

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ). ЧАСТЬ I

POSTCOVID SYNDROME (LITERATURE REVIEW). PART I

I. Nikiforov
D. Fedotov
G. Kostyuk
L. Burygina
M. Belova
V. Istomina

Summary. The emergence and global spread of the new coronavirus infection COVID-19 has become a heavy burden on the health of people around the world. The literature review is devoted to the issues of somatic and mental (in the second part of the article) disorders of comorbid COVID-19 in the long-term stages after acute coronavirus infection. The concept of «long covid», post-covid syndrome, is revealed, its clinical picture is characterized, and the proposed mechanisms and risk factors are described.

Keywords: postcovid syndrome, systemic inflammation, endothelial dysfunction, vasculitis, damage to internal organs.

Никифоров Игорь Анатольевич

доктор медицинских наук, профессор, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Федеральное медико-биологическое агентство России
narkolog.ipk@mail.ru

Федотов Дмитрий Дмитриевич

кандидат медицинских наук, Академия постдипломного образования ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий, Федеральное медико-биологическое агентство России
double_dee@mail.ru

Костюк Георгий Петрович

доктор медицинских наук, профессор, главный врач ГБУЗ г. Москвы, «Психиатрическая клиническая больница № 1 им. Н.А. Алексеева
pkb1@zdrav.mos.ru

Бурьгина Лариса Андреевна

кандидат медицинских наук, главный врач ГБУЗ г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина
pkb4@zdrav.mos.ru

Белова Майя Юрьевна

врач-психиатр, заведующий филиалом «Психиатрический стационар им. В.А. Гиляровского» ГБУЗ г. Москвы, «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина
pkb4-pb3@zdrav.mos.ru

Истомина Виктория Витальевна

врач-психиатр, заведующий общепсихиатрическим отделением № 19 «Психиатрического стационара им. В.А. Гиляровского» — филиала Государственного бюджетного учреждения здравоохранения г. Москвы «Психиатрическая клиническая больница № 4 им. П.Б. Ганнушкина
pkb4-pb3@zdrav.mos.ru

Аннотация. Появление и глобальное распространение новой коронавирусной инфекции COVID-19 стало тяжелым бременем для здоровья людей во всем мире. Обзор литературы посвящен вопросам соматических и психических (во второй части статьи) расстройств коморбидных COVID-19 на отдаленных этапах после острой коронавирусной инфекции. Раскрывается понятие «длинного ковида», постковидного синдрома, дается характеристика его клинической картины, описываются предполагаемые механизмы и факторы риска.

Ключевые слова: постковидный синдром, системное воспаление, эндотелиальная дисфункция, васкулит, поражение внутренних органов.

К настоящему времени еще не сформулировано общепринятое определение постковидного синдрома. Сохраняющаяся после перенесенной острой коронавирусной инфекции COVID-19 симптоматика в научной литературе описывается под разными названиями: длинный COVID (long-COVID), пост-COVID-синдром (post-COVID-19 syndrome), длительный COVID (long-term COVID), хронический COVID-синдром (chronic COVID syndrome), поздние последствия инфекции SARS-CoV-2 (late sequelae of SARS-CoV-2 infection), подострый COVID-19 (post-acute COVID-19), затяжной COVID-19 (long haul COVID-19), персистирующие пост-COVID-симптомы (persistent post-COVID symptoms) и др. [1]. Вместе с тем феномен постковидного синдрома признан в научном и медицинском сообществах и внимательно изучается [2].

«Состояние после COVID-19» обозначено в Международной классификации болезней 10-го пересмотра под кодом U09.9 и включает прогрессирующее полиорганоное поражение, полинейропатию, аутоиммунные расстройства, а также астенический синдром [3, 4].

Метаанализ 57 исследований с участием более 250 000 человек показал, что после острого COVID-19 патологические симптомы, нарушающие функциональную активность, у 43 % людей сохранялись в течение 6 месяцев.

Исследование почти 100 000 случаев, переболевших COVID-19 в сравнении с контрольными группами не инфицированных, показало, что более чем в 40 % случаев те или иные патологические симптомы сохранялись в течение 18 месяцев.

Анализ 6000 случаев госпитализированных пациентов с коронавирусной инфекцией в сравнении с интактными людьми показал, что у 30 % остаются стойкие симптомы разных расстройств в течение 2-х лет после острого этапа болезни.

Среди пациентов со стойкими изнурительными симптомами после COVID-19 13–45 % демонстрируют картину миалгической энцефалопатии [5].

