологических и генетических факторов в реализации

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, COVID-19 – очень сложное и тяжелое заболевание. Несмотря на трехлетнюю циркуляцию в человеческой популяции, возбудитель, SARS-CoV-2, остается главным объектом исследования вирусологов, молекулярных биологов и иммунологов, а COVID-19 продолжает поражать население Земли, удивляя специалистов здравоохранения разнообразием клинических симптомов и последствий. В начале пандемии совершенно не были понятны ни механизм патогенеза этого нового вирусного заболевания, ни стратегии его лечения. В срочном порядке проводили исследования по репозиционированию известных лекарственных средств и поиску новых. За прошедшие три года ситуация изменилась к лучшему: усилия ученых и клинических исследователей привели к пониманию основных причин тяжелого течения COVID-19 и неблагоприятных исходов, а также к разработке новых терапевтических и профилактических препаратов и стратегий реабилитации реконвалесцентов. В настоящее время доступны различные лекарственные средства, которые включают противовирусные препараты (молнупиравир, паксловид, ремдесивир), моноклональные антитела против SARS-CoV-2 (бамланивимаб/этесевимаб, касиривимаб/имдевимаб, сотровимаб, бектеловимаб), противовоспалительные препараты (дексаметазон), иммуномодуляторы (барицитиниб, тоцилизумаб) [115]. В кратчайший срок разработаны вакцины, применение которых спасло многие жизни. Вакцинация против COVID-19 стала эффективным способом снижения риска не только заражения SARS-CoV-2, но и развития тяжелого течения COVID-19, госпитализации и смерти.

- COVID-19 у детей. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(4), 16-26. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-4-16-26.
7. Сerezина ЕК, Обрезан АГ. Патофизиологические основы и диагностика поражений сердечно-сосудистой системы при коронавирусной инфекции. Кардиология 2022; 62(3), 82-8. doi: 10.18087/cardio.2022.3.n1468.
 8. Цыганова ЕВ, Глухоедова НВ, Жиленкова АС, Федосеева ТИ, Ющук ЕН, Сметнева НС. COVID-19 и особенности вовлечения сердечно-сосудистой системы. Терапевтический архив 2021; 93(9), 1091-9. doi: 10.26442/00403660.2021.09.201036.
 9. Сафина АИ, Закиров ИИ, Лутфуллин ИЯ, Волянюк ЕВ, Даминова МА. COVID-19 в детском возрасте: о чем говорит накопленный опыт. Российский вестник перинатологии и педиатрии 2020; 65(5), 193-7. doi: 10.21508/1027-4065-2020-65-5-193-197.
 10. Radia T, Williams N, Agrawal P, Harman K, Weale J, Cook J et al. Multi-system inflammatory syndrome in children and adolescents (MIS-C): a systematic review of clinical features and presentation. Paediatr Respir Rev 2021; 38, 51-7. doi: 10.1016/j.prrv.2020.08.001.
 11. Тамразова ОБ, Османов ИМ, Стадникова АС, Мазанкова ЛН, Самитова ЭР, Родионовская СР и др. Поражение кожи при мультисистемном воспалительном синдроме, ассоциированном с COVID-19, у детей. Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского 2020; 99(6), 259-65. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-259-265.
 12. Chen Y, Klein SL, Garibaldi BT, Li H, Wu C, Osevala NM et al. Aging in COVID-19: Vulnerability, immunity and intervention. Ageing Res Rev 2021; 65, 101205. doi: 10.1016/j.arr.2020.101205.
 13. Арутюнов ГП, Тарловская ЕИ, Арутюнов АГ, Беленков ЮН, Конради АО, Лопатин ЮМ и др. Международный регистр «Анализ динамики коморбидных заболеваний у пациентов, перенесших инфицирование SARS-CoV-2» (АКТИВ SARS-CoV-2): анализ предикторов неблагоприятных исходов острой стадии новой коронавирусной инфекции. Российский кардиологический журнал 2021; 26(4), 116-31. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4470.
