



Антонович Ж.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Длительный COVID и постковидный синдром как междисциплинарная проблема

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 08.05.2022

Принята: 13.06.2022

Контакты: zhanonovich@mail.ru

Резюме

Длительный COVID представляет собой мультисистемное заболевание с сохраняющейся симптоматикой от 4 недель и более и включает большое разнообразие стойких неврологических, респираторных, сердечно-сосудистых и других симптомов. В механизмах развития длительного COVID и постковидного синдрома, помимо прямого повреждения органов вирусом SARS-CoV-2 и тромбоэмболических осложнений, не менее важны эффекты, опосредованные через иммунную систему в результате воспаления, стойкой иммуносупрессии или аутоиммунитета. Учитывая разнообразие симптомов длительного COVID, их высокую распространенность и существенное влияние на качество жизни, наблюдение за этими пациентами требует междисциплинарного командного подхода с респираторной, нейропсихологической и симптоматической оценкой. Монтелукаст (Синглон) может применяться в постковидном периоде при стойких респираторных симптомах и рассматривается как перспективный препарат для лечения и профилактики COVID-19. Инозин пранобекс (Гроприносин) может влиять одновременно на несколько звеньев патогенеза COVID-19, оказывая неспецифическое противовирусное, а также иммуномодулирующее действие и уменьшая риск развития вторичных инфекций, что делает его ценным лекарственным препаратом для лечения и профилактики COVID-19, включая пациентов с длительным COVID.

Ключевые слова: длительный COVID, постковидный синдром, механизмы, клинические проявления, диагностика, наблюдение, лечение, реабилитация, междисциплинарный подход, монтелукаст, инозин пранобекс

Antanovich Zh.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Long COVID and postcovid syndrome as a multidisciplinary problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 08.05.2022

Accepted: 13.06.2022

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

Long COVID is a multisystem disease with symptoms persisting for 4 weeks or more and includes a wide variety of ongoing neurological, respiratory, cardiovascular, and other symptoms. In the mechanisms of long COVID and post-COVID syndrome development, in addition to the direct SARS-CoV-2 organs damage and thromboembolic complications, immune system mediated effects as a result of inflammation, persistent immunosuppression, or autoimmunity are equally important. Given the diversity of long COVID symptoms, their high prevalence, and significant impact on quality of life, follow-up of these patients requires a multidisciplinary team approach with respiratory, neuropsychological, and symptomatic assessment. Montelukast (Singlon) can be used in the post-COVID period for persistent respiratory symptoms and is considered a promising drug for the treatment and prevention of COVID-19. Inosine pranobex (Groprinosin) can simultaneously affect several links in the pathogenesis of COVID-19, providing a non-specific antiviral and immunomodulatory effect, and reducing the risk of developing secondary infections, which makes it a valuable drug for the treatment and prevention of COVID-19, including patients with long COVID.

Keywords: long COVID, post-COVID syndrome, mechanisms, clinical manifestations, diagnostics, follow-up, treatment, rehabilitation, multidisciplinary approach, montelukast, inosine pranobex

Заражение человека вирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) стало причиной пандемии COVID-19 (COroNaVirus Disease 2019 – коронавирусная инфекция 2019 года), которая привела к миллионам смертей и серьезной нагрузке на системы здравоохранения во всем мире [1, 2].

Медикаментозное лечение COVID-19 (антикоагулянты, кортикостероиды, противовоспалительные и противовирусные препараты), оксигенотерапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ), а также вакцинация улучшили результаты лечения пациентов [1].

Однако в настоящее время клиницисты столкнулись с длительными осложнениями COVID-19, включая большое разнообразие стойких неврологических, респираторных, сердечно-сосудистых и других симптомов, определяемых как «длительный COVID» или «пост-острый синдром COVID-19», который может длиться месяцами, существенно ухудшая качество жизни пациентов [1–3].

Учитывая разнообразие стойких симптомов COVID-19 и их высокую распространенность, наблюдение за этими пациентами требует междисциплинарного командного подхода. Врачи разных специальностей должны знать об этом состоянии и механизмах, которые могут привести к стойким симптомам, чтобы предложить индивидуальную стратегию наблюдения и лечения, адаптированную к каждому состоянию.

Причины симптомов длительного COVID и механизмы долговременного повреждения органов вирусом SARS-CoV-2

Длительный COVID (Long COVID) представляет собой период течения COVID-19 с сохраняющейся симптоматикой от 4 недель и более [4].

