

Постковидный синдром в период пандемии Covid-19

О.И. Черноков¹, И.Н. Щурок²

¹ Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи, Витебск, Беларусь

² Витебский государственный медицинский университет, Витебск, Беларусь

Post-Covid syndrome during the Covid-19 pandemic

O. Chernokov¹, I. Shchurok²

¹ Vitebsk city clinical emergency hospital, Vitebsk, Belarus

² Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Аннотация

В этом обзоре представлена информация о классификации, механизмах развития инфекции и полиорганного поражения, а также клинических проявлениях постковидного синдрома (Post-CoViD Conditions, Long CoViD, Post-acute CoViD). Обзор литературы был проведен в системе PubMed. По запросу (long) AND (covid) на момент 20.06.2021 было найдено 12 221 результат, что подчеркивает актуальность этого вопроса. Так же были освещены вопросы иммунопатогенеза развития Covid-19 и возможные причины развития постковидного синдрома.

Ключевые слова

Постковидный синдром, длительный ковид, Covid-19, SARS-CoV-2.

Введение

31 июня 2021 года исполняется ровно полтора года, с тех пор как Всемирная организация здравоохранения была извещена властями Китая о вспышке пневмонии неизвестной на тот момент этиологии в китайском городе Ухань, провинция Хубэй. С тех пор многое изменилось в привычном мире, и в нашу жизнь плотно вошла коронавирусная инфекция, известная как Covid-19 (COronaVIrus Disease 2019), которая вызвана Sars-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2). По данным ВОЗ на 20 июня 2021 года в мире насчитывается 177 108 695 установленных случаев covid-19, в том числе 3 840 223 смертельных исходов [1].

На данный момент известно множество штаммов коронавируса, четыре из которых получили

Summary

This review provides information on the classification, mechanisms of infection and multiple organ damage, as well as clinical manifestations of Post-covid syndrome (Post-CoViD Conditions, Long CoViD, Post-acute CoViD). The literature review was conducted in the PubMed system. For the query (long) AND (covid) at the time of 06.20.2021, 12 221 results were found, which underlines the relevance of this issue. The issues of the immunopathogenesis of Covid-19 development and possible causes of the development of Post-Covid syndrome were also highlighted.

Keywords

Post-covid condition, long covid, Covid-19, SARS-CoV-2.

статус вариантов, вызывающих озабоченность ВОЗ (Variants of concern – VOC), отличающихся строением RBD-фрагмента S-белка, к ним относятся Альфа (B.1.1.7), Бета (B.1.351), Гамма (P.1) и Дельта (B.1.617.2) варианты [2].

Иммунопатогенез развития COVID-19

Исходя из современных данных, уже установлены следующие пути проникновения нового коронавируса в клетку. Это мембрано-связанная сериновая протеаза TMPRSS2, цистеиновый катепсин L1 и самый изученный – рецептор ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2, ACE 2).

Посредством спайкового протеина, а именно его рецептор-связывающего домена (RBD-фрагмент), SARS-CoV-2 взаимодействует с ACE2

на поверхности клетки хозяина, в результате чего происходит объединение клеточной мембраны с оболочкой вируса, с последующим высвобождением генома в цитоплазму. Далее образуются везикулы, содержащие новообразованный вирион, и последующее выделения вируса за пределы пораженной клетки [3].

В ответ на проникновение вируса происходит активация системы иммунитета: его врожденного и адаптивного звена. Клеточные (NK-клетки, ТНК-клетки, макрофаги, гранулоциты, $\gamma\delta$ Т-клетки и В-1 лимфоциты) и гуморальные (компоненты системы комплемента, интерфероны, медиаторы воспаления) компоненты системы врожденного иммунитета распознают молекулярные образы, отсутствующие в организме человека, но ассоциированные с патогенами (Pathogen associated molecular pattern – PAMP). В случае SARS-CoV-2 к ним относятся одноцепочечная РНК, поверхностные белки. Их обнаружение происходит с помощью образраспознающих рецепторов – PRR (Pattern recognition receptor), к которым относятся трансмембранные Toll-like рецепторы (TLR) и лектиновые рецепторы типа С (CLR), а также цитозольные NOD-like рецепторы (NLR) и RIG-I-подобный рецептор (RLR) [4].