Росздравнадзор определяет постковидный синдром как комплекс симптомов, остающихся у человека после острых проявлений болезни или ее осложнений, при завершенном курсе лечения [6].

Постковидный синдром — мультисистемное состояние, включающее в том числе и тяжелые симптомы, которые следуют за острым инфекционным респираторным синдромом, вызванным коронавирусом SARS-CoV-2 (далее — ПКС).

Во всем мире им страдают 65 млн человек, то есть 10 % от числа зарегистрированных случаев COVID-19¹.

¹ на август 2024 г. это минимум 70 млн. чел.

Заболеваемость оценивается в 10–30 % среди негоспитализированных пациентов, 50–70 % госпитализированных и 10–12 % вакцинированных [7,8,9,10,11].

ПКС представлен:

- в любом возрастном периоде;
- встречается чаще в 36–50 лет;
- вне зависимости от степени тяжести острого периода COVID-19;
- большинство больных — из числа перенесших инфекцию в легкой форме [12].

У многих пациентов наблюдаются десятки симптомов со стороны различных органов и систем [13].

ПКС отличает феномен полиморбидности: сердечно-сосудистые, тромботические и цереброваскулярные заболевания [14], диабет 2 типа [15], миалгический энцефаломиелит (синдром хронической усталости (МЭ, МЕ/СФС) [16, 17], расстройство вегетативной нервной системы (снижение или повышение активности одного из компонентов вегетативной нервной системы (ВНС), дисавтономия), в том числе синдром постуральной ортостатической тахикардии (POTS) [18]. Симптомы могут сохраняться годами [19], а в случае наличия синдрома хронической усталости и дисавтономии, по прогнозам некоторых авторов [20], и всю жизнь, что влечет за собой рост статистики по нетрудоспособности и инвалидности [21].

По данным американских авторов, через 6–12 месяцев после COVID-19, протекавшего в форме острого респираторного синдрома, значительно возрастает риск остановки сердца, сердечной недостаточности, развития диабета, легочной эмболии и инсульта, а также возникновения МЭ и дисавтономии. Отмечался повышенный риск нарушения свертываемости крови, изменения гематологических показателей, неврологических и легочных заболеваний [22].

Гипотезы патогенеза ПКС

1. Сохранение резервуаров вируса SARS-CoV-2 в тканях переболевших COVID-19 [23, 24].
2. Нарушение иммунной регуляции в организме [24, 25,26].
3. Реактивация основных патогенов (вирус герпеса, Эпштейн-Бара, вирус герпеса человека 6-го типа [24, 27,28].
4. Изменения состава микробиоты под действием SARS-CoV-2 [24, 29, 30, 31].
5. Аутоиммунные нарушения [24, 32, 33, 34].
6. Микроваскулярное свертывание крови с эндотелиальной дисфункцией. [29, 35, 36, 37].
7. Дисфункциональная передача сигналов в стволе мозга и/или в блуждающем нерве [24, 38].

Факторы риска ПКС:

- женский пол;
- диабет 2-го типа;
- реактивация патогенов;
- выработка специфических аутоантител [27];
- заболевание соединительной ткани [33];
- наличие синдрома гиперактивности у пациентов;
- развитие МЕ [39];
- аллергические заболевания (хроническая крапивница, аллергический ринит [40];
- низкие доходы семьи [41, 42].

Иммунологические аспекты ПКС

Исследования иммунной дисрегуляции у людей с ПКС, перенесших COVID-19 в легкой форме, обнаружили:

- истощение Т-клеток;
- снижение количества лимфоцитов CD4+ и CD8+[25];
- повышенную экспрессию PD1 на поверхности Т-лимфоцитов, сохранявшиеся не менее 13 месяцев [43];
- высокую активацию врожденных иммунных клеток, отсутствие наивных Т— и В-клеток, повышение экспрессии интерферонов типа I и типа III (интерферон- β (IFN β) и IFN λ 1), сохраняющаяся в течение не менее 8 месяцев [26];
- увеличение количества неклассических моноцитов, активированных В-клеток, дважды отрицательных В-клеток, IL-4 и IL-6-секретирующих CD4+ Т-клеток, снижение количества обычных дендритных клеток и истощенных Т-клеток;
- низкий уровень кортизола даже через 14 месяцев после заражения COVID-19 [25];
- повышение уровня цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF и IP10) [44, 45].
- стойкие нарушения уровня протеина CCL11 (что ассоциируют с когнитивной дисфункцией) [46];
- повышенные уровни аутоантител [27] (включая АТ к ACE-2 [28], β 2-адренорецептору, мускариновому рецептору M2, рецептору ангиотензин II AT1 и ангиотензин 1-7 MAS рецептору [32];
- высокие уровни аутоантител, нацеленных на ткани (соединительная, компоненты внеклеточного матрикса, эндотелий сосудов, факторы свертывания крови, тромбоциты), системы органов (легкие, нервная система, кожа, желудочно-кишечный тракт), иммуномодулирующие белки (цитокины, хемокины, компоненты комплемента и белки клеточной поверхности) [47];
- вероятные предикторы ПКС — низкие уровни: антител к SARS-CoV-2 в острой стадии COVID-19, IgG, рецептор-связывающего домена и спайк-специфических В-клеток памяти, нуклеокапсида IgG, спайк-специфического IgG, [48, 49];

