



Антипкин Ю.Г.¹, Подольский В.В.¹, Подольский Вл.В.¹, Лапшин В.Ф.¹, Уманец Т.Р.¹, Каминская Т.М.², Лившиц Л.А.³, Гаращенко Т.А.¹ ✉

¹ Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени академика Е.М. Лукьяновой Национальной академии медицинских наук Украины, Киев, Украина

² Киевская городская детская клиническая инфекционная больница, Киев, Украина

³ Институт молекулярной биологии и генетики Национальной академии наук Украины, Киев, Украина

Пост-COVID-19-синдром: что известно у детей и взрослых?

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: редактирование и утверждение окончательного варианта статьи – Антипкин Ю.Г.; редактирование текста относительно взрослых – Подольский В.В.; сбор и обработка материала о взрослом населении – Подольский Вл.В.; редактирование текста относительно детей – Лапшин В.Ф.; написание текста и критический пересмотр его содержания – Уманец Т.Р.; обзор литературы по лечению постковидного синдрома у детей – Гаращенко Т.А.; написание части статьи по лечению постковидного синдрома у детей – Каминская Т.М.; обзор литературы по лечению постковидного синдрома у взрослых – Лившиц Л.А.

Подана: 11.08.2021

Принята: 21.02.2022

Контакты: tatti.my@gmail.com

Резюме

Пост-COVID-19-синдром, или длительный COVID-19, – поствирусное осложнение, которое ассоциировано с SARS-CoV-2-инфекцией. Этот феномен определяется сохранением симптомов в течение нескольких недель или месяцев, которые указывают на отсутствие выздоровления пациента. С учетом отсутствия широкомасштабных клинических исследований не достигнут консенсус относительно возможных симптомов пост-COVID-синдрома, но установлены скрининговые методы диагностики, разработана стратегия ведения пациентов, основанная на симптоматике и потребностях каждого из них. В литературе описаны возможные осложнения после перенесенного COVID-19 у взрослых и детей, а также подходы к ведению пациентов. Особое значение приобретает мультидисциплинарный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям пост-COVID-19-синдрома.

Ключевые слова: пост-COVID-19-синдром, дети, взрослые, менеджмент

Antipkin Yu.¹, Podolskiy V.¹, Podolskiy V.¹, Lapshyn V.¹, Umanets T.¹, Kaminska T.², Livshits L.³, Harashchenko T.¹ ✉

¹ Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after Academician O.M. Lukyanova of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

² Kyiv City Children's Clinical Hospital of Infectious Diseases, Kyiv, Ukraine

³ Institute of Molecular Biology and Genetics of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine

Post-COVID-19 Syndrome: What is Known in Children and Adults?

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: editing and approval of the final version of the article – Antipkin Yu.; editing the text regarding adults – Podolskiy V.; collecting and processing material about the adult population – Podolskiy V.; editing the text regarding children – Lapshyn V.; writing of the text and critical revision of it – Umanets T.; review of the literature on the treatment of post-COVID-19 syndrome in children – Harashchenko T.; writing a part of article about treatment of post-COVID-19 syndrome in children – Kaminska T.; review of the literature on for the treatment of post-COVID-19 syndrome in adults – Livshits L.

Submitted: 11.08.2021

Accepted: 21.02.2022

Contacts: tattimy@gmail.com

Abstract

Post-COVID-19 syndrome or long-term COVID-19 is a post-viral complication associated with SARS-CoV-2 infection. This phenomenon is determined by the persistence of symptoms for several weeks or months, which indicate a lack of recovery of the patient. Given the lack of large-scale clinical trials, there is no consensus on the characteristics of possible symptoms of post-COVID syndrome, but screening diagnostic methods have been established, a strategy for managing patients with COVID-19 has been developed based on the symptoms and needs of each patient. The literature describes possible complications after suffering COVID-19 in children and adult, as well as approaches to patient management. A multidisciplinary approach to the treatment and prophylaxis is of particular importance.

Keywords: post-COVID-19 syndrome, children, adult, management

■ ВВЕДЕНИЕ

Пост-COVID-19-синдром (ПКС) – поствирусное осложнение, которое ассоциировано с SARS-CoV-2-инфекцией. Этот феномен определяется сохранением симптомов в течение нескольких недель или месяцев, которые указывают на отсутствие выздоровления пациента [1, 2]. Некоторые авторы предлагают определять пост-COVID-19-синдром при наличии симптомов после 3 недель от их начала и длительный COVID-19 (long COVID) в сроки более 12 недель от начала болезни [3]. Точного определения нет, но обычно симптомы продолжительностью >2 месяцев рассматриваются как длительный COVID [4]. Согласно рекомендациям NICE [5] острый COVID-19 определяется, когда признаки и симптомы COVID-19 регистрируются в течение 4 недель, затяжной COVID-19 – от 4 до 12 недель, а пост-COVID-19-синдром – более 12 недель и не объясняется альтернативным диагнозом. В дополнение к этим определениям

был предложен термин «длительный COVID» для описания признаков и симптомов, которые продолжают или развиваются после острого COVID-19 и включают как затяжной COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и пост-COVID-19-синдром (12 недель и более) [5].