Постковидный синдром (пост-COVID-синдром) диагностируется, когда симптомы, появившиеся во время инфекции или после нее, продолжаются более 12 недель и не могут быть обусловлены другими заболеваниями [4].

На современном этапе термин «длительный COVID» применяется при описании как продолжающегося симптоматического COVID-19, так и пост-COVID-синдрома [4].

Постковидные состояния гетерогенны и имеют различные клинические паттерны [5, 6]:

- персистирование симптомов в результате последствий инфекции, тяжелого течения болезни; активной инфекции (вирусная (рецидив), бактериальная, грибковая); непрерывного воспаления;
- новые заболевания / новые симптомы как осложнения COVID-19; осложнения, связанные с коморбидностью; осложнения, связанные с лечением; последствия госпитализации; последствия ИВЛ; психологические проблемы;
- обострение ранее имевшихся заболеваний и состояний.

В основе долговременного повреждения органов вирусом SARS-CoV-2 лежат различные механизмы, представленные на рис. 1 [7].

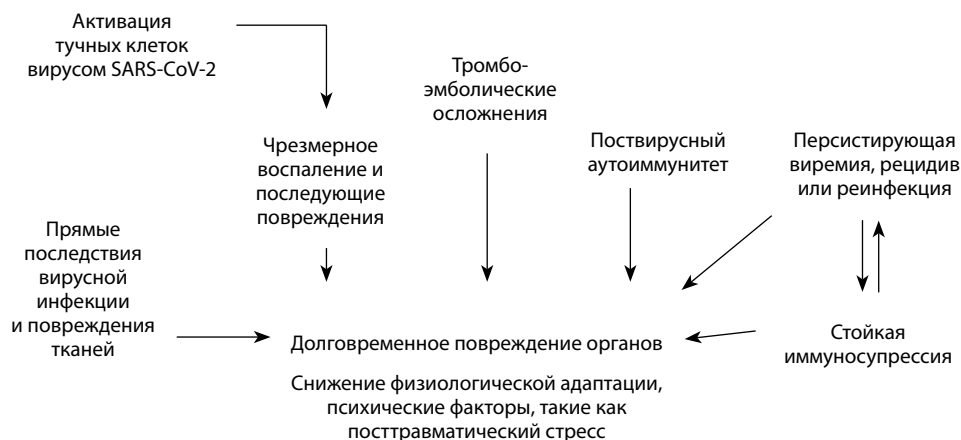


Рис. 1. Механизмы долговременного повреждения органов вирусом SARS-CoV-2 [7]

Fig. 1. Mechanisms of long-term organ damage by SARS-CoV-2 [7]

Помимо прямого повреждения органов вирусом SARS-CoV-2 и тромбоэмболических осложнений, не менее важными представляются эффекты, опосредованные через иммунную систему в результате воспаления, стойкой иммуносупрессии или аутоиммунитета (рис. 1) [7].

Для ранней фазы COVID-19 характерен синдром системного воспалительного ответа с активацией иммунной системы и развитием так называемого цитокинового шторма, характеризующегося чрезмерным высвобождением воспалительных цитокинов, таких как интерлейкины 1, 6, 8, 17 и 1β , хемоаттрактант моноцитов белок-1 и фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) [8, 9].

Чтобы ослабить провоспалительное состояние при COVID-19, предотвратить дезадаптивную полиорганную дисфункцию и обеспечить возвращение к иммунологическому гомеостазу, зеркально развивается синдром подавляющего и длительного уравнивающего компенсаторного противовоспалительного ответа, который приводит к постинфекционной иммуносупрессии, известной как синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма [10–13].

Считается, что именно реакция иммунной системы на вирус SARS-CoV-2, а не сам вирус играет определенную роль в сохранении в постковидном периоде таких симптомов, как усталость и одышка. Данная реакция иммунной системы способна не только привести к обострению уже имеющихся у пациента заболеваний, но и вызвать их [7]. Кроме этого, организм становится уязвимым для других патогенов [7]. Было показано, что пациенты, перенесшие COVID-19, подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций, что подчеркивает присутствие иммуносупрессии и нарушений иммунной регуляции [13, 14].