 14. Потупчик ТВ, Эверт ЛС, Костюченко ЮР. Влияние коронавирусной инфекции на когнитивные функции у пожилых пациентов. Врач 2021; 32(6), 41-50. doi: 10.29296/25877305-2021-06-08.
 15. Lucas DN, Bamber JH. Pandemics and maternal health: the indirect effects of COVID-19. Anaesthesia 2021; 76(Suppl 4), 69-75. doi: 10.1111/anae.15408.
 16. Ахвледиани НД, Рева ИА, Чернушенко АС, Пушкарь ДЮ. Андрологические аспекты новой коронавирусной инфекции COVID-19. Урология 2021; 6, 130-5. doi: 10.18565/urology.2021.6.130-135.
 17. Healy SM. COVID-19 in pregnant women and their newborn infants. JAMA Pediatr 2021; 175(8), 781-3. doi: 10.1001/jamapediatrics.2021.1046.
 18. Доброхотова ЮЭ, Гуменюк ЛН, Пучкина ГА, Михайличенко ВЮ. Осложнения и исходы беременности у женщин с COVID-19. Акушерство и гинекология 2022; 3, 32-8. doi: 10.18565/aig.2022.3.32-38.
 19. Кравченко ЕН, Куклина ЛВ, Овчинникова ЕМ, Чебакова ВЮ, Выжлова ЕН, Баранов ИИ. COVID-19 во время беременности: особенности течения и рациональная терапия с использованием препаратов рекомбинантного интерферона альфа-2b. Российский вестник акушера-гинеколога 2021; 21(5), 96-101. doi: 10.17116/rosakush20212105196.
 20. Белокриницкая ТЕ, Артымук НВ, Филиппов ОС, Фролова НИ. Материнские и перинатальные исходы в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 в Дальневосточном и Сибирском федеральных округах. Проблемы репродукции 2021; 27(2), 130-6. doi: 10.17116/repro202127021130.
 21. Белокриницкая ТЕ, Артымук НВ, Филиппов ОС, Фролова НИ. Клиническое течение, материнские и перинатальные исходы новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременных Сибири и Дальнего Востока. Акушерство и гинекология 2021; 2, 48-54. doi: 10.18565/aig.2021.2.48-54.
 22. Белокриницкая ТЕ, Артымук НВ, Филиппов ОС, Фролова НИ, Парфенова ЯА. Материнская смертность и near miss при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) у беременных Сибири и Дальнего Востока. Проблемы репродукции 2021; 27(5), 114-20. doi: 10.17116/repro202127051114.
 23. Адамян ЛВ, Вечорко ВИ, Коньшева ОВ, Филиппов ОС, Харченко ЭИ, Аверков ОВ и др. Исходы родов и стационарная медицинская реабилитация пациенток с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) (данные акушерского отделения ГБУЗ «ГКБ № 15 ДЗМ»). Проблемы репродукции 2021; 27(5), 25-37. doi: 10.17116/repro20212705125.
 24. Адамян ЛВ, Вечорко ВИ, Коньшева ОВ, Харченко ЭИ. Беременность и COVID-19: актуальные вопросы: обзор литературы. Проблемы репродукции 2021; 27(3), 70-7. doi: 10.17116/repro20212703170.
 25. Беженарь ВФ, Зазерская ИЕ, Кучерявенко АН, Мещанинова СГ, Мазурок ВА, Ржеутская РЕ и др.

- Случай стремительного течения новой коронавирусной инфекции COVID-19 у беременной. *Акушерство и гинекология* 2021; 1, 186-93. doi: 10.18565/aig.2021.1.186-193.
26. Ruzzenenti G, Maloberti A, Giani V, Biolcati M, Leidi F, Monticelli M et al. Direct and indirect damages and future perspective. *High Blood Press Cardiovasc Prev* 2021; 28(5), 439-45. doi: 10.1007/s40292-021-00464-8.