По данным Национальной статистической службы Великобритании, распространенность длительного COVID-19 у детей 2–11 лет, которые в течение 5 недель имели положительный ПЦР-тест и как минимум 1 симптом, составила 12,9%, а у детей 12 лет и старше – 15,0% [6]. Так, частота наиболее распространенных симптомов у детей была следующей: слабость – 3,5%, кашель – 4,0%, головная боль – 5,3%, потеря вкуса/обоняния – 2,0%, миалгия – 1,7%. При этом, по мнению Bhopal S.S., Absoud M. (2021), необходимо с осторожностью интерпретировать эти данные и сравнивать с общепопуляционными данными распространенности симптомов [7].

Ludvigsson J.F. (2020) описал лишь 5 детей в возрасте 9–15 лет с потенциально длительным COVID, среди которых было 4 девочки. У них отмечались такие симптомы, как усталость, одышка, сердцебиение или боль в груди, головные боли, трудности с концентрацией внимания, мышечная слабость, головокружение, боль в горле, в течение 6–8 месяцев после постановки клинического диагноза COVID-19. Ни один из них не был госпитализирован во время диагностики инфекции. Только 1 ребенок впоследствии госпитализирован по поводу перикардита. Автором также проведен систематический обзор литературы, включая 179 публикаций, в которых отсутствовала информация о длительном COVID у детей [8, 9].

У взрослых, перенесших COVID-19, последствия болезни варьируемы. По данным Moreno-Pérez O. и соавторов (2021), 50,9% пациентов имеют преимущественно легкие симптомы пост-COVID-19-синдрома [10].

В настоящее время, учитывая отсутствие широкомасштабных клинических исследований, не достигнут консенсус относительно возможных симптомов пост-COVID-синдрома [11]. Ladds E. и соавторы (2020) разделили этих пациентов на 3 группы: перенесших острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС); не госпитализированных, у которых позже отмечались симптомы и признаки поражения определенных органов; с длительными симптомами без признаков поражения органов [12]. По данным Issa Al-Jahdhami и соавторов (2020), наиболее распространенными симптомами были сниженная толерантность к обычным физическим нагрузкам и одышка [13]. В исследовании, в котором участвовали 3762 респондента из 56 стран, было установлено, что через 6 месяцев после болезни наиболее распространенными симптомами были слабость, постуральное недомогание, когнитивные нарушения [14]. В исследовании Carfi A. и соавторов (2020) было описано, что среди пациентов, которые выздоровели от COVID-19, у 87,4% отмечалось сохранение не менее одного из симптомов, и чаще это были усталость и одышка [15].

В обзоре Bryan Oronsky и соавторов (2021) представлены 4 скрининговые категории для диагностики пост-COVID-синдрома (по сравнению с исходными данными к инфекции): лабораторные (подтверждение активной или пост-COVID-инфекции путем ПЦР и/или определения антител, изменения лабораторных показателей); радиологические изменения (патология легких на КТ/рентгенографии органов грудной полости); ухудшение функционального состояния; субъективные симптомы и параметры качества жизни (новые или ухудшение существующих симптомов) продолжительностью более 2 недель после начала инфекции [16].

■ ПОРАЖЕНИЕ ДЫХАТЕЛЬНОЙ СИСТЕМЫ

Одной из манифестаций пост-COVID-синдрома является развитие легочного фиброза. Механизмом, который объясняет развитие легочного фиброза у пациентов с ОРДС при коронавирусной инфекции является применение механической вентиляции. Механическая вентиляция вызывает секрецию трансформирующего фактора роста $\beta 1$, активирует синтез коллагена и способствует ингибированию выработки коллагеназы [17]. У пациентов, выживших после ОРДС, вызванного SARS-CoV-2-инфекцией, развивается легочный фиброз, симптомами которого являются одышка, снижение толерантности к физическим нагрузкам, хронический сухой кашель, а основными лечебно-профилактическими мероприятиями служат кислородная терапия, легочная реабилитация и вакцинация против *Streptococcus pneumoniae* и гриппа [18, 19]. Регуляторным органом США FDA (Food Drug Administration) было одобрено 2 препарата, которые замедляют прогрессирование легочного фиброза – нинтеданиб и пирфенидон [20].

В исследовании, в котором приняли участие 277 пациентов, через 77 суток в 9,3% регистрировались изменения на спирограмме, а в 18,9% – радиологические изменения [10].