- высокие уровни аутоантител в ПКС обратно коррелируют с защитными АТ при COVID-19, что способствует вероятным прорывным инфекциям [33];
- лица женского пола по сравнению с мужчинами имеют более низкие уровни антител в целом [50, 51];
- вирусные белки SARS-CoV-2 и РНК обнаружены в репродуктивной системе, сердечно-сосудистой, мозге, мышцах, глазах, лимфатических узлах, аппендиксе, ткани молочной железы, печени, легких, плазме, кале и моче [52, 53, 54, 55, 56, 57], в материалах биопсии [55, 58].

Состояние условно-патогенной флоры при ПКС

У пациентов с ПКС обнаружены реактивированные вирусы: EBV и HHV-6, которые приводят к фрагментации митохондрий и влияют на энергетический обмен клеток [25, 27, 28, 33, 59].

Повреждение сосудов и внутренних органов при ПКС

В период ПКС повреждения, вызванные перенесенным COVID-19, обнаружены во многих органах и системах организма. Их патогенез авторы объясняют:

- иммуноопосредованной реакцией;
- воспалением;
- воздействием на клетки SARS-CoV-2.

Нарушение системы кровообращения включает в себя:

- эндотелиальную дисфункцию;
- системный васкулит [60, 61];
- риск тромбоза глубоких вен, легочной эмболии и кровотечения [35, 36, 62];
- изменения размера и жесткости клеток крови (риск гипоксии тканей) [63];
- снижение плотности сосудов, особенно мелких капилляров (в том числе через 18 месяцев после заражения) [64];
- повышение уровня биомаркеров сосудистой трансформации (маркеры ангиогенеза ANG1 и Р-селектин) [65];
- повышенный риск развития сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность, инфаркт, аритмии, инсульт, колебания артериального давления, миокардит, кардиомиопатия) [14, 66, 68, 70];
- при МРТ сердца выявляется нарушения сосудистой деятельности у 78% переболевших COVID-19 (через 71 день после заражения [66] и у 58 % через 21 месяц [71];
- повышение показателей липидного обмена, уровня сахара в крови и снижение уровня белка [72];
- митохондриальная дисфункция, включая потерю потенциала митохондриальной мембраны, дис-

функциональный митохондриальный метаболизм, измененный метаболизм жирных кислот и дисфункциональный митохондриально-зависимый катаболизм липидов, окислительно-восстановительный дисбаланс, нарушение экстракции кислорода [73, 74, 75, 76, 77, 78].

Описывая полиорганную патологию в структуре ПКС, авторы отмечают повреждения тканей множества органов, включая легкие, мозг, сердце, почки и кишечник (можно обнаружить методами визуализации) и обращают внимание на риск развития затяжных органных дисфункций.

Наряду с возникновением новых сомато-неврологических заболеваний в период ПКС происходит обострение таких патологических состояний как сахарный диабет, псориаз, хронические заболевания кожи, сердечно-сосудистые заболевания (включая инфаркт миокарда), инсульт и легочная недостаточность (заболеваемость выросла на 150–400 %). Резко возрос риск смерти (на 160 %) на протяжении первого года после перенесенного COVID-19 по сравнению с популяцией, не затронутой этой инфекцией [5, 69, 72].

В ПКС длительное время могут сохраняться такие расстройства как:

- миалгии;
- артралгии;
- саркопения;
- диффузная и очаговая алопеция;
- дефицит микроэлементов;
- повышение ломкости и ухудшение структуры волос и ногтей [72].

Расстройства репродуктивной сферы при ПКС

В целом этому аспекту посвящены лишь отдельные работы, которые дают некоторую информацию о гендерном аспекте последствий COVID-19.