 27. Mitrani RD, Dabas N, Goldberger JJ. COVID-19 cardiac injury: implications for long-term surveillance and outcomes in survivors. *Heart Rhythm* 2020; 17(11), 1984-90. doi: 10.1016/j.hrthm.2020.06.026.
 28. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol* 2020; 17, 259-60. doi: 10.1038/s41569-020-0360-5.
 29. Liang C, Zhang W, Li S, Qin G. Coronary heart disease and COVID-19: a meta-analysis. *Med Clin (Barc)* 2021; 156(11), 547-54. doi: 10.1016/j.medcli.2020.12.017.
 30. De A, Bansal M. Clinical profile and the extent of residual myocardial dysfunction among patients with previous coronavirus disease 2019. *Int J Cardiovasc Imaging* 2023; 1-8. doi: 10.1007/s10554-022-02787-6.
 31. Semiz S. COVID19 biomarkers: What did we learn from systematic reviews? *Front Cell Infect Microbiol* 2022; 12, 1038908. doi: 10.3389/fcimb.2022.1038908.
 32. Schiffrin EL, Flack JM, Ito S, Muntner P, Webb RC. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens* 2020; 33(5), 373-4. doi: 10.1093/ajh/hpaa057.
 33. Stone E, Kiat H, McLachlan CS. Atrial fibrillation in COVID-19: a review of possible mechanisms. *FASEB J* 2020; 34(9), 11347-54. doi: 10.1096/fj.202001613.
 34. Huang I, Pranata R. Lymphopenia in severe coronavirus disease-2019 (COVID19): systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care* 2020; 8, 36. doi: 10.1186/s40560-020-00453-4.
 35. Kabirpanthi V, Gupta V, Singh A. Clinical features and haematological parameters associated with COVID-19 severity among hospitalized patients: a retrospective observational study from Tribal Central India. *J Family Med Prim Care* 2022; 11(10), 6042-8. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_138_22.
 36. Tao Z, Xu J, Chen W, Yang Z, Xu X, Liu L et al. Anemia is associated with severe illness in COVID-19: A retrospective cohort study. *J Med Virol* 2021; 93(3), 1478-88. doi: 10.1002/jmv.26444.
 37. Эдильгиреева ЛА, Садулаева ТА, Захаров ВВ, Вахнина НВ. Влияние антиагрегантной терапии на течение COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова* 2022; 122(3), 16-21. doi: 10.17116/jnevro202212203116.
 38. Ferraro JJ, Reynolds A, Edoigiawerie S, Seu MY, Horen SR, Aminzada A et al. Associations between SARS-CoV-2 infections and thrombotic complications necessitating surgical intervention: a systematic review. *World J Methodol* 2022; 12(6), 476-87. doi: 10.5662/wjm.v12.i6.476.
 39. Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra I, Di Minno MND. COVID-19 and venous thromboembolism: a meta-analysis of literature studies. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46(7), 763-71. doi: 10.1055/s-0040-1715456.
 40. Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study. *Ann Intern Med* 2020; 173(4), 268-77. doi: 10.7326/M20-2003.
 41. Brito-Dellan N, Tsoukalas N, Font C. Thrombosis, cancer, and COVID-19. *Support Care Cancer* 2022; 30(10), 8491-500. doi: 10.1007/s00520-022-07098-z.
 42. Grivas P, Khaki AR, Wise-Draper TM, French B, Hennessy C, Hsu CY et al. Association of clinical factors and recent anticancer therapy with COVID-19 severity among patients with cancer: a report from the COVID-19 and Cancer Consortium. *Ann Oncol* 2021; 32(6), 787-800. doi: 10.1016/j.annonc.2021.02.024.