■ ПОРАЖЕНИЕ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ

У пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки поражения миокарда, включая сердечную недостаточность, миокардит и/или обострение имеющихся сердечно-сосудистых заболеваний, что определяется повышенным уровнем тропонина Т и натрийуретического пептида головного мозга (BNP) [21]. Потенциальными механизмами указанных поражений рассматриваются: повышение давления в легочных сосудах с последующим развитием легочной гипертензии; чрезмерная стимуляция ренин-ангиотензиновой системы, вторичный гиперальдостеронизм, который приводит к гипокалиемии и нарушению сердечного ритма [22]; разрыв атеросклеротических наложений под действием провоспалительных цитокинов, что вызывает инфаркт, особенно у пациентов с сопутствующей болезнью коронарных артерий [23]; ACE-2-опосредованная вирусная инвазия кардиомиоцитов, вызывающая развитие миокардита; выраженная гипоксемия вследствие ОРДС; возможная кардиотоксичность потенциальных лекарственных средств, применяемых при лечении COVID-19 (азитромицин, продлевающий интервал QT [24]; хлорохин/гидроксихлорохин, вызывающий нарушение ритма сердца; тоцилизумаб, который увеличивает уровень холестерина [25]; лопинавир/ритонавир, удлиняющий интервалы PR и QT, а также подавляющий активность CYP3A4, что влияет на метаболизм других сердечных препаратов, включая статины [26]). Поражение миокарда может привести к гипертрофии и фиброзу стенки левого желудочка и, как следствие, к нарушениям сократительной функции сердца [27]. Также описано развитие синдрома постуральной тахикардии после перенесенного COVID-19 [28].

В обзоре, посвященном постковидному поражению сердечно-сосудистой системы у детей [29], было показано, что уязвимыми являются преимущественно здоровые дети школьного возраста и подростки, которые ранее имели подобные болезни Кавасаки симптомы и полиорганную недостаточность с фокусом на сердце, что составляет большинство случаев детской смертности от COVID-19. У этих детей часто регистрировались кардиогенный шок (53%), изменения ЭКГ (27%), дисфункция

миокарда (52%) и расширение коронарных артерий (15%). В большинстве случаев требовались интенсивная терапия (75%) и инотропная поддержка (57%), экстракорпоральная мембранная оксигенация (4%). Почти все эти дети полностью выздоровели через несколько дней, хотя сообщалось о редких случаях смерти (2%). Авторы обзора также обнаружили сообщение о спорадических случаях миокардита, легочной гипертензии и сердечных аритмий у ранее здоровых детей. Дети с заболеваниями сердца имели более тяжелое течение COVID-19 с полным выздоровлением после интенсивной терапии, но также отмечались и летальные исходы.

■ ПОРАЖЕНИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Учитывая, что SARS-CoV-2 вызывает такие симптомы, как anosmia и дисгевзия [30], вирус можно считать нейротропным. В ретроспективном исследовании [31], в котором принимали участие 214 пациентов, у 24,8% регистрировались симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС), у 8,9% – периферической нервной системы и у 10,7% – скелетной мускулатуры. Головокружение (16,8% случаев) и головная боль (13,1%) были наиболее распространенными симптомами поражения ЦНС. Описаны случаи острых цереброваскулярных заболеваний, атаксии, эпилепсии [31–33]. В литературе рассматривается термин «постковидный неврологический синдром» [34].

Психические симптомы также были зарегистрированы после SARS-CoV-2-инфекции у пациентов [35]. Эти симптомы включали депрессию, тревогу, психоз [36]. Также отмечается увеличение риска суицида среди пациентов, перенесших COVID-19 [37].

■ ВЛИЯНИЕ НА СИСТЕМУ СВЕРТЫВАНИЯ КРОВИ

Часть пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции имеют коагулопатию с фульминантной активацией коагуляции и потребления факторов свертывания, характеризующуюся задержкой времени свертывания, низким содержанием тромбоцитов и снижением фибриногена (<1,0 г/л) [16].

По данным Townsend L. и соавторов (2021) [38], повышение D-димера (>500 нг/мл) наблюдалось у 25,3% пациентов, преимущественно у госпитализированных пациентов старше 50 лет, в течение 4 месяцев после SARS-CoV-2-инфицирования. Интересно, что 29% пациентов с повышенным D-димером в период реконвалесценции COVID-19 лечились исключительно амбулаторно. В отличие от D-димера, другие маркеры свертывания крови (протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, фибриноген, количество тромбоцитов) и воспаления (С-реактивный белок, интерлейкин-6 и sCD25) нормализовались у более чем 90% пациентов [38].

Тромботические осложнения у взрослых включали легочную эмболию и инсульты, что свидетельствует о необходимости фармакологической профилактики тромбозов у таких пациентов [39]. При этом установлено, что длительная антикоагулянтная терапия кумадином или эноксапарином повышает риск геморрагии, цереброваскулярных осложнений, инфарктов миокарда или легочного эмболизма, влияет на поведенческие и эмоциональные реакции [40].

■ ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ

У пациентов с COVID-19 с гипervоспалительным ответом формируется длительное иммуносупрессивное и профибротическое состояние, обуславливающее повышенную чувствительность к вторичным бактериальным и грибковым инфекциям и нарушение функции органов, даже после так называемого выздоровления от болезни [40].

На 40–60-е сутки после SARS-CoV-2-инфекции исследователи наблюдали существенный воспалительный ответ у бессимптомных пациентов и перенесших среднетяжелые формы коронавирусной болезни [41]. Белки, которые определялись в этой когорте пациентов, были ассоциированы с противовоспалительными реакциями и митохондриальным стрессом. Это указывает на то, что биохимические и воспалительные процессы в организме могут оставаться нарушенными на протяжении длительного времени.