Далее возможно развитие двух путей противостояния инфекции: с участием IRF3 (Interferon regulator factors 3) – фактора транскрипции, ответственного за выделение интерферонов, преимущественно I и III классов, либо ядерного фактора транскрипции NF- κ B (Nuclear factor κ B, NF- κ B), в результате работы которого происходит выработка провоспалительных цитокинов (преимущественно IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, ФНО- α). Они уже в свою очередь ответственны за активацию и дифференцировку лейкоцитов. Следует отметить, что успех в элиминации вируса во многом зависит именно от уровня экспрессии интерферонов I типа (IFN α и β) [5].

В последующем при прогрессировании заболевания происходит гибель зараженных клеток и выделение, помимо вирусных частиц, так называемых молекул, ассоциированных с повреждением (Damage-associated molecular patterns – DAMPs), к которым относятся как вещества белковой (белки теплового шока, протеины внутриклеточного матрикса), так и небелковой природы (фрагменты ДНК, АПФ, мочевиная кислота). А далее весь этот коктейль, включающий PAMP и DAMP, взаимодействуя с теми же PRR, усиливает воспаление. Выделяется всё больше провоспалительных цитокинов, что ведет к активации адаптивного им-

мунитета и последующему более эффективному распознаванию SARS-CoV-2.

Далее клетки адаптивного иммунитета посредством ТКР (Т-клеточных рецепторов) распознают антиген вируса на поверхности АПК при участии молекул главного комплекса гистосовместимости. Запускается каскад реакций системы иммунитета, направленных на нейтрализацию вируса.

Касаемо CD8+ цитотоксических Т-лимфоцитов, вопрос обстоит следующим образом. Во-первых, они способны запускать апоптоз в пораженных вирусом клетках, несущих апоптотный антиген 1 (APO-1, CD95) и/или лиганд фактора некроза опухоли член суперсемейства 10 – Tumor necrosis factor ligand superfamily member 10 (TNFSF10, TRAIL). Во-вторых, Т-лимфоциты при обнаружении инфицированных клеток способны выделять ряд провоспалительных цитокинов и регуляторных медиаторов. А в-третьих, CD8+ Т-лимфоциты вырабатывают гранулы с перфорином и гранзимом, непосредственно лизируя инфицированные клетки.

После представления антигенов вируса CD4+ Т-лимфоцитам, они дифференцируются и могут либо запускать гуморальное звено системы иммунитета, выделяя IFN γ , IL-2, TNF- α , либо активировать В-лимфоциты. В частности, Th1/Th17 вырабатывают ИЛ-1, ИЛ-22, ИЛ-6, ФНО- α , тем самым активируя макрофаги, нейтрофилы, дендритные клетки и NK-клетки [4].

Активация В-лимфоцитов приводит к повышению уровня плазмочитов и последующего выделения ими специфических антител. Известно, что выявление специфических IgM возможно через четверо суток после попадания covid-19 в организм хозяина. Так же описано, IgG способны определяться в крови инфицированного спустя 96 часов после проникновения, достигая своего пика на 10-18 сутки [5].

В исследовании из Китая То К.К. и соавторы определили, что сероконверсия IgM и IgG происходит на 21-28 сутки заболевания. К этому времени происходит снижение уровня IgM, который достигает своего минимума на 5 неделе заболевания, снижаясь до нуля примерно к 7 неделе, в то время как IgG выявляется и позже [6].