Если ранняя смерть при COVID-19, как правило, вызвана цитокиновым штормом с развитием острого повреждения легких, острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС), коагулопатии, гипотонии, гипоперфузии, полиорганной недостаточности, то более поздняя смерть, происходящая во время противовоспалительной фазы, может быть обусловлена вторичными инфекциями (бактериальными, грибковыми), а также реактивацией вируса [7].

Клинические проявления длительного COVID и постковидного синдрома

В настоящее время длительный COVID рассматривается как мультисистемное заболевание с разнообразными клиническими проявлениями и симптомами, продолжающимися длительно и оказывающими существенное влияние на качество жизни пациента [1, 4, 15].

По данным некоторых исследований, распространенность длительного COVID составляет 10% [15, 16].

Текущие данные свидетельствуют о том, что пациенты с длительным COVID – это в основном женщины (78,9%) в возрасте от 30 до 59 лет (86,9%), только 8,43% были ранее госпитализированы с инфекцией SARS-CoV-2. У 65% пациентов с длительным COVID симптомы сохраняются по крайней мере в течение 6 месяцев от начала заболевания [17]. Причем вероятность того, что у человека разовьется длительный COVID, по-видимому, не связана с тяжестью острой фазы COVID-19 или с факторами риска (ФР) неблагоприятного прогноза (мужской пол, пожилой возраст и сопутствующие заболевания) [4].

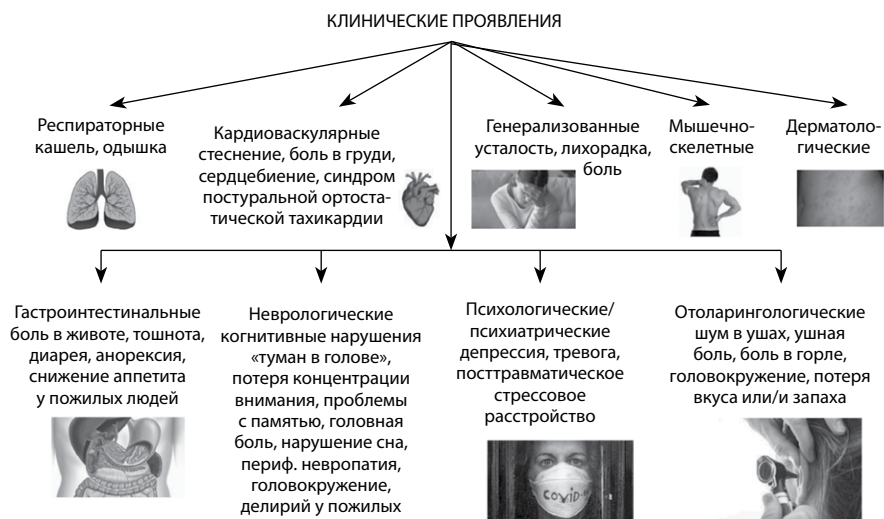


Рис. 2. Клинические проявления длительного COVID и постковидного синдрома [18]

Fig. 2. Clinical manifestations of long COVID and post-COVID syndrome [18]

Клинические проявления длительного COVID и постковидного синдрома представлены на рис. 2 [18].

Респираторные проявления

Одышка является наиболее частым респираторным симптомом в постковидном периоде. По данным разных исследований, распространенность стойкой одышки колеблется от 5% до 81% после госпитализации и ~ у 14% пациентов с легкой формой COVID-19 [19–26].

Постоянная одышка, по-видимому, не имеет тесной связи с исходной тяжестью COVID-19, наблюдаясь с одинаковой частотой у пациентов, которые изначально нуждались в госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), и у пациентов, которые первоначально были госпитализированы в общесоматическое отделение [27].

Одышка оказывает сильное влияние на качество жизни и социально-экономический статус, поэтому многие пациенты с длительным COVID не возвращаются к работе в течение 6 месяцев после острой болезни [22, 23].

Механизмы одышки после COVID-19 многофакторны, включают паренхиматозные последствия, нарушение дыхания, сердечно-сосудистую дисфункцию и мышечную деондиционированность [25, 30, 31]. Функциональный эффект легочных паренхиматозных осложнений, как правило, не выражен [25, 27, 28, 32–34], а одышка со временем постепенно улучшается даже у подгруппы пациентов со стойкой одышкой в течение 1 года после COVID-19 [19].