 43. Miaskowski C, Paul SM, Snowberg K, Abbott M, Borno H, Chang S et al. Oncology patients' perceptions of and experiences with COVID-19. *Support Care Cancer* 2021; 29(4), 1941-50. doi: 10.1007/s00520-020-05684-7.
 44. Donina ZhA. Causes of hypoxemia in COVID-19. *J Evol Biochem Physiol* 2022; 58(1), 73-80. doi: 10.1134/S0022093022010070.
 45. Родионов ВЭ, Авдалян АМ, Коновалов ДМ, Борискин НВ, Тюрин ИН, Проценко ДН и др. Особенности клеточного состава воспалительного инфильтрата и разные фазы диффузного альвеолярного повреждения легких при COVID-19. *Архив патологии* 2022; 84(3), 5-13. doi: 10.17116/patol2022840315.
 46. Montazersaheb S, Hosseiniyan Khatibi SM, Hejazi MS, Tarhriz V, Farjami A, Ghasemian Sorbeni F et al. COVID-19 infection: an overview on cytokine storm and related interventions. *Virol J* 2022; 19(1), 92. doi: 10.1186/s12985-022-01814-1.
 47. Теляшов АД, Галлямов ЭА, Хрупкин ВИ, Бусырев ЮБ, Кудрявцева ОА, Дидуев ГИ и др. Методы лечения плевральных осложнений

- ковид-ассоциированной пневмонии. Военно-медицинский журнал 2021; 342(10), 37-43.
48. Macklin MT, Macklin CC. Malignant interstitial emphysema of the lungs and mediastinum as an important occult complication in many respiratory diseases and other conditions: interpretation of the clinical literature in the light of laboratory experiment. *Medicine* 1944; 23, 281-358.
 49. Полянцев АА, Панин СИ, Полянцев АА, Котрунов ВВ. Пневмомедиастинум у больных с коронавирусной инфекцией (COVID-19). *Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова* 2021; 5, 20-4. doi: 10.17116/hirurgia202105120.
 50. Olloquequi J. COVID-19 susceptibility in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur J Clin Invest* 2020; 50(10), e13382. doi: 10.1111/eci.13382.
 51. Короткий НГ, Боткина АС. Великий маскировщик: поражения кожи при COVID-19 у детей. *Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского* 2020; 99(6), 219-26. doi: 10.24110/0031-403X-2020-99-6-219-226.
 52. Ferm S, Fisher C, Pakala T, Tong M, Shah D, Schwarzbaum D et al. Analysis of gastrointestinal and hepatic manifestations of SARS-CoV-2 infection in 892 patients in Queens, NY. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020; 18(10), 2378-79. doi: 10.1016/j.cgh.2020.05.049.
 53. Lin L, Jiang X, Zhang Z, Huang S, Zhang Z, Fang Z et al. Gastrointestinal symptoms of 95 cases with SARS-CoV-2 infection. *Gut* 2020; 69(6), 997-1001. doi: 10.1136/gutjnl-2020-321013.
 54. Ардатская МД, Буторова ЛИ, Калашникова МА, Нугаева НР, Овчинников ЮВ, Ойноткинова ОШ и др. Гастроэнтерологические симптомы у пациентов с COVID-19 легкой тяжести: возможности оптимизации антидиарейной терапии. *Терапевтический архив* 2021; 93(8), 923-31. doi: 10.26442/00403660.2021.08.201020.
 55. Янушевич ОО, Маев ИВ, Крихели НИ, Левченко ОВ, Рогова ИВ, Заборовский А.В. и др. Распространенность и прогностическое значение гастроэнтерологических проявлений COVID-19: данные Российской университетской клиники. *Терапевтический архив* 2021; 93(8), 853-61. doi: 10.26442/00403660.2021.08.200977.
 56. Осадчук М.А., Осадчук А.М. Эрозивно-язвенные поражения пищеварительного тракта: оптимизация диагностики и тактики ведения. *Терапевтический архив* 2022; 94(2), 271-6. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201376.