До конца не изучен механизм длительной персистенции специфических IgM к коронавирусу. Интересно, что для Sars-CoV-2, как и для некоторых других вирусов, характерен феномен антителозависимого усиления инфекции (Antibody-dependent enhancement – ADE). Он представляет собой процесс, при котором вирус-специфиче-

ские антитела способствуют проникновению или репликации вируса в антигенпредставляющие клетки [7]. Суть его заключается в том, что в случае образования комплекса антиген-антитело может происходить связывание IgG с FcR на иммунных клетках, включающих моноциты, макрофаги, некоторые гранулоциты и дендритные клетки, позволяя инфекции распространяться за счет фагоцитарного захвата иммунных комплексов. Что в свою очередь обеспечивает более длительную персистенцию вируса в организме и поддержку воспалительной реакции. Также этот феномен может являться причиной не только более тяжелого, но и более длительного течения Covid-19.

Клинические проявления Covid-19 могут варьировать от бессимптомной инфекции до тяжелого заболевания, проявляющегося тяжелой дыхательной недостаточностью с развитием системного воспалительного ответа, ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности [8]. Как упоминалось выше, Covid-19 для проникновения в клетку должен связаться своим спайк-белком с рецептором к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (ACE 2). Именно это связано с политропизмом Sars-CoV-2 и широтой клинических проявлений заболевания, ведь, как известно, рецепторы к ACE2 присутствуют на поверхности различных эндотелиальных клеток большинства органов, слизистой оболочке нижних и верхних дыхательных путей, легких, кишечника, мочевого пузыря, пищевода, сердца, надпочечников, головного мозга, гипоталамуса и гипофиза, а также на эндотелиальных клетках кровеносных сосудов.

Постковидный синдром

На данный момент все силы мировой системы здравоохранения брошены на лечение острой формы и профилактику коронавирусной инфекции. Практически в каждой стране разработаны клинические рекомендации по профилактике, диагностике и лечению пациентов с Covid-19. Хотя большинство из них выздоравливают без последствий, значительная часть переболевших может испытывать симптомы Covid-19 после выздоровления от инфекции, а у других могут даже развиваться новые симптомы [9]. Интересно, что на данный момент не наблюдается связи между тяжестью течения острого covid-19 и тяжестью течения пост-ковидного состояния. Механизм развития длительного ковида в настоящий момент неизвестен, предполагается его связь с аутоиммунным состоянием или гипервоспалительными состояниями после разрешения

острого Covid-19 [10]. А это значит, что нам еще только предстоит это выяснить.

Например, Tim Spector в вебинаре The BMJ отмечает, что длительный ковид примерно в два раза чаще встречался у женщин, чем у мужчин, и что средний возраст страдающих от длительных симптомов примерно на 4 года больше, чем у переболевших остро [11].

Carole H. Sudre и др. считают, что постковидный синдром чаще развивается у тех пациентов, которые в острый период болезни имели такие симптомы как усталость, головная боль, одышка, осиплость голоса и миалгия [9].

На данный момент не существует четко сформулированного определения пост-ковидного синдрома. Всемирная организация здравоохранения предложила понимать под постковидным состоянием то, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом Sars-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от начала Covid-19, и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [12].

Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) совместно с Королевским колледжем врачей общей практики (RCGP) и Шотландской межвузовской сетью рекомендаций (SIGN) определяет long Covid как симптомы, которые продолжаются или развиваются после острой инфекции Covid-19 и которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Вышеуказанная организация классифицирует длительность проявлений Covid-19 следующим образом:

- Острый Covid-19 – проявления Covid-19 на срок до 4 недель.
- Продолжающийся симптоматический Covid-19 – признаки и симптомы Covid-19 инфекции от 4 до 12 недель.
- Пост-Covid-19 синдром – признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфекции Covid-19, которые сохраняются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом. Обычно он проявляется в виде группы симптомов, которые могут колебаться и изменяться со временем, имея возможность повлиять на любую систему в организме [13].

В то же время Национальные институты здравоохранения США (NIH) используют определение long covid, разработанное Центрами по контролю и профилактике заболеваний (CDC), которое описывается как состояние после пере-

несенной Covid-19, продолжающееся более четырех недель с момента заражения.