Кашель после COVID-19 встречается реже, чем одышка, регистрируется у 2–42% пациентов и также может сохраняться в течение нескольких недель и месяцев после

инфицирования SARS-CoV-2 [20, 22–24, 28, 29, 35, 36]. Как и одышка, кашель потенциально влияет на качество жизни пациентов [22]. В большом исследовании было установлено, что сохраняющийся через 11 месяцев после выписки пациента из стационара кашель не был связан с клиническими факторами или факторами госпитализации [36].

В недавнем обзоре Song W.-J. et al. предположили, что кашель после COVID-19 сохраняется за счет активации блуждающих чувствительных нервов, что приводит к состоянию кашлевой гиперчувствительности, а также вследствие нейровоспалительных изменений в головном мозге [35].

Недавно были опубликованы результаты первых годовичных наблюдений за пациентами после COVID-19 [19, 37]. Wu X. et al. показали, что среди 83 пациентов с тяжелым течением COVID-19, которым не потребовалась ИВЛ, одышка в баллах и способность к физической нагрузке улучшились с течением времени. Однако у части пациентов через 1 год сохранялись стойкие физиологические и рентгенологические изменения [19].

Напротив, Huang L. et al. показали незначительное ухудшение одышки в баллах в период от 6 до 12 месяцев после COVID-19 и отсутствие улучшения емкости легких при физической нагрузке, а также диффузионной способности легких по монооксиду углерода (DLCO), тогда как общая емкость легких и аномалии при визуализации легких постепенно восстанавливались [37].

Таким образом, точную эволюцию респираторных симптомов после COVID-19, а также динамику функционального и рентгенологического поражения легких еще предстоит определить в долгосрочной перспективе.

Из-за большого количества пациентов с COVID-19 во всем мире долгосрочные респираторные осложнения COVID-19 могут привести к значительному потреблению ресурсов здравоохранения. Врачи должны знать о механизмах, которые могут привести к постоянной одышке и кашлю, чтобы предложить пациенту индивидуальные стратегии наблюдения и лечения.

Дисфункциональное дыхание – это термин, описывающий группу нарушений дыхания, приводящих к одышке и нереспираторным симптомам, при отсутствии органического респираторного заболевания или в дополнение к нему [38].

Гипервентиляционный синдром – наиболее часто изучаемая форма дисфункционального дыхания, серьезно влияющая на качество жизни пациента [39].

Поскольку одышка после COVID-19 может возникать у пациентов даже с легкой формой COVID-19 и отсутствием признаков повреждения органов при повторном обследовании, ранее была заподозрена потенциально высокая распространенность дисфункционального дыхания после COVID-19 [40, 41].

Опросник Неймегена (Nijmegen Questionnaire) используется для оценки функциональных респираторных жалоб с целью выявить пациентов с дисфункцией дыхания [42, 43]. В одном из исследований положительный результат опросника Неймегена (>22 балла из 64) был выявлен у 20,9% из 177 пациентов, обследованных при амбулаторном посещении по поводу стойких симптомов COVID-19 и/или госпитализации в ОРИТ [24].

В своем исследовании Motiejunaite J. et al. с помощью кардиопульмонального нагрузочного теста установили, что гипервентиляция при физической нагрузке является основным ограничивающим фактором у 8 пациентов, выживших после COVID-19 [44].

Aparisi Á. et al. также обратили внимание на неэффективность вентиляции во время кардиопульмонального нагрузочного теста у пациентов с необъяснимой одышкой в постковидном периоде, что обычно наблюдается у пациентов с гипервентиляционным синдромом [45].

Эти результаты согласуются с исследованием Taverne J. et al., которые сообщили о 10 из 147 (7%) пациентах, жаловавшихся на стойкую одышку в течение 3 месяцев, не объяснимую стандартными исследованиями [46]. Из них 6 пациентов имели положительную оценку по опроснику Неймегена, гипоканию в покое и положительный тест на гипервентиляцию, что соответствовало диагнозу «гипервентиляционный синдром» [46]. Интересным представляется тот факт, что магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга не выявила каких-либо отклонений у этих пациентов [46].

Патофизиология пост-COVID-19 дисфункционального дыхания / гипервентиляционного синдрома изучена плохо.