 57. Khreefa Z, Barbier MT, Koksai AR, Love G, Del Valle L. Pathogenesis and mechanisms of SARS-CoV-2 infection in the intestine, liver, and pancreas. *Cells* 2023; 12(2), 262. doi: 10.3390/cells12020262.
 58. Wu Y, Guo C, Tang L, Hong Z, Zhou J, Dong X et al. Prolonged presence of SARS-CoV-2 viral RNA in faecal samples. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2020; 5(5), 434-5. doi: 10.1016/S2468-1253(20)30083-2.
 59. Мнацаканян МГ, Погромов АП, Лищуца АС, Фомин ВВ, Волкова ОС, Тащян ОВ и др. Механизмы повреждения печени при COVID-19. *Терапевтический архив* 2021; 93(4), 427-30. doi: 10.26442/00403660.2021.04.200733.
 60. Pesti A, Danics K, Glasz T, Várkonyi T, Barbai T, Reszegi A et al. Liver alterations and detection of SARS-CoV-2 RNA and proteins in COVID-19 autopsies. *Geroscience* 2023; 45, 1015-31. doi: 10.1007/s11357-022-00700-6.
 61. Тащян ОВ, Мнацаканян МГ, Погромов АП, Куприна ИВ, Шумская ЮФ. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) у больного с декомпенсированным циррозом печени. *Вестник трансплантологии и искусственных органов* 2020; 22(4), 197-201. doi: 10.15825/1995-1191-2020-4-197-201.
 62. Волчкова АА, Легкова КС, Топчий ТБ. Коронавирусная инфекция в роли триггера аутоиммунного гепатита. *Клиническое наблюдение. Терапевтический архив* 2022; 94(2), 259-64. doi: 10.26442/00403660.2022.02.201374.
 63. Liakopoulos V, Roumeliotis S, Papachristou S, Papanas N. COVID-19 and the kidney: time to take a closer look. *Int Urol Nephrol* 2022; 54(5), 1053-7. doi: 10.1007/s11255-021-02976-7.
 64. Pacheco ICR, Costa DMDN, Sousa DS, Salgado Filho N, Silva GEB, Neves PDMM. Kidney injury associated with COVID-19 infection and vaccine: a narrative review. *Front Med (Lausanne)* 2022; 9, 956158. doi: 10.3389/fmed.2022.956158.
 65. Павлов ВН, Тарасенко АИ, Папоян АО, Алексеев АВ, Кабиров ИР. Острое повреждение почек в патогенезе коронавирусной инфекции. *Урология* 2021; 2, 116-19. doi: 10.18565/urology.2021.2.116-119.
 66. Чеботарева НВ, Бернс СА, Мясников АЛ, Андросова ТВ, Бернс АС, Лобзов ББ и др. Частота, факторы риска и прогностическое значение острого повреждения почек у госпитализированных больных с COVID-19: ретроспективное когортное исследование. *Клиническая фармакология и терапия* 2021; 30(1), 30-5. doi: 10.32756/0869-5490-2021-1-30-35.
 67. Берников АН, Куприянов ЮА, Строганов РВ, Арефьева ОА, Ходырева ЛА, Зайцев АВ. Симптомы нижних мочевыводящих путей и COVID-19.

- Урология 2021; 5, 78-83. doi: 10.18565/urology.2021.5.78-83.
68. Еремеева АВ, Длин ВВ. Особенности течения острого пиелонефрита у детей, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). Российский вестник перинатологии и педиатрии 2022; 67(2), 100-8. doi: 10.21508/1027-4065-2022-67-2-100-108.
 69. Lima-Martínez MM, Carrera Boada C, Madera-Silva MD, Marín W, Contreras M. COVID-19 and diabetes: a bidirectional relationship. Clin Investig Arterioscler 2021; 33(3), 151-7. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.001.