Распространенность

На данном этапе нельзя с уверенностью говорить о реальной распространенности постковидного синдрома из-за отсутствия крупных, многоцентровых исследований с вовлечением большого числа пациентов. Также отсутствие четких критериев, стандарта лабораторных, инструментальных и клинических маркеров длительного ковида не дают возможности в настоящее время говорить о четком числе нуждающихся в помощи пациентов. Тем не менее, уже на данном этапе существует множество работ по всему миру, и их данные не утешительны.

Например, по данным Sandra Lopez-Leon и др., порядка 80% лиц с установленным диагнозом Covid-19 спустя две недели после выздоровления имели хотя бы один сохраняющийся симптом заболевания. Чаще всего ими были усталость, головная боль, снижение внимания, выпадение волос и одышка [15].

Ученые из Италии предоставили данные о том, что спустя 60 дней от появления первого симптома коронавирусной инфекции, в группе пациентов из 143 человек ни один из них не имел лихорадки или других признаков острого заболевания. Однако только 13% из них не имели никаких симптомов и вернулись к своему состоянию до болезни. В то время как 32% испытуемых имели 1 или 2 сохраняющихся признака, а у 55% наблюдалось 3 и более. Чаще всего этими симптомами были усталость, одышка, боль в суставах и боли в груди [16].

Результаты исследований сообщают, что порядка 68% взрослых пациентов, перенесших

легкую форму Covid-19, спустя 2 месяца после появления признаков заболевания имели жалобы на состояние здоровья. Чаще всего на аносмию/агевзию, одышку и общую слабость. Также Carvalho-Schneider и др. отмечают тенденцию увеличения частоты стойких симптомов с увеличением возраста пациентов [17].

Клинические проявления

Как упоминалось выше, самыми частыми проявлениями постковидного синдрома стали повышенная утомляемость, одышка, боль в суставах и боли в груди, головная боль, нарушение внимания, миалгия, артралгия [16, 18].

Отмечается, что симптомы длительного Covid-19 могут являться как продолжением острого заболевания, так и возникать вновь на фоне относительного благополучия. Также возможно исчезновение одних проявлений и возникновение новых осложнений. Симптомы постковидного состояния могут носить непрерывный, рецидивирующий или ремитирующий характер.

По данным Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC), пятью самыми часто встречающимися симптомами длительного ковида являются:

- повышенная усталость;
- одышка;
- кашель;
- боль в суставах;
- боль в грудной клетке [19].

Olalekan Lee Aiyegbusi и др. в своём обзоре для SAGE journals приводят следующие данные касательно самых часто распространённых симптомов (рис. 1) [20]:

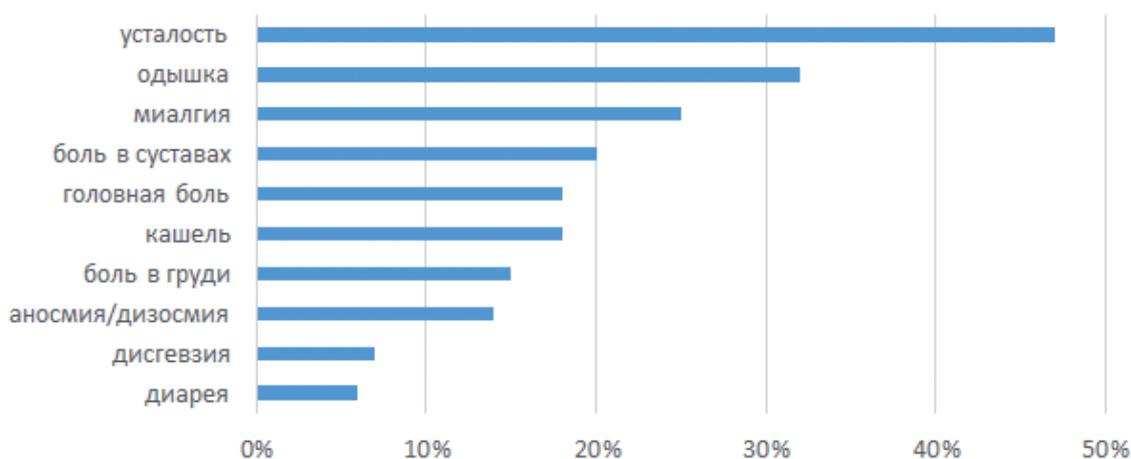


Рис. 1. Оценка 10 наиболее распространенных симптомов у пациентов с длительным COVID-19