Среди пациентов с дисфункциональным дыханием распространены тревога и депрессия [47]. Некоторые авторы особо выделяют роль тяжелой психологической травмы [48]. Можно предположить, что отрицательные социально-экономические последствия пандемии для психического здоровья могут способствовать возникновению функциональных респираторных жалоб, которые потенциально являются частью более крупного соматоформного расстройства после COVID-19. С другой стороны, поскольку вирус SARS-CoV-2 связывается с рецептором ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2, ACE2), который экспрессируется в ядрах ствола головного мозга, участвующих в регуляции вентиляции, центральное вмешательство в регуляцию дыхания не должно исключаться [49]. Данные относительно адекватных терапевтических стратегий отсутствуют. Управление дисфункциональным дыханием / гипервентиляционным синдромом обычно включает дыхательные упражнения с физиотерапевтом (с низким уровнем доказательности) [50].

В заключение функциональные респираторные жалобы могут представлять значительную нагрузку на здравоохранение после COVID-19, а дисфункциональное дыхание / гипервентиляционный синдром составляют значительную часть этих симптомов. Больше количество исследований необходимо для оценки распространенности, характеристик и патофизиологии этих симптомов.

Рентгенологические последствия

Радиологические последствия COVID-19 сильно различаются. Компьютерная томография высокого разрешения (КТ ВР) представляет собой эталонное обследование, используемое для диагностики и классификации этих последствий [51]. КТ ВР позволяет провести точный анализ паренхимы и обнаружить легочный фиброз среди других поражений.

Можно выделить три основные категории последствий COVID-19: так называемые необратимые поражения, обратимые поражения и поражения неопределенной эволюции.

Легочный фиброз после COVID-19 является основным необратимым поражением. Гистологически он соответствует патологической реконструкции альвеолярного эпителия с гиперпродукцией коллагенового внеклеточного матрикса, связанной с разрушением нормальной легочной архитектуры. Легочный фиброз после COVID-19

возникает вместе с различными поражениями, такими как интерстициальные аномалии, ретикулярность легочной паренхимы, неровность плевры, тракционные бронхоэктазы или даже «сотовое легкое». Эти поражения присутствуют у 13–27% пациентов в зависимости от времени оценки [20, 24, 32, 52]. Степень поражения определяется от небольшой до умеренной, часто с вовлечением <25% легочной паренхимы [24].

Li X. et al. [53] идентифицировали возраст, индекс массы тела и маркеры воспаления (прокальцитонин) как основные ФР легочного фиброза после COVID-19, диагностируемого с 90-х по 150-е сутки от начала заболевания. Действительно, данные факторы являются общими ФР тяжелых форм COVID-19 [53]. Таким образом, эти поражения чаще обнаруживаются у пациентов с ОРДС, госпитализированных в ОРИТ, с частотой в три раза выше у интубированных пациентов, чем у неинтубированных [24]. Эти поражения, по-видимому, не развиваются сами по себе, так как последующее наблюдение не показывает увеличения их частоты [19].

В качестве потенциальных обратимых поражений рассматриваются аномалии типа матового стекла, которые находятся в авангарде острого COVID-19 и, как правило, считаются признаком обратимого паренхиматозного воспаления. Удивительно, но аномалии типа матового стекла могут не исчезать полностью при последующем наблюдении и наблюдаться в течение 12 месяцев после COVID-19 [19]. Их частота варьирует и оценивается в диапазоне от 7% до 92% с вероятной связью между временем наблюдения и началом инфекции, уменьшаясь со временем [19, 24, 29, 52]. Тем не менее аномалии типа матового стекла связаны с измененными тестами функции внешнего дыхания (ФВД), их наличие может лежать в основе персистенции резидуального и автономного воспаления, которое впоследствии может привести к развитию или расширению фиброзных поражений [52].

Наконец, поражения с неопределенным статусом, рассматриваемые как остаточные уплотнения и вентиляционные нарушения, которые преимущественно расположены в субплевральной части легкого, типа криволинейного затемнения. Их эволюционный профиль плохо охарактеризован из-за отсутствия наблюдательных исследований, однако, исходя из имеющихся скудных данных, они, по-видимому, регрессируют с течением времени [19].

Несмотря на то, что рентгенологические аномалии наблюдаются часто при длительном наблюдении за пациентами с COVID-19, их влияние на тесты функции легких у большинства пациентов незначительное. В когортном исследовании COMEBAC у 19,3% пациентов, повторно обследованных при амбулаторном посещении через 4 месяца, были выявлены фиброзные поражения (со степенью поражения <25% в 97% случаев) [24]. Легочные функциональные тесты у пациентов с фиброзными поражениями указывали на легкое ухудшение от должного общей емкости легких ($74,1 \pm 13,7\%$) и диффузионной способности легких ($DLCO = 73,3 \pm 17,9\%$) [24].