У детей с SARS-CoV-2-инфекцией недавно описан мультисистемный воспалительный синдром (MBC), который развивается через 2–3 недели после пика инфекционного процесса и рассматривается как результат продолжения иммунного ответа [42]. У части детей развиваются симптомы шока и полиорганной недостаточности, а другие имеют признаки болезни Kawasaki или комбинацию Kawasaki-подобного заболевания и шока [43, 44]. У этих детей отмечается острая сердечная декомпенсация [45], а у некоторых развивается аневризма коронарных артерий [46]. Большинство исследований показывают, что средний возраст детей с MBC составлял от 8 до 10 лет [45, 47]. Изучая сопутствующие заболевания как возможные факторы риска развития MBC исследователями установлено, что 28% детей имели бронхиальную астму и ожирение [48], а другими авторами было отмечено отсутствие коморбидных состояний [46, 49]. Среди лабораторных маркеров у детей с MBC регистрировалось повышение СРБ и ферритина [46], а также признаки цитокинового шторма с повышением интерлейкина-6 и активацией макрофагов [45, 47, 48], при этом с наличием высоких концентраций анти-SARS-Cov-2-антител [49].

Большинство случаев MBC у детей, ассоциированных с COVID-19, рекомендуется лечить согласно стандартным протоколам болезни Kawasaki, используя в том числе инотропные или вазоактивные средства у пациентов с сердечной дисфункцией и гипотонией, а также антикоагулянтную терапию. Однако для подтверждения эффективности и безопасности этих методов лечения необходимы клинические исследования [50, 51]. Среднесрочные и долгосрочные последствия MBC остаются неизвестными, что требует дальнейшего изучения.

Количество исследований, посвященных изучению длительного COVID-19, увеличивается, но мало известно о распространенности, факторах риска или прогнозах в начале заболевания [52].

■ ВЕДЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТ-COVID-19-СИНДРОМОМ

Стратегии ведения пациентов, перенесших COVID-19, будут сильно отличаться в зависимости от симптоматики и потребностей каждого отдельного пациента. Необходимо учитывать исходные показатели здоровья пациентов и обеспечить регулярное наблюдение [16, 53].

Общие рекомендации по ведению пациентов с подозрением на ПКС предполагают: оценку состояния здоровья пациентов, включая скрининг сопутствующих или

хронических заболеваний; лечение острых симптомов или медицинское сопровождение хронической патологии; ознакомление пациентов с возможными симптомами ПКС с целью раннего обращения за медицинской помощью [16, 53].

По аналогии с сепсисом [54] COVID-19 может сопровождаться длительным иммуносупрессивным и профибротичным состоянием, которое приводит к повышению уязвимости к вторичным инфекциям и нарушению функции органов, даже после так называемого выздоровления от болезни. Исходя из этого, иммуномодулирующая терапия, такая как применение ингибиторов контрольных точек (checkpoint), TGF- β , факторов гемопоэтического роста, цитокинов, хемокинов, которая будет предотвращать формирование противовоспалительного фенотипа, выглядит обоснованно. Так, ингибиторы TGF- β нейтрализуют гипervоспалительную реакцию и предотвращают развитие фибротических изменений в тканях пораженных органов.

Стандарты лечения многих острых состояний включают не только соответствующее лечение согласно существующим протоколам, но также меры по снижению риска осложнений, например антиагрегантную терапию (Aggreproх) после инсульта, применение прямых пероральных антикоагулянтов (ривароксабан или апиксабан) после ортопедической операции и т. д. [16].

Обращение к специалисту по реабилитации не является необходимым для большинства пациентов, которые могут постепенно восстановить свое обычное состояние с помощью 4–6 недель легких аэробных упражнений (например, ходьба или пилатес), постепенно увеличивая интенсивность нагрузок, которые хорошо переносятся. Тем пациентам, кто возвращается к трудовой деятельности, может понадобиться поддержка работодателя относительно поэтапного возвращения на работу.

При наличии респираторных симптомов (одышка, кашель) могут быть рекомендованы техники контроля дыхания, направленные на нормализацию дыхательных процессов и повышение эффективности работы дыхательных мышц (включая диафрагму), что приводит к меньшим затратам энергии, меньшему раздражению дыхательных путей, уменьшению усталости и одышки [55]. Пациенту следует сидеть в удобном положении, делая медленно вдох и выдох (соотношение вдоха и выдоха 1:2). Эту технику можно использовать часто в течение дня 5–10-минутными упражнениями. Другие техники дыхания, такие как диафрагмальное дыхание, медленное глубокое дыхание, сжатое дыхание губами, техника йоги, Бутейко, используются в стратегиях управления режимом дыхания пациентов, но требуют консультации специалиста, чтобы определить, какая техника лучше всего подходит каждому пациенту.