 70. Abramczyk U, Nowaczyński M, Słomczyński A, Wojnicz P, Zatyka P, Kuzan A. Consequences of COVID-19 for the pancreas. Int J Mol Sci 2022; 23(2), 864. doi: 10.3390/ijms23020864.
 71. Стронгин ЛГ, Некрасова ТА, Беликина ДВ, Корнева КГ, Петров АВ. Дисгликемия при COVID-19 и сахарном диабете 2 типа: особенности гликемического профиля у госпитализированных пациентов и роль стероид-индуцированных нарушений. Проблемы эндокринологии 2022; 68(2), 56-65. doi: 10.14341/probl12840.
 72. Беликина ДВ, Малышева ЕС, Петров АВ, Некрасова ТА, Некаева ЕС, Лаврова АЕ и др. COVID-19 при сопутствующем сахарном диабете: особенности клинического течения, метаболизма, воспалительных и коагуляционных нарушений. Современные технологии в медицине 2020; 12(5), 6-18. doi: 10.17691/stm2020.12.5.01.
 73. Leon-Abarca JA, Portmann-Baracco A, Bryce-Alberti M, Ruiz-Sánchez C, Accinelli RA, Soliz J et al. Diabetes increases the risk of COVID-19 in an altitude dependent manner: an analysis of 1,280,806 Mexican patients. PLoS One 2021; 16(8), e0255144. doi: 10.1371/journal.pone.0255144.
 74. Шестакова МВ, Викулова ОК, Исаков МА, Дедов ИИ. Сахарный диабет и COVID-19: анализ клинических исходов по данным регистра сахарного диабета Российской Федерации. Проблемы эндокринологии 2020; 66(1), 35-46. doi: 10.14341/probl12458.
 75. Чухловина МЛ. Полинейропатии в условиях пандемии COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(5), 138-43. doi: 10.17116/jnevro2021121051138.
 76. Wang K, Chen W, Zhang Z, Deng Y, Lian JQ, Du P et al. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells. Signal Transd Target Ther 2020; 51(1), 283. doi: 10.1038/s41392-020-00426-x.
 77. Успенская ЮА, Комлева ЮК, Горина ЯВ, Пожиленкова ЕА, Белова ОА, Салмина АБ. Полифункциональность CD147 и новые возможности для диагностики и терапии. Сибирское медицинское обозрение 2018; 4, 22-30. doi: 10.20333/2500136-2018-4-22-30.
 78. Ермилов ВВ, Барканов ВВ, Барканова ОН, Дорофеев НА, Филатов ВЕ. Клинико-анатомические особенности SARS-CoV-2 с острой геморрагической некротизирующей энцефалопатией. Архив патологии 2021; 83(1), 35-43. doi: 10.17116/patol20218301135.
 79. Мартынов МЮ, Боголепова АН, Ясаманова АН. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(6), 93-9. doi: 10.17116/jnevro202112106193.
 80. Курушина ОВ, Барулин АЕ. Поражение центральной нервной системы при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(1), 92-7. doi.org/10.17116/jnevro202112101192.
 81. Шакарян АК, Пылаева СК, Перекопская НЕ, Сайфуллин РФ, Белякова АВ. Синдром Гийена-Барре с преимущественным поражением краниальных нервов как осложнение COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(9), 100-3. doi: 10.17116/jnevro2021121091100.
 82. Portela-Sánchez S, Sánchez-Soblechero A, Melgarejo Ojalora PJ, Rodríguez López Á, Velilla Alonso G, Palacios-Mendoza MA et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: the registry of a neurology department in the first wave of the pandemic. Eur J Neurol 2021; 28(10), 3339-47. doi: 10.1111/ene.14748.
 83. Кудрявцев АД, Кондаков АК, Коровяков СА, Созыкин АВ, Никитин ПА, Юдин АЛ и др. Перспективы использования радионуклидных методов исследования для диагностики и оценки эффективности лечения последствий перенесенной новой коронавирусной инфекции. Медицинская радиология и радиационная безопасность 2021; 66(1), 63-8. doi: 10.12737/1024-6177-2021-66-1-63-68.