Описаны:

- нарушение менструального цикла: нерегулярные менструации, усиление предменструальных симптомов, редкие менструации [79, 80];
- снижение овариального резерва и репродуктивные эндокринные нарушения;
- связь между ЭМ и синдромом поликистоза яичников, ранней менопаузой, эндометриозом [81, 82, 83];
- персистенция (сохранение в функционально активном состоянии) вируса в тканях полового члена;
- эректильная дисфункция (что связывают и с эндотелиальной дисфункцией) [84];
- изменение количества сперматозоидов, объема спермы, подвижности, морфологии сперматозоидов, ее концентрации (коррелировали с повы-

шенным уровнем цитокинов, наличием каспазы 3, каспазы 8 и каспазы 9 в семенной жидкости) [85].

Расстройства дыхательной системы при ПКС

Описывая клинические варианты поражения легких при COVID-19, авторы выделяют следующие:

- острая респираторная вирусная инфекция (поражение только верхних отделов дыхательных путей);
- пневмония без дыхательной недостаточности;
- пневмония с острой дыхательной недостаточностью;
- острый респираторный дистресс-синдром;
- сепсис;
- септический (инфекционно-токсический) шок [86, 87].

Респираторные заболевания нередко входят в структуру ПКС, они встречаются в 2 раза чаще у лиц, выживших после COVID-19, чем в общей популяции [8].

При ПКС наблюдают респираторные синдромы:

- одышка;
- кашель;
- эмфизема;
- изменения перфузии [88, 89];
- апоптоз и повреждение эпителия бронхов [90];
- фиброз [91, 92].

Состояние желудочно-кишечного тракта при ПКС

Желудочно-кишечные симптомы при ПКС включают в себя:

- тошноту;
- боль в животе;
- потерю аппетита;
- изжогу;
- запор;
- диарею [72, 93].

Описывают дисбактериоз. В микробиоте находят более высокие уровни *Ruminococcus gaus* и *Bacteroides vulgatus* и более низкие уровни *Faecalibacterium prauznitzii*, низкие уровни бактерий, продуцирующих бутират [30].

В анализах кала присутствует РНК SARS-CoV-2 на протяжении 7 месяцев после заражения [58, 94], сохраняется антиген в слизистой оболочке кишечника [95].

Перенос кишечных бактерий от пациентов с ПКС здоровым мышам привел к утрате у них когнитивных функций и нарушению защиты легких [31].

Поражение органа зрения

В структуре ПКС обнаружены органические изменения в зрительном анализаторе:

- потеря мелких нервных волокон роговицы;
- повышенная плотность дефицитарных клеток [96, 97];
- изменение реакции зрачков на свет [98];
- изменение микроциркуляции сетчатки [99];
- кровоизлияние в сетчатку, пятна на глазном дне, окклюзия вен сетчатки [100].

Пандемия COVID-19 серьезно повлияла на систему оказания медицинской помощи во всем мире и вызвала значительную заболеваемость и смертность. Возникновение и значение последствий COVID-19 были осознаны, когда оказалось, что значительная часть пациентов продолжает страдать от различных симптомов в течение многих месяцев и лет после выздоровления от острой

фазы инфекции. Эти осложнения наблюдались не только в дыхательных путях, но и во многих органах как по локализации, так и по тяжести.

Состояние после COVID-19 («длинный COVID») представляет собой ряд различных поствирусных синдромов, которые требуют соответствующей классификации. Необходимы сбор большого объема данных и регистрация всех физических и нейропсихиатрических симптомов, сохраняющихся более 12 недель без альтернативного объяснения [101].

Во второй части настоящего литературного обзора будет представлена информация о нейропсихиатрических расстройствах у больных, перенесших COVID-19