Пульсоксиметрия может быть чрезвычайно полезна для оценки и мониторинга респираторных симптомов ПКС. Рекомендован самоконтроль пульсоксиметрии, особенно у пациентов с устойчивой одышкой в постковидном периоде [56]. Рекомендации Британского торакального сообщества определяют нормальный диапазон сатурации 94–98%, а уровень 92% или ниже требует кислородной поддержки (если пациент не имеет хронической дыхательной недостаточности, при которой диапазон 88–92% считается приемлемым) [57].

Следует отметить также тест с физической нагрузкой как часть базовой оценки пациентов, у которых сатурация в покое составляет 96% и выше, но симптомы свидетельствуют о десатурации (например, головокружение или сильная одышка при нагрузке). При отсутствии противопоказаний таким пациентам следует повторить измерения после прохождения 40 шагов на ровной поверхности, а затем в течение

1 минуты сделать приседания (сесть-встать) как можно быстрее. Снижение сатурации на 3% является поводом для тщательного обследования пациента [58].

Большинство пациентов спонтанно выздоравливают в первые 6 недель после острого COVID-19 и, как правило, не требуют легочной реабилитации. Пациенты, имеющие хронические заболевания дыхательных путей, могут извлечь пользу из легочной реабилитации, что определяется как «мультидисциплинарные меры, основанные на персонифицированном подходе к оценке состояния здоровья и лечению, что включает, но не ограничивается только тренировкой, образованием и модификацией поведения для улучшения физического и психологического состояния людей с респираторными заболеваниями» [59]. Реабилитация проводится с использованием различных моделей, включая занятия по видеосвязи и с буклетами для домашнего выполнения упражнений или с помощью телефонной поддержки.

■ УСТАЛОСТЬ

В доступной литературе не опубликовано доказательных исследований по эффективности как фармакологических, так и нефармакологических средств коррекции усталости при ПКС. Для пациентов, которые занимаются спортом и возвращаются к физическим упражнениям, рекомендуется: после выздоровления от легкой формы COVID-19 в течение 1 недели выполнять упражнения низкой интенсивности на растяжку и постепенно вводить кардионагрузки после упражнений на растяжку; при легких симптомах ПКС ограничить активность медленной ходьбой или ее эквивалентом, увеличивая периоды отдыха, если симптомы ухудшаются, а также избегать интенсивных тренировок; при наличии персистирующих симптомов ПКС, таких как усталость, кашель, одышка, лихорадка, ограничить активность до 60% максимальной частоты сердечных сокращений на 2–3 недели после исчезновения симптомов; пациентам с лимфопенией или пациентам, которые нуждались в кислородной терапии, необходима оценка функционального состояния дыхательной системы перед возобновлением тренировок; у пациентов с поражением сердечно-сосудистой системы (ССС) в остром периоде необходимо оценить функциональное состояние СССР перед возобновлением физических нагрузок, особенно кардиотренировок, которые не рекомендуются в течение 3–6 месяцев после выздоровления [60].

При наличии у пациентов неврологических и ментальных нарушений рекомендованы консультации специалистов с последующей коррекцией в соответствии с существующими стандартами. С целью психотерапии для детей школьного возраста в приоритетном порядке рекомендованы различные методы арттерапии – изотерапия (рисование, лепка), музыкотерапия (целенаправленное использование музыки для гармонизации психоэмоционального состояния), цветотерапия (влияние цвета на психоэмоциональное состояние пациента), глинтотерапия (произвольная лепка фигур, сочинение историй о них, проигрывание сюжета). В ходе этих занятий с помощью творчества ребенок выражает свое эмоциональное состояние, совместно с психологом исследует различные чувства. При наличии осложнений необходима консультация психиатра, который осуществляет медикаментозные назначения по показаниям в соответствии с преобладающей клинической картиной. Если психологическое расстройство сопровождается нарушениями внутрисемейных отношений, целесообразны пересмотр или корректировка педагогических подходов под руководством психолога. Если психологическое расстройство

ребенка подпитывается стрессовым состоянием родителей, требуется психологическое консультирование родителей и при необходимости консультация психиатра. Продолжительность реабилитации может составлять от 2 до 8 недель в зависимости от тяжести расстройств [61].

Тяжелое течение COVID-19 сопровождается системной воспалительной реакцией и гиперкоагулирующим состоянием с риском тромбэмболических осложнений [62], что требует у госпитализированных пациентов проведения профилактической антикоагулянтной терапии [63, 64, 66]. Существующие рекомендации по применению антикоагулянтов у пациентов после выписки из стационара разнятся, но у пациентов с высоким риском тромбопрофилактика продолжается в течение 10 дней [65].

Согласно рекомендациям Антикоагулянтного форума [66], пациентам с COVID-19 рекомендуется назначать фармакологическую профилактику тромбоза выборочно и только тем, у кого существует риск развития венозного тромбоза. Пациентам с COVID-19, которые имели тромбэмболические осложнения в стационаре, рекомендован полный 3-месячный курс терапевтической антикоагулянтной терапии. После выписки из стационара, если тромбопрофилактика обоснована, рекомендуется назначать изученные и/или утвержденные средства, такие как бетриксабан, ривароксабан или эноксапарин (скорректированный в соответствии с весом, функцией почек/печени, взаимодействием между лекарствами), и предлагается ограничить общую продолжительность: для эноксапарина – 6–14 дней, ривароксабана – 31–39 дней, бетриксабана – 35–42 дня.