 84. Иванова ГЕ, Боголепова АН, Левин ОС, Шамалов НА, Хасанова ДР, Янишевский СН и др. Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(6), 145-51. doi: 10.17116/jnevro2021121061145.
 85. Finsterer J, Scorza FA, Scorza CA, Fiorini AC. Ischemic stroke in 455 COVID-19 patients. Clinics (Sao Paulo) 2022; 77, 100012. doi: 10.1016/j.clinsp.2022.100012.

86. Холин АА, Заваденко НН, Нестеровский ЮЕ, Холина ЕА, Заваденко АН, Хондкарян ГШ. Особенности неврологических проявлений COVID-19 у детей и взрослых. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2020; 120(9), 114-20. doi: 10.17116/jnevro2020120091114.
87. Majithia M, Ribeiro SP. COVID-19 and Down syndrome: the spark in the fuel. *Nat Rev Immunol* 2022; 22(7), 404-5. doi: 10.1038/s41577-022-00745-w.
88. Nakamura ZM, Nash RP, Laughon SL, Rosenstein DL. Neuropsychiatric complications of COVID-19. *Curr Psychiatry Rep* 2021; 23(5), 25. doi: 10.1007/s11920-021-01237-9.
89. Абриталин Е.Ю. О причинах возникновения и лечении депрессивных нарушений при COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(8), 87-92. doi: 10.17116/jnevro202112108187.
90. Daly M, Robinson E. Depression and anxiety during COVID-19. *Lancet* 2022; 399(10324), 518. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00187-8.
91. Долгополов ИС, Менткевич ГЛ, Рыков МЮ, Чичановская ЛВ. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы. *Сеченовский вестник* 2021; 12(3), 56-67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67.
92. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020; 89, 594-600. doi: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
93. Deng J, Zhou F, Hou W, Silver Z, Wong CY, Chang O et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann NY Acad Sci* 2021; 1486(1), 90-111. doi: 10.1111/nyas.14506.
94. Andalib S, Biller J, Di Napoli M, Moghimi N, McCullough LD, Rubinos CA et al. Peripheral nervous system manifestations associated with COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21(3), 9. doi: 10.1007/s11910-021-01102-5.
95. Булгар СН, Ахметшин РФ, Абдулаева ЭА, Ризванов АА. COVID-19: возможен ли путь передачи через глаза? *Вестник офтальмологии* 2021; 137(4), 104-9. doi: 10.17116/oftalma2021137041104.
96. Binotti W, Hamrah P. COVID-19-related conjunctivitis review: clinical features and management. *Ocul Immunol Inflamm* 2022; 1-7. doi: 10.1080/09273948.2022.2054432.
97. Касымова МС, Иминова ММ. Дисфункциональный слезный синдром на фоне COVID-19 как показатель тяжести ишемии органа зрения. *Вестник офтальмологии* 2022; 138(3), 63-7. doi: 10.17116/oftalma202213803163.
98. Хасанова ДР, Житкова ЮВ, Васкаева ГР. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения. *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика* 2021; 13(3), 93-8. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
99. Путилина МВ, Теплова НВ, Баирова КИ, Петрикева АЕ, Шабалина НИ. Эффективность и безопасность цитофлавина при реабилитации больных с постковидным синдромом: результаты проспективного рандомизированного исследования ЦИТАДЕЛЬ. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(10), 45-51. doi: 10.17116/jnevro202112110145.
100. Alkodaymi MS, Omrani OA, Fawzy NA, Shaar BA, Almamlouk R, Riaz M et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 2022; 28(5), 657-66. doi: 10.1016/j.cmi.2022.01.014.
101. Золотовская ИА, Шацкая ПР, Давыдкин ИЛ, Шавловская ОА. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова 2021; 121(4), 25-30. doi: 10.17116/jnevro202112104125.
102. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2022; 101, 93-135. doi: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
103. Путилина М.В. Факторы риска, особенности клинического исследования и подходы к терапии у пациентов пожилого возраста с церебральным инсультом. Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2011; 111(5), 90-5.
104. Kireyev IV, Zhabotynska NV, Vladimirova IM, Ocheredko LV. Prevention of asthenic syndrome as concomitant circumstances in post-covid-19 patients. *Wiad Lek* 2021; 74(5), 1104-8.
105. Чистякова МВ, Зайцев ДН, Говорин АВ, Медведева НА, Курохтина АА. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца. *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(7), 32-9. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4485.
106. Осадчий АМ, Семенюта ВВ, Каменев АВ, Щербак СГ, Лебедев ДС. Особенности электроанатомического субстрата фибрилляции предсердий у пациентов, перенесших SARS-CoV-2 инфекцию.

- Российский кардиологический журнал 2021; 26(7), 61-8. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4526.
107. Shirokov N, Yaroslavskaya E, Krinochkin D, Osokina N. Hidden systolic dysfunction of the right ventricle in patients with increased pulmonary vascular resistance 3 months after COVID-19 pneumonia. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* 2022, 23(Supplement_1), jeab289.034. doi: 10.1093/ehjci/jeab289.034.
108. Ярославская ЕИ, Криночкин ДВ, Широков НЕ, Горбатенко ЕА, Криночкина ИР, Гультяева ЕП и др. Сравнение клинических и эхокардиографических показателей пациентов, перенесших пневмонию COVID-19, через три месяца и через год после выписки. *Кардиология* 2022; 62(1), 13-23. doi: 10.18087/cardio.2022.1.n1859.
109. Ярославская ЕИ, Криночкин ДВ, Криночкина ИР, Широков НЕ, Гультяева ЕП, Коровина ИО и др. Сравнение показателей сердечно-сосудистого и психологического профиля молодых военнослужащих, перенесших неосложненную и осложненную пневмонией новую коронавирусную инфекцию (COVID-19). *Российский кардиологический журнал* 2021; 26(2), 69-79. doi: 10.15829/1560-4071-2021-4321.
110. Благова ОВ, Коган ЕА, Лутохина ЮА, Куклева АД, Айнетдинова ДХ, Новосадов ВМ и др. Постковидный миоэндокардит подострого и хронического течения: клинические формы, роль персистенции коронавируса и аутоиммунных механизмов. *Кардиология* 2021; 61(6); 11-27. doi: 10.18087/cardio.2021.6.n1659.
111. Коган ЕА, Березовский ЮС, Благова ОВ, Куклева АД, Богачева ГА, Курилина ЭВ и др. Миокардит у пациентов с COVID-19, подтвержденный результатами иммуногистохимического исследования. *Кардиология* 2020; 60(7), 4-10. doi: 10.18087/cardio.2020.7.n1209.
112. Сукмарова ЗН, Симоненко ВВ, Ибрагимова ФМ, Демьяненко АВ. Экссудативный перикардит как новый специфичный симптом SARS-CoV-2. *Клиническая медицина* 2021; 99(3), 192-7. doi: 10.30629/0023-2149-2021-99-3-192-197.
113. Марченкова ЛА, Макарова ЕВ. Особенности течения COVID-19 у женщин в пери- и постменопаузе. Роль менопаузальной гормональной терапии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии* 2022; 21(1), 85-90. doi: 10.20953/1726-1678-2022-1-85-90.
114. Феклина ЯЮ, Манацакян МГ, Погромов АП, Тащян ОВ. Развитие синдрома раздраженного кишечника после перенесенной новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии* 2021; 31(6), 23-8. doi: 10.22416/1382-4376-2021-31-6-23-28.
115. Cascella M, Rajnik M, Aleem A, Dulebohn SC, Di Napoli R. Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls [Internet]* 2022; StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>.