ЛИТЕРАТУРА

1. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments // *Infectious diseases*. — 2021. — Т. 53. — №. 10. — С. 737–754.
2. Callard F., Perego E. How and why patients made Long Covid // *Social science & medicine*. — 2021. — Т. 268. — С. 113426.
3. Oronsky B. et al. A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS) // *Clinical reviews in allergy & immunology*. — 2023. — Т. 64. — №. 1. — С. 66–74.
4. Малевич Р.М., Сумная Д.Б. «СОСТОЯНИЕ ПОСЛЕ COVID-19» LONG-COVID // *Инновации в науке и практике*. — 2023. — С. 21–26.
5. Komaroff A.L., Lipkin W.I. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature // *Frontiers in Medicine*. — 2023. — Т. 10. — С. 1187163.
6. Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека «20 вопросов о «постковидном синдроме». Электронный ресурс <https://77.rospotrebnadzor.ru/index.php/press-centr/186-press-centr/10425-20-voprosov-o-postkovidnom-sindrome-10-01-2022?ysclid=m0awpw9kl2583286759>.
7. Ballering A.V. et al. Persistence of somatic symptoms after COVID-19 in the Netherlands: an observational cohort study // *The Lancet*. — 2022. — Т. 400. — №. 10350. — С. 452–461.
8. Bull-Otterson L. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥ 65 years—United States, March 2020–November 2021 // *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*. — 2022. — Т. 71.
9. Ceban F. et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Brain, behavior, and immunity*. — 2022. — Т. 101. — С. 93–135.
10. Al-Aly Z., Bowe B., Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection // *Nature medicine*. — 2022. — Т. 28. — №. 7. — С. 1461–1467.
11. Ayoubkhani D. et al. Risk of Long Covid in people infected with SARS-CoV-2 after two doses of a COVID-19 vaccine: community-based, matched cohort study // *medRxiv*. — 2022. — С. 2022.02.23.22271388.
12. FAIR health. Patients diagnosed with post-COVID conditions: analysis of Private Healthcare Claims Using the official ICD-10 Diagnostic Code (FAIR health, 2022)
13. Davis H.E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine*. — 2021. — Т. 38.
14. Xie Y. et al. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 // *Nature medicine*. — 2022. — Т. 28. — №. 3. — С. 583–590.
15. Xie Y., Al-Aly Z. Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study // *The lancet Diabetes & endocrinology*. — 2022. — Т. 10. — №. 5. — С. 311–321.
16. Mancini D.M. et al. Use of cardiopulmonary stress testing for patients with unexplained dyspnea post-coronavirus disease // *Heart Failure*. — 2021. — Т. 9. — №. 12. — С. 927–937.
17. Kedor C. et al. A prospective observational study of post-COVID-19 chronic fatigue syndrome following the first pandemic wave in Germany and biomarkers associated with symptom severity // *Nature communications*. — 2022. — Т. 13. — №. 1. — С. 5104.
18. Larsen N. W. et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: a global survey of 2,314 adults // *Frontiers in neurology*. — 2022. — Т. 13. — С. 1012668.
19. Demko Z.O. et al. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 (PASC) impact quality of life at 6, 12 and 18 months post-infection // *MedRxiv*. — 2022. — С. 2022.08.08.22278543.
20. Cairns R., Hotopf M. A systematic review describing the prognosis of chronic fatigue syndrome // *Occupational medicine*. — 2005. — Т. 55. — №. 1. — С. 20–31.
21. Bach K. «Is long Covid» worsening the labor shortage? <https://www.brookings.edu/articles/is-long-covid-worsening-the-labor-shortage/>
22. Davis H.E. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nature Reviews Microbiology*. — 2023. — Т. 21. — №. 3. — С. 133–146.
23. Swank Z. et al. Persistent circulating severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 spike is associated with post-acute coronavirus disease 2019 sequelae // *Clinical Infectious Diseases*. — 2023. — Т. 76. — №. 3. — С. e487–e490.
24. Proal A.D., VanElzakker M.B. Long COVID or post-acute sequelae of COVID-19 (PASC): an overview of biological factors that may contribute to persistent symptoms // *Frontiers in microbiology*. — 2021. — Т. 12. — С. 698169.