Тромбэмболические осложнения COVID-19 встречаются очень редко у детей. Чаще всего у госпитализированных пациентов с множественными факторами протромботического риска (например, инфекция, воспаление, дегидратация, хирургическое вмешательство, неподвижность, сосудистые устройства доступа, эстроген или наследственная тромбофилия). В этих случаях на этапах высокоспециализированной медицинской помощи решаются вопросы оценки риска тромбообразования и профилактики венозной тромбэмболии [66].

Существуют данные, которые свидетельствуют о том, что добавки с микроэлементами могут модулировать иммунный ответ. Микроэлементы имеют высокий доказательный уровень иммунной поддержки, в частности витамины C, D и цинк [67–70].

В системном обзоре William B. Grant (2020) [71] представлены данные, подтверждающие роль витамина D в уменьшении риска заражения COVID-19. Чтобы уменьшить риск заражения, рекомендуется людям, которым грозит грипп и/или COVID-19, рассмотреть возможность приема 10000 МЕ/сут витамина D3 в течение нескольких недель, чтобы быстро повысить концентрацию 25(OH)D, а затем 5000 МЕ/сут. Целью саплементации должно быть повышение концентрации 25(OH)D выше 40–60 нг/мл (100–150 нмоль/л).

В обзорах 2021 г. были также рассмотрены эпидемиологические исследования взаимосвязи витамина D и различных респираторных инфекций и оговорены постулированные механизмы и клинические данные, подтверждающие роль витамина D в защите от осложнений, опосредованных COVID-19 [72–74].

В метаанализе было показано, что саплементация витамина D была безопасна и эффективна против острых инфекций дыхательных путей. Поэтому людям, которые подвергаются повышенному риску дефицита витамина D во время глобальной пандемии, следует рассмотреть возможность приема витамина D, чтобы поддерживать

25(ОН)D на оптимальном уровне (75–125 нмоль/л). Однако недостаточно доказательств связи между уровнем витамина D и степенью тяжести и смертности от COVID-19 [75]. В консенсусном документе экспертов из Франции указано, что гиповитаминоз D является независимым фактором риска тяжелых форм COVID-19 и летальности [76].

Таким образом, анализ литературных данных показывает, что пост-COVID-19-синдром у детей и взрослых характеризовался преимущественно такими симптомами, как усталость, головная боль, одышка и аносмия, его вероятность была выше с увеличением возраста, индекса массы тела, а также у пациентов женского пола. Стратегия ведения пациентов, перенесших COVID-19, основывается на наличии симптоматики и потребностях каждого пациента. При этом особое значение приобретает мультидисциплинарный подход к лечебно-профилактическим мероприятиям.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Nabavi N. Long covid: How to define it and how to manage it. *BMJ*. 2020;370:m3489. DOI: 10.1136/bmj.m3489.
- Marshall M. The lasting misery of coronavirus long-haulers. *Nature*. 2020;585(7825):339–341.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;37:120–125.
- Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nature Medicine*. 2021;Jan;27(1):28–33.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2020; Dec 18.
- Updated estimates of the prevalence of long COVID symptoms. Office for National Statistics. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare> (accessed 3 February 2021).
- Bhopal S.S., Absoud M. Vaccinating children to prevent long covid? More caution is needed in interpreting current epidemiological data. *BMJ*. 2021;Feb 24;372:520–523.
- Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19. *Acta Paediatr*. 2021;Mar;110(3):914–921.
- Ludvigsson J.F. Reporting suspicions of long COVID in children is justified during this global emergency. *Acta Paediatr*. 2021;Apr;110(4):1373.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez J.M. COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;Mar;82(3):378–383.
- NIHR (2020) Living with covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called long covid). Available at: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19> (accessed 15 October 2020).
- Ladds E, Rushforth A, Wieringa S. Persistent symptoms after COVID-19: qualitative study of 114 long COVID patients and draft quality criteria for services. *BMC Health Services Research*. 2020;20:1144.
- Issa Al-Jahdhami, Khalid Al-Namani, Adhra Al-Mawali. The Post-acute COVID-19 Syndrome (Long COVID). *Oman Medical Journal*. 2021;36(1):220.
- Hannah E. Davis, Gina S. Assaf, McCorkell L. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact. *MedRxiv*. 2020;12.24.20248802:25–30.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605.
- Oronsky B, Christopher L, Hammond T.C. Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2021;Feb 20:1–9.
- Kouzbart K, Hossain M.R., Arrizabalaga J.H. Oscillatory shear potentiates latent TGF-β1 activation more than steady shear as demonstrated by a novel force generator. *Scientific Reports – Nature*. 2019;Apr 15;9(1):6065.
- Johansson K, Collard H.R. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a proposal. *Current Pulmonology Reports*. 2013;Dec;2(4). DOI: 10.1007/s13665-013-0065-x.
- Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2011;364(14):1293–1304.
- Raghu G., Collard H.R., Egan J.J. Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788.
- Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(3):247–250.
- Vaidya A., Dluhy R. (2000) Hyperaldosteronism. [Updated 19 Oct. 2016]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279065/> (accessed 10 January 2020).
- Young B.E., Ong S.W.X., Kalimuddin S. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA*. 2020:1–7.
- Yao X., Ye F., Zhang M. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clinical Infectious Diseases*. 2020;Jul 28;71(15):732–739.
- Soubrier M., Pei J., Durand F. Concomitant Use of Statins in Tocilizumab-Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: A Post Hoc Analysis. *Rheumatol Ther*. 2017;Jun;4(1):133–149.
- Tan W., Aboulhossn J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on congenital heart disease. *International journal of cardiology*. 2020;Jun 15;309:70–77.
- Biernacka A., Frangogiannis N.G. Aging and Cardiac Fibrosis. *Aging Dis*. 2011;2(2):158–173.
- Goldstein, David S. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart rhythm*. 2020;Apr;18(4):508–509.
- Moises Rodriguez-Gonzalez, Castellano-Martinez A., Cascales-Poyatos H.M. Cardiovascular impact of COVID-19 with a focus on children: A systematic review. *World J Clin Cases*. 2021;November 6;8(21).
- Giacomelli A., Pezzati L., Conti F. Self-reported olfactory and taste disorders in SARS-CoV-2 patients: a cross-sectional study. *Clinical infectious diseases*. 2020;Jul 28;71(15):889–890.
- Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA neurology*. 2020;Jun 1;77(6):683–690.
- Carroll E., Neumann H., Agüero-Rosenfeld M.E. Post-COVID-19 inflammatory syndrome manifesting as refractory status epilepticus. *Epilepsia*. 2020;Oct;61(10):135–139.
- Anthony L. Komaroff, Bateman L. Will COVID-19 Lead to Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome? *Front. Med*. 2021;7.