Wu X. et al. [19] сообщили об эволюции легочных функциональных тестов в проспективном динамическом когортном исследовании у пациентов, госпитализированных с тяжелым течением COVID-19, которым не требовалась ИВЛ. Авторы обнаружили легкое нарушение от должного $DLCO$ и форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ) через 3 месяца (медиана (межквартильный размах) 77% (67–87%) и 92% (81–99%) соответственно) с прогрессирующим улучшением через 6 месяцев ($DLCO$ 76% (68–90%) и ФЖЕЛ 94% (85–104%)) и 12 месяцев ($DLCO$ 88% (78–101%) и ФЖЕЛ 98% (89–109%)) [19].

Кроме этого, учитывая сильную связь между симптомными формами COVID-19 и легочной эмболией, некоторые исследователи предлагают проводить оценку наличия нарушений перфузии через некоторое время от первичной инфекции [54, 55].

Remy-Jardin M. et al. [56] сообщили об аномалиях перфузии, свидетельствующих о распространенной микроангиопатии у 65,5% пациентов. Четыре пациента в исследовании Remy-Jardin M. et al. [56] при нормальных КТ-сканах имели дефекты перфузии, обнаруженные с помощью двухэнергетической КТ. Факторы риска и эволюция этих нарушений перфузии пока неизвестны.

В заключение следует отметить, что распространенность рентгенологических аномалий намного выше, чем объективных дыхательных расстройств при функциональных исследованиях, с неясной связью между этими двумя аномалиями [24]. Точно так же, поскольку в большинстве исследований отсутствует контрольная группа, аномалии, наблюдаемые на КТ ВР, не могут быть окончательно идентифицированы как вызванные именно инфекцией SARS-CoV-2 или возникшие вследствие диффузного альвеолярного повреждения из-за инфицирования легочной паренхимы и/или последующего ОРДС.

Возможные последствия тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА)

ТЭЛА является распространенным опасным для жизни осложнением COVID-19, но ее точная частота малоизвестна, так как КТ легочная ангиография (КТ ЛА) не выполняется систематически для диагностики COVID-19.

Riyahi S. et al. сообщили, что частота ТЭЛА у 413 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и подозрением на ТЭЛА, составила 25% [57].

В проспективном исследовании Jevnikar M. et al., включавшем 106 пациентов с COVID-19, которым была проведена КТ ЛА, ТЭЛА была выявлена у 15 пациентов с частотой 14,2% (95% ДИ 7,5–20,8%) [55].

Сообщалось, что распространенность тромбоэмболических событий выше у тяжелых пациентов в ОРИТ (>50% пациентов) [58].

Высокая частота ТЭЛА была подтверждена в недавнем большом метаанализе 27 исследований, включавшем 3342 пациента с COVID-19, в котором авторы сообщили о показателях распространенности ТЭЛА и тромбоза глубоких вен – 16,5% (95% ДИ 11,6–22,9%) и 14,8% (95% ДИ 8,5–24,5%) соответственно [59].

Механизмы легочной эмболии у пациентов с COVID-19 остаются предметом изучения, но могут частично объясняться легочной эндотелиальной дисфункцией, связанной с инфекцией SARS-CoV-2 [60–62].

В связи с высокой частотой ТЭЛА и возможным ассоциированным с COVID-19 эндотелиитом легочных сосудов, можно предположить, что эти пациенты подвержены риску развития хронической тромбоэмболической легочной гипертензии (ХТЭЛГ) [63, 64]. Тем не менее на сегодняшний день нет сообщений о серии ХТЭЛГ после COVID-19. Поскольку ХТЭЛГ обычно характеризуется так называемым медовым месяцем после острой ТЭЛА, врачи должны быть осведомлены об этом потенциальном осложнении, которое можно легко обнаружить с помощью эхокардиографии и вентилиционно-перфузионного сканирования легких.

Психиатрические симптомы и расстройства

После респираторных нарушений психиатрические последствия являются наиболее частым компонентом постковидного синдрома (рис. 2). Сообщается о высокой распространенности бессонницы (31–54%), тревоги (5–46%), депрессии (9–42%) и посттравматического стресса (10–57%) в постковидном периоде [24, 25, 29, 65–70].