25. Klein J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling //Nature. — 2023. — Т. 623. — №. 7985. — С. 139–148.
26. Phetsouphanh C. et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // Nature immunology. — 2022. — Т. 23. — №. 2. — С. 210–216.
27. Zubchenko S. et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study //Rheumatology International. — 2022. — Т. 42. — №. 9. — С. 1523–1530.
28. Peluso M.J. et al. Evidence of recent Epstein-Barr virus reactivation in individuals experiencing Long COVID. — 2022.
29. Yeoh Y.K. et al. Gut microbiota composition reflects disease severity and dysfunctional immune responses in patients with COVID-19 //Gut. — 2021. — Т. 70. — №. 4. — С. 698–706.
30. Liu Q. et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome // Gut. — 2022. — Т. 71. — №. 3. — С. 544–552.
31. de Almeida V.M. et al. Gut microbiota from patients with mild COVID-19 cause alterations in mice that resemble post-COVID syndrome // Res. Sq. — 2022.
32. Wallukat G. et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms //Journal of Translational Autoimmunity. — 2021. — Т. 4. — С. 100100.
33. Su Y. et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae //Cell. — 2022. — Т. 185. — №. 5. — С. 881–895. e20.
34. Arthur J.M. et al. Development of ACE2 autoantibodies after SARS-CoV-2 infection //PloS one. — 2021. — Т. 16. — №. 9. — С. e0257016.
35. Haffke M. et al. Endothelial dysfunction and altered endothelial biomarkers in patients with post-COVID-19 syndrome and chronic fatigue syndrome (ME/CFS) // Journal of Translational Medicine. — 2022. — Т. 20. — №. 1. — С. 138.
36. Charfeddine S. et al. Long COVID 19 syndrome: is it related to microcirculation and endothelial dysfunction? Insights from TUN-EndCOV study //Frontiers in cardiovascular medicine. — 2021. — Т. 8. — С. 745758.
37. Pretorius E. et al. Prevalence of symptoms, comorbidities, fibrin amyloid microclots and platelet pathology in individuals with Long COVID/Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) //Cardiovascular diabetology. — 2022. — Т. 21. — №. 1. — С. 148.
38. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19 //Science. — 2022. — Т. 375. — №. 6578. — С. 267–269.
39. Renz-Polster H. et al. The pathobiology of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the case for neuroglial failure //Frontiers in cellular neuroscience. — 2022. — Т. 16. — С. 888232.
40. Merzon E. et al. Clinical and socio-demographic variables associated with the diagnosis of long COVID syndrome in youth: a population-based study //International Journal of Environmental Research and Public Health. — 2022. — Т. 19. — №. 10. — С. 5993.
41. Williamson A.E. et al. Short-term and long-term impacts of COVID-19 on economic vulnerability: a population-based longitudinal study (COVIDENCE UK) //BMJ open. — 2022. — Т. 12. — №. 8. — С. e065083.
42. Ziauddeen N. et al. Characteristics and impact of Long Covid: Findings from an online survey //PloS one. — 2022. — Т. 17. — №. 3. — С. e0264331.
43. Glynne P. et al. Long COVID following mild SARS-CoV-2 infection: characteristic T cell alterations and response to antihistamines //Journal of Investigative Medicine. — 2022. — Т. 70. — №. 1. — С. 61–67.
44. Schultheiß C. et al. From online data collection to identification of disease mechanisms: The IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort //MedRxiv. — 2021. — С. 2021.11.16.21266391.
45. Peluso M.J. et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection //The Journal of infectious diseases. — 2021. — Т. 224. — №. 11. — С. 1839–1848.
46. Fernández-Castañeda A. et al. Mild respiratory SARS-CoV-2 infection can cause multi-lineage cellular dysregulation and myelin loss in the brain //BioRxiv. — 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.07.475453>
47. Wang E.Y. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 //Nature. — 2021. — Т. 595. — №. 7866. — С. 283–288.
48. García-Abellán J. et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study //Journal of clinical immunology. — 2021. — Т. 41. — №. 7. — С. 1490–1501.
49. Augustin M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study //The Lancet Regional Health—Europe. — 2021. — Т. 6. — С. 100122.
50. Korte W. et al. SARS-CoV-2 IgG and IgA antibody response is gender dependent; and IgG antibodies rapidly decline early on //Journal of Infection. — 2021. — Т. 82. — №. 1. — С. e11–e14.
51. Williams J. et al. A two-phase, single cohort study of COVID-19 antibody sera-surveillance. A Epidemiol Public Health. 2021; 4(1): 1055.
52. Tejerina F. et al. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19 //BMC infectious diseases. — 2022. — Т. 22. — №. 1. — С. 211.
53. Goh D. et al. Persistence of residual SARS-CoV-2 viral antigen and RNA in tissues of patients with long COVID-19. — 2022. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-1379777/v2>
54. Ceulemans L.J. et al. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild COVID-19 //The Lancet Respiratory Medicine. — 2021. — Т. 9. — №. 8. — С. e78–e79.
55. Gaebler C. et al. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 //Nature. — 2021. — Т. 591. — №. 7851. — С. 639–644.
56. Menuchin-Lasowski Y. et al. SARS-CoV-2 infects and replicates in photoreceptor and retinal ganglion cells of human retinal organoids //Stem cell reports. — 2022. — Т. 17. — №. 4. — С. 789–803.
57. Cheung C. C.L. et al. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 //Gut. — 2022. — Т. 71. — №. 1. — С. 226–229.
58. Natarajan A. et al. Gastrointestinal symptoms and fecal shedding of SARS-CoV-2 RNA suggest prolonged gastrointestinal infection //Med. — 2022. — Т. 3. — №. 6. — С. 371–387. e9.