- усталость 47%;
- одышка 32%;
- миалгия 25%;
- боль в суставах 20%;
- головная боль 18%;
- кашель 18%;
- боль в груди 15%;
- измененный запах 14%;
- измененный вкус 7%;
- диарея 6%.

В качестве ещё одного подтверждения вышесказанного можно привести исследования швейцарских ученых. Согласно их систематическому обзору, у совершеннолетних лиц до 50 лет последствия Covid-19 персистировали от двух недель до трех месяцев. Они проявлялись такими симптомами как постоянная усталость (39-73% оцениваемых лиц), одышка (39-74%). 44-69% обследованных отмечали снижение качества жизни. Также отмечается высокая частота аномальных результатов КТ, включая легочный фиброз (39-83%), признаки пери-/перимио-/миокардита (3-26%), изменения микроструктуры и функциональной целостности головного мозга со стойкими неврологическими симптомами (55%), увеличение частоты психиатрических диагнозов (5,8% против 2,5-3,4% в контрольной группе), неполное восстановление обонятельной и вкусовой дисфункции [21].

В настоящее время механизмы развития постковидного синдрома доподлинно не известны, но существуют следующие гипотезы.

Daniel Bertin и др. в своей работе выделяют следующие варианты:

1. Персистенция вируса в организме после острой фазы заболевания, а особенно в нервной системе;
2. Постинфекционное воспаление или аутоиммунные реакции;
3. Активация микроглии, а именно инфильтрация цитотоксическими Т-лимфоцитами головного мозга.

Также они отмечают увеличение уровня антикардиолипиновых (АКЛ) аутоантител IgG у пациентки, перенесшей острый Covid-19, на протяжении года после возникновения первых симптомов [22]. Таким образом, оценка уровня АКЛ IgG может не только использоваться как маркер длительного ковида, но также может стать ключом к пониманию его патогенеза.

Ученые из США предоставили исследование, согласно которому ответственной за

возникновение длительного ковида может являться повышенная активация тучных клеток, вызванная острым Covid-19. По их данным, симптомы, которыми страдают пациенты с длительным ковидом, практически идентичны тем, которые испытывают пациенты с синдромом активации тучных клеток. Причиной этого может быть:

- повышение активности Toll-like рецепторов на тучных клетках вследствие действия Sars-CoV-2;
- образование аутоантител, реагирующих с рецепторами на тучных клетках;
- дефект в генетической регуляции тучных клеток, вызванный дисрегуляцией генов коронавируса Sars-CoV-2;
- активация тучных клеток под влиянием провоспалительных цитокинов или непосредственно вирусом;
- дополнительные соматические мутации в стволовых клетках или других предшественниках тучных клеток, возникающие на фоне цитокиновых бурь [23].

Заключение

Таким образом, наличие длительно текущих симптомов у столь широких групп населения является злободневной проблемой здравоохранения всего мира, которой не стоит пренебрегать в условиях пандемии. Поскольку постковидный синдром пока остается неизвестным в своей сути состояниям, ученым ещё предстоит понять причины возникновения, механизмы развития и пути предотвращения постковидного состояния.

Также в течение почти двух лет Covid-19 стал более вирулентным, подвергаясь частым мутациям, что затрудняет связывание конкретного штамма с тяжестью заболевания. Поэтому необходимо проведение масштабных многоцентровых проспективных исследований с целью установления связи между штаммом вируса и длительностью постковидных проявлений заболевания.