Провоцирующий тревогу социальный и медийный контекст, страх тяжелой формы заболевания, страх оказаться не в состоянии получить надлежащую помощь, особенно в первые недели пандемии, отсутствие налаженного наблюдения и лечения, отсутствие посещений родственников для госпитализированных пациентов, повреждение головного мозга, вызванное самим вирусом, гипоксемия, а также воспалительный и иммунный дисбаланс приводят к развитию выраженных тревожных или депрессивных симптомов. Травматический опыт острого заболевания и ухода, иногда в ухудшенных условиях, способствует возникновению посттравматического стресса. Наконец, сохранение соматических расстройств в течение недель или месяцев после острого эпизода может вносить свой вклад в распространенность психических расстройств [24, 25, 29].

Интересно, что тревога, депрессия и симптомы посттравматического стресса были ассоциированы с сопутствующей одышкой в течение нескольких месяцев после острой COVID-19-инфекции [68–70]. Также сообщалось об ассоциации астении с желудочно-кишечными симптомами и когнитивными расстройствами [68].

В исследовании Janiri D. et al. у пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством было больше физических симптомов, сохраняющихся через 3 месяца после острой COVID-19-инфекции [71].

Напротив, не наблюдалось связи между неврологическими симптомами во время острой COVID-19-инфекции и психическими расстройствами через 6 месяцев [72].

В целом связь между тяжестью острой COVID-19 и последующими психическими симптомами остается неясной. Необходимы результаты хорошо спланированных проспективных когортных исследований.

Неврологические и когнитивные последствия

В острой фазе COVID-19 нарушение сознания с сонливостью, делирием, энцефаломиопатия, менингит и инсульты были зарегистрированы как проявления «нейро-COVID» [73–78]. Изменения на МРТ головного мозга отмечались у 56% этих пациентов и включали ишемические инсульты, лептоменингеальное усиление и энцефалит.

Неврологические симптомы и когнитивная дисфункция как проявления постковидного синдрома могут быть результатом вызванного вирусом поражения ЦНС и/или системных проявлений вне ЦНС, таких как гипоксия или воспаление (рис. 2) [79].

Человеческие коронавирусы считаются потенциально нейротрофическими. Как и коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV) и коронавирус ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV), вирус SARS-CoV-2 может напрямую заражать нейроны, особенно в обонятельной области, посредством взаимодействия с ACE2, а затем транспортироваться через аксоны в ЦНС [80]. Височная область и область гиппокампа кажутся особенно уязвимыми [81].

Косвенную роль в дисфункции ЦНС, связанной с вирусом, может играть воспаление. Провоспалительные цитокины, вырабатываемые в высоких концентрациях во время острой фазы COVID-19, могут преодолевать гематоэнцефалический барьер и активировать астроциты и клетки микроглии. Они в свою очередь индуцируют высвобождение интерлейкина-1 β , рецепторы которого широко экспрессируются на нейронах гиппокампа. Кроме того, SARS-CoV-2 может снижать опосредованную ACE2 активность нейротрофического фактора головного мозга, который теоретически предотвращает чрезмерную активацию микроглии и воспаление нейронов. Наконец, повышенный уровень сывороточных маркеров повреждения аксонов (белок легкой цепи нейрофиламента) и астроцитарная активация (глиальный фибриллярный кислый белок) были обнаружены у пациентов с COVID-19, что указывает на потенциальное повреждение ЦНС во время острой фазы, которое может сохраняться после инфекции [82, 83].

Другие взаимосвязанные факторы, такие как тяжесть первоначальной инфекции, могут объяснять некоторые симптомы или последствия. Действительно, глубокая гипоксемия и ИВЛ или экстракорпоральная мембранная оксигенация у пациентов, поступивших в ОРИТ, могут быть связаны с персистирующей когнитивной дисфункцией и психологическими нарушениями в долгосрочной перспективе, которые, возможно, ассоциированы с риском церебральной атрофии и увеличением желудочков [84].

Роль системных проявлений и лечение долгосрочных последствий COVID-19 для ЦНС еще предстоит изучить.

Кардиоваскулярные проявления

В отличие от когнитивных и психиатрических последствий, кардиологические симптомы после COVID-19 всегда являются следствием острого повреждения сердца [85]. Действительно, в острой фазе COVID-19 поражение сердечно-сосудистой системы является одним из первых проявлений инфекции [86].