59. Schreiner P. et al. Human herpesvirus-6 reactivation, mitochondrial fragmentation, and the coordination of antiviral and metabolic phenotypes in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome //Immunohorizons. — 2020. — Т. 4. — №. 4. — С. 201–215.
60. Varga Z. et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 //The Lancet. — 2020. — Т. 395. — №. 10234. — С. 1417–1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
61. Merkler A.E. et al. Risk of ischemic stroke in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) vs patients with influenza // JAMA neurology. — 2020. — Т. 77. — №. 11. — С. 1366–1372.
62. Katsoularis I. et al. Risks of deep vein thrombosis, pulmonary embolism, and bleeding after covid-19: nationwide self-controlled cases series and matched cohort study //bmj. — 2022. — Т. 377. e069590/
63. Kubánková M. et al. Physical phenotype of blood cells is altered in COVID-19 //Biophysical journal. — 2021. — Т. 120. — №. 14. — С. 2838–2847.
64. Osiaevi I. et al. Persistent capillary rarefaction in long COVID syndrome //Angiogenesis. — 2023. — Т. 26. — №. 1. — С. 53–61.
65. Patel M.A. et al. Elevated vascular transformation blood biomarkers in Long-COVID indicate angiogenesis as a key pathophysiological mechanism //Molecular Medicine. — 2022. — Т. 28. — №. 1. — С. 122.
66. Puntmann V.O. et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19) //JAMA cardiology. — 2020. — Т. 5. — №. 11. — С. 1265–1273.
67. Rajpal S. et al. Cardiovascular magnetic resonance findings in competitive athletes recovering from COVID-19 infection //JAMA cardiology. — 2021. — Т. 6. — №. 1. — С. 116–118.
68. Шматова Ю.Е. Психическое здоровье населения в период пандемии COVID-19: тенденции, последствия, факторы и группы риска //Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. — 2021. — Т. 14. — №. 2. — С. 201–224.
69. Беляков Н.А. и др. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 //ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. — 2024. — Т. 15. — №. 4. — С. 53–62.
70. Акименко Г.В., Селедцов А.М., Кирина Ю.Ю. Особенности тревожных расстройств при коронавирусном стрессе //Ответственный редактор. — 2023. https://kemsmu.ru/science/sci_events/Sbornik_07.04.23_v2.pdf#page=9
71. Roca-Fernández A. et al. Cardiac impairment in Long Covid 1-year post-SARS-CoV-2 infection //medRxiv. — 2022. — С. 2022.04. 03.22272610. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac544.219>
72. Скальный А. Ковид и постковид: микроэлементы и витамины для защиты и восстановления здоровья. — М.: Ёксмо, 2022. 249 с.
73. Diaz-Resendiz K.J. G. et al. Loss of mitochondrial membrane potential ($\Delta \Psi m$) in leucocytes as post-COVID-19 sequelae //Journal of Leukocyte Biology. — 2022. — Т. 112. — №. 1. — С. 23–29.
74. Pozzi A. COVID-19 and mitochondrial non-coding RNAs: new insights from published data //Frontiers in Physiology. — 2022. — Т. 12. — С. 805005.
75. Guntur V.P. et al. Signatures of mitochondrial dysfunction and impaired fatty acid metabolism in plasma of patients with post-acute sequelae of COVID-19 (PASC) //Metabolites. — 2022. — Т. 12. — №. 11. — С. 1026.
76. Paul B.D. et al. Redox imbalance links COVID-19 and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome //Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2021. — Т. 118. — №. 34. — С. e2024358118.
77. Wright J., Astill S.L., Sivan M. The relationship between physical activity and long COVID: a cross-sectional study //International journal of environmental research and public health. — 2022. — Т. 19. — №. 9. — С. 5093.
78. Heerdt P.M., Shelley B., Singh I. Impaired systemic oxygen extraction long after mild COVID-19: potential perioperative implications //British Journal of Anaesthesia. — 2022. — Т. 128. — №. 3. — С. e246–e249.
79. Medina-Perucha L. et al. Self-reported menstrual alterations during the COVID-19 syndemic in Spain: a cross-sectional study //International Journal of Women's Health. — 2022. — С. 529–544.
80. Khan S.M. et al. SARS-CoV-2 infection and subsequent changes in the menstrual cycle among participants in the Arizona CoVHORT study //American Journal of Obstetrics & Gynecology. — 2022. — Т. 226. — №. 2. — С. 270–273.
81. Harlow B.L. et al. Reproductive correlates of chronic fatigue syndrome //The American journal of medicine. — 1998. — Т. 105. — №. 3. — С. 945–995.
82. Thomas N. et al. The underlying sex differences in neuroendocrine adaptations relevant to myalgic encephalomyelitis chronic fatigue syndrome //Frontiers in neuroendocrinology. — 2022. — Т. 66. — С. 100995.
83. Boneva R.S., Lin J. M. S., Unger E. R. Early menopause and other gynecologic risk indicators for chronic fatigue syndrome in women //Menopause. — 2015. — Т. 22. — №. 8. — С. 826–834.
84. Kresch E. et al. COVID-19 endothelial dysfunction can cause erectile dysfunction: histopathological, immunohistochemical, and ultrastructural study of the human penis //The world journal of men's health. — 2021. — Т. 39. — №. 3. — С. 466.
85. Maleki B.H., Tartibian B. COVID-19 and male reproductive function: a prospective, longitudinal cohort study //Reproduction. — 2021. — Т. 161. — №. 3. — С. 319–331.
86. Шахбази Т.А., Никифоров И.А., Костюк Г.П., Бурьгина Л.А., Белова М.Ю. «Психические расстройства при коронавирусной инфекции». Учебное пособие. — М.: 2020. — 22 с.
87. Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А Ю Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. — Москва, 2020.
88. Yu J. Z. et al. Lung perfusion disturbances in nonhospitalized post-COVID with dyspnea — A magnetic resonance imaging feasibility study //Journal of Internal Medicine. — 2022. — Т. 292. — №. 6. — С. 941–956.
89. Cho J. L. et al. Quantitative chest CT assessment of small airways disease in post-acute SARS-CoV-2 infection //Radiology. — 2022. — Т. 304. — №. 1. — С. 185–192.

90. Vijayakumar B. et al. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease // *Immunity*. — 2022. — Т. 55. — №. 3. — С. 542–556. e5.
91. Shah W. et al. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *bmj*. — 2021. — Т. 372. 136 p.
92. Zhao Y. et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery // *EClinicalMedicine*. — 2020. — Т. 25. 100463 p.
93. Meringer H., Mehandru S. Gastrointestinal post-acute COVID-19 syndrome // *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. — 2022. — Т. 19. — №. 6. — С. 345–346.
94. Zuo T. et al. Depicting SARS-CoV-2 faecal viral activity in association with gut microbiota composition in patients with COVID-19 // *Gut*. — 2021. — Т. 70. — №. 2. — С. 276–284.
95. Zollner A. et al. Postacute COVID-19 is characterized by gut viral antigen persistence in inflammatory bowel diseases // *Gastroenterology*. — 2022. — Т. 163. — №. 2. — С. 495–506. e8.
96. Bitirgen G. et al. Corneal confocal microscopy identifies corneal nerve fibre loss and increased dendritic cells in patients with long COVID // *British Journal of Ophthalmology*. — 2022. — Т. 106. — №. 12. — С. 1635–1641.
97. Barros A. et al. Small fiber neuropathy in the cornea of Covid-19 patients associated with the generation of ocular surface disease // *The Ocular Surface*. — 2022. — Т. 23. — С. 40–48.
98. Bitirgen G. et al. Abnormal quantitative pupillary light responses following COVID-19 // *International Ophthalmology*. — 2022. — Т. 42. — №. 9. — С. 2847–2854.
99. Mardin C.Y. et al. Possible impact of functional active GPCR-autoantibodies on retinal microcirculation in long-COVID // *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. — 2022. — Т. 63. — №. 7. — С. 3315–F0124
100. Sen S. et al. Retinal manifestations in patients with SARS-CoV-2 infection and pathogenetic implications: a systematic review // *International ophthalmology*. — 2022. — Т. 42. — №. 1. — С. 323–336.
101. Щербак С.Г., Вологжанин Д.А., Камилова Т.А. и др. Органоспецифические проявления «длинного COVID» // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. — 2023. — Т. 5. — №. 2. — С. 120–140.а

© Никифоров Игорь Анатольевич (narkolog.ipk@mail.ru); Федотов Дмитрий Дмитриевич (double_dee@mail.ru);
Костюк Георгий Петрович (pkb1@zdrav.mos.ru); Бурыгина Лариса Андреевна (pkb4@zdrav.mos.ru);
Белова Майя Юрьевна (pkb4-pb3@zdrav.mos.ru); Истомина Виктория Витальевна (pkb4-pb3@zdrav.mos.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»