34. Wijeratne, Tissa. Post-COVID 19 Neurological Syndrome (PCNS); a novel syndrome with challenges for the global neurology community. *Journal of the Neurological Sciences*. 2020;Dec 15;419:117179.
35. Wu, Yeshun, Xu X Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain, behavior, and immunity*. 2020;Jul;87:18–22.
36. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? *Brain, behavior, and immunity*. 2020;Jul;87:34–39.
37. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM: monthly journal of the Association of Physicians*. 2021;Apr 27;114(2):95–98.
38. Townsend L., Fogarty H., Dyer A. Prolonged elevation of D-dimer levels in convalescent COVID-19 patients is independent of the acute phase response. *J Thromb Haemost*. 2021;Apr;19(4):1064–1070.
39. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis research*. 2020;Jul;191:145–147.
40. Xu K., Cai H., Shen Y. Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang da xue xue bao*. 2020;Feb 21;49(1):147–157.
41. Doykov I., Hällqvist J., Gilmour K.C. The long tail of Covid-19 – The detection of a prolonged inflammatory response after a SARS-CoV-2 infection in asymptomatic and mildly affected patients. *F1000Res*. 2020;Nov 19;9:1349.
42. Panupattanapong S., Brooks E.B. New spectrum of COVID-19 manifestations in children: Kawasaki-like syndrome and hyperinflammatory response. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2020;Dec 31.
43. Riphagen S., Gomez X., Gonzalez-Martinez C. Hyperinflammatory shock in children during COVID-19 pandemic. *Lancet*. 2020;395(10237):1607–1608.
44. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–1778.
45. Belhadj Z., Méot M., Bajolle F. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020;May;142(5):429–436.
46. Whittaker E., Bamford A., Kenny J. Clinical characteristics of 58 children with a pediatric inflammatory multisystem syndrome temporally associated with SARS-CoV-2. *JAMA*. 2020;Jul 21;324(3):259–269.
47. Cheung E.W., Zachariah P., Gorelik M. Multisystem Inflammatory Syndrome Related to COVID-19 in previously healthy children and adolescents in New York City. *JAMA*. 2020;Jul 21;324(3):294–296.
48. Belhadj Z., Méot M., Bajolle F. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic. *Circulation*. 2020; 142:429–436.
49. Verdoni L., Mazza A., Gervasoni A. An outbreak of severe Kawasaki-like disease at the Italian epicentre of the SARS-CoV-2 epidemic: an observational cohort study. *Lancet*. 2020;395(10239):1771–1778.
50. Li Jiang, Kun Tang, Mike Levin. COVID-19 and multisystem inflammatory syndrome in children and adolescents. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:76–88.
51. Esposito S., Principi N. Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Related to SARS-CoV-2. *Pediatric Drugs*. 2020;Jun 11;9:676298.
52. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. Attributes and predictors of long COVID. *Nature medicine*. Apr;27(4):626–631.
53. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026.
54. Horiguchi H., Loftus T.J., Hawkins R.B. Innate immunity in the persistent inflammation, immunosuppression, and catabolism syndrome and its implications for therapy. *Front Immunol*. 2018;9:595.
55. Homerton University Hospital. Post COVID-19 patient information pack. 2020. Available at: <https://www.hacknycitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5.pdf> (accessed 29 January 2021).
56. NHS England and NHS Improvement. Remote monitoring COVID-19 diary. 2020. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/wp-content/uploads/sites/52/2020/06/C0445-remotemonitoring-in-primary-care-annex-2-diary.pdf> (accessed 15 January 2021).
57. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Earls J. Thoracic Society Emergency Oxygen Guideline Group/BTS Emergency Oxygen Guideline Development Group. BTS guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *Thorax*. 2017;72(Suppl 1). Pp. 1-90.