SARS-CoV-2 влияет на сердечно-сосудистую систему через несколько механизмов: инвазия вируса в кардиомиоциты через ACE2, выраженное системное воспаление, тромбоз сосудов, связанный с гиперкоагуляцией, ишемия миокарда в результате дестабилизации коронарных бляшек и гипоксемии, а также стрессовая кардиопатия [87, 88].

Однако частота и характер острых сердечно-сосудистых проявлений COVID-19 весьма противоречивы и варьируют от бессимптомного повышения уровня тропонина до молниеносного миокардита, приводящего к кардиогенному шоку [86]. Повышение уровня тропонина обнаруживается у 20% пациентов, но оно неспецифично, так как может быть результатом ишемии миокарда, миокардита, ТЭЛА или почечной недостаточности [89]. Кроме того, сообщалось о повышении уровня тропонина в той же пропорции у пациентов с ОРДС, связанным или не связанным с COVID-19 [90].

Сердечные аритмии были зарегистрированы у 7% из 393 госпитализированных пациентов и у 19% пациентов, находящихся на ИВЛ [91].

Долгосрочные проявления COVID-19 включают учащенное сердцебиение, стеснение и боль в груди, синдром постуральной ортостатической тахикардии (рис. 2).

В исследовании, проведенном в Китае, учащенное сердцебиение и боль в груди были зарегистрированы у 9% и 5% пациентов соответственно при оценке через 6 месяцев, но они были неспецифичны для каких-либо поражений [29].

В когорте пациентов COMEBAC снижение фракции выброса левого желудочка (ФВ ЛЖ) <50% через 4 месяца после острой COVID-19 было обнаружено у 5% неинтубированных пациентов и у 18% пациентов, находившихся на ИВЛ, но ни у кого из них не было снижения ФВ ЛЖ <40% [24]. Однако их предыдущее состояние сердца было неизвестно. Интересно, что ФВ ЛЖ <50% не была связана с увеличением частоты стойкой одышки [24].

В недавней публикации французской исследовательской группы по COVID сообщается об аналогичной распространенности снижения ФВ ЛЖ <50% и нарушений диастолической функции ЛЖ (8%) через 6 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19 [92]. Однако диастолическая дисфункция ЛЖ не была связана с клиническими симптомами. В другом исследовании установлено нарушение диастолической функции ЛЖ после острой COVID-19, даже у пациентов без анамнеза болезни сердца, у которых была легкая форма инфекции [93].

Хотя систолическая дисфункция правого желудочка была зарегистрирована у 45% пациентов, госпитализированных с COVID-19, и была связана с повышенной смертностью в острую фазу заболевания, распространенность стойких аномалий правого желудочка и их потенциальные клинические последствия еще предстоит определить [94, 95].

В нескольких исследованиях с небольшой выборкой сообщалось о МРТ-оценке миокарда у пациентов, выздоравливающих от COVID-19 [96–99]. При МРТ было выявлено наличие отека миокарда, некроза и фиброза, которые, вероятно, являются следствием предшествующего миокардита. Около 40% этих аномалий не были связаны с ишемией миокарда [100]. Они могли присутствовать у пациентов без острых кардиологических симптомов [96]. Частота этих аномалий у пациентов, обследованных через 3–4 месяца после первого приступа, варьировала от 60% до 30% [96–98]. Однако их клинические последствия неизвестны.

Хотя у некоторых пациентов определенно наблюдаются стойкие сердечно-сосудистые нарушения в течение 3–6 месяцев после начального эпизода COVID-19, крупномасштабные исследования, описывающие точную заболеваемость, последствия, ФР и позднюю эволюцию этих нарушений, отсутствуют.

Нарушения обоняния и вкуса

В острой фазе COVID-19 обонятельные и вкусовые расстройства (аносмия, гипосмия, дисгевзия и агевзия) считаются основным диагностическим критерием [101]. Их распространенность у пациентов с легкой COVID-19-инфекцией колеблется от 56,5% до 85,9% [102]. Точную патофизиологию этих расстройств еще предстоит выяснить, но местное воспаление слизистой оболочки и разрушение обонятельного эпителия, по-видимому, являются основными механизмами [103, 104]. Тогда как SARS-CoV-2 оказывает лишь ограниченное влияние на обонятельные нервы и головной мозг [103, 104].

По данным крупного европейского исследования с участием 1363 пациентов с COVID-19