В это же время необходима разработка четких, общепринятых рекомендаций и алгоритмов действий по диагностике, лечению и реабилитации данных пациентов для практического здравоохранения.

Благодарности. Работа выполнена при финансовой поддержке БРФФИ, договор № M21КО-ВИД-019. № государственной регистрации 20211161.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие конфликта интересов.

Литература

1. COVID-19 Weekly Epidemiological Update Edition 45, published 22 June 2021 <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-22-june-2021>
2. Всемирная организация здравоохранения: [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (Дата обращения 20.06.2021).
3. Sevajol M., Subissi L., Decroly E. et al. Insights into RNA synthesis, capping, and proof reading mechanisms of SARS-coronavirus. *Virus Res.* 2014; 194: 90–99.
4. Абакушина Е.В. Иммунологические аспекты коронавирусной болезни, вызванной SARS-COV-2. *Гены & Клетки* 2020; №3, Т. XV: 14–21. DOI: 10.23868/202011002.
5. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W.-C. et al., Imbalanced Host Response to SARS-CoV2 Drives Development of COVID-19. *Cell* 2020; 181: 1036–1045. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.04.026>.
6. To K.K., Tsang O.Y., Leung W.S., et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2020; 20(5): 565–574. doi:10.1016/S1473-3099(20)30196-1
7. Shukla A.K., Misra S. Antibody-dependent enhancement of virus infection and disease: implications in COVID-19. *J Basic Clin Physiol Pharmacol.* 2022 Jan 7. doi: 10.1515/jbcpp-2021-0264. Epub ahead of print. PMID: 34995021.
8. Цинзерлинг В.А., Вашукова М.А., Васильева М.В. и др. Вопросы патоморфогенеза новой коронавирусной инфекции (COVID-19). *Журнал инфектологии* 2020; Т. 12, №2: 5–11. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2020-12-2-5-11>.
9. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med* 2021; 626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
10. Altmann D.M.; Boyton R.J. Decoding the unknowns in long covid. *BMJ* 2021, 372. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n132>
11. NabaviNikki Long covid: how to define it and how to manage it. *BMJ* 2020, 370. doi.org/10.1136/bmj.m3489
12. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, published 6 October 2021.
13. National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline 2020.
14. Datta S.D., Talwar A., Lee J.T. A proposed framework and timeline of the spectrum of disease due to SARS-CoV-2 infection: illness beyond acute infection and public health implications. *JAMA* 2020; №324 (22): 2251–2252. doi:10.1001/jama.2020.22717 pmid:33206133.
15. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 16144 (2021). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>.
16. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6): 603–605. doi:10.1001/jama.2020.12603
17. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignan A. et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect* 2021; №27: 258–263.
18. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A. et al. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *The International journal of clinical practice* 2021; Vol. 75: e13746.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Long-Term Effects of COVID-19. Updated November 13, 2020.
20. Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., et al. Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *J R Soc Med.* 2021; Sep, 114(9): 428–442. doi: 10.1177/01410768211032850.
21. Willi S., Lüthold R., Hunt A., et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review, *Travel Medicine and Infectious Disease* 2021; Vol. 40: 101995. <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>.
22. Bertin D., Kaphan E., Weber S., et al. Persistent IgG anticardiolipin autoantibodies are associated with post-COVID syndrome. *Int J Infect Dis.* 2021; Dec, 113: 23–25. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.079.
23. Weinstock L.B., Brook J.B., Walters A.S., et al. Mast cell activation symptoms are prevalent in Long-COVID. *Int J Infect Dis.* 2021; Nov, 112: 217–226. doi: 10.1016/j.ijid.2021.09.043.

Сведения об авторах:

Черноков О.И. – врач-интерн учреждения здравоохранения «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», chernokov97@gmail.com
Щурок И.Н. – к.м.н., доцент кафедры клинической иммунологии и аллергологии с курсом ФПК и ПК учреждения образования «Витебский государственный медицинский университет», shchurok.irina@mail.ru

Поступила 24.09.2021 г.