58. Greenhalgh T., Javid B., Knight M. What is the efficacy and safety of rapid exercise tests for exertional desaturation in covid-19? Oxford COVID-19 Evidence Service. 2020. Available at: <https://www.cebm.net/covid-19/what-is-the-efficacy-and-safety-of-rapid-exercise-tests-for-exertional-desaturation-in-covid-19> (accessed 2020).
59. Barker-Davies R.M., O'Sullivan O., Senaratne K.P.P. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;Aug;54(16):949–959.
60. Pelliccia A., Solberg E.E., Papadakis M. Recommendations for participation in competitive and leisure time sport in athletes with cardiomyopathies, myocarditis, and pericarditis: position statement of the Sport Cardiology Section of the European Association of Preventive Cardiology (EAPC). *Eur Heart J*. 2019;40:19–33.
61. Methodological recommendations "Features of clinical manifestations and treatment of the disease caused by a new coronavirus infection (COVID-19) in children". Version 2. 2020 Available at: https://static0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/050/914/original/03062020_%D0%B4%D0%B5%D1%82%D0%B8_COVID-19_v2.pdf (in Russian).
62. European Society of Cardiology. ESC guidance for the diagnosis and management of CV disease during the COVID-19 pandemic. 2020. Available at: <https://www.escardio.org/Education/COVID-19-and-Cardiology/ESC-COVID-19-Guidance>.
63. Cui S., Chen S., Li X. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18:1421.
64. Klok F.A., Kruip M.J.H.A., van der Meer N.J.M. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thromb Res*. 2020;191:145–147.
65. British Thoracic Society. BTS consensus on venous thromboembolic disease in patients with COVID-19 (updated 4 May 2020). 2020. Available at: https://www.google.co.uk/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwi2uO_42nqAhW9QEEAHcDpCkQFJAAGQIBB&url=https%3A%2F%2Fwww.brit-thoracic.org.uk%2Fdocument-library%2Fquality-improvement%2F covid-19%2Fbts-guidance-on-venous-thromboembolic-disease-in-patients-with-covid19%2F&usq=AOVaw1wiJal_6yLc_iYAM2V6TV (accessed 4 May 2020).
66. Barnes G.D., Burnett A., Allen A. Thromboembolism and anticoagulant therapy during the COVID-19 pandemic: interim clinical guidance from the anticoagulation forum. *J Thromb Thrombolysis*. 2020;50(1):72–81.
67. Gombart A.F., Pierre A., Maggini S. A Review of Micronutrients and the Immune System-Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;Jan 16;12(1):236.
68. Bauer S.R., Kapoor A., Rath M. What is the role of supplementation with ascorbic acid, zinc, vitamin D, or N-acetylcysteine for prevention or treatment of COVID-19? *Cleve Clin J Med*. 2020;Jun 8.
69. Mohan M., Cherian J.J., Sharma A. Exploring links between vitamin D deficiency and COVID-19. *PLoS Pathog*. 2020;Sep 18;16(9):100.
70. Alexander J., Tinkov A., Strand T.A. Early Nutritional Interventions with Zinc, Selenium and Vitamin D for Raising Anti-Viral Resistance Against Progressive COVID-19. *Nutrients*. 2020;12(8):2358.
71. Grant W.B., Lahore H., McDonnell S.L. Evidence that Vitamin D Supplementation Could Reduce Risk of Influenza and COVID-19 Infections and Deaths. *Nutrients*. 2020;Apr 2;12(4):988.
72. Hadizadeh F. Supplementation with vitamin D in the COVID-19 pandemic? *Nutr Rev*. 2021;Jan 9;79(2):200–208.
73. Farid N., Rola N., Koch E.A.T., Nakhoul N. Active vitamin D supplementation and COVID-19 infections: review. *Ir J Med Sci*. 2021;Jan 6:1–4.
74. Panfili F.M., Roversi M., D'Argenio P. Possible role of vitamin D in Covid-19 infection in pediatric population. *J Endocrinol Invest*. 2021;Jan;44(1):27–35.
75. Ali N. Role of vitamin D in preventing of COVID-19 infection, progression and severity. *J Infect Public Health*. 2020;13(10):1373–1380.
76. Annweiler C., Souberbielle J.C. Vitamin D supplementation and COVID-19: expert consensus and guidelines. *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil*. 2021;Mar 1;19(1):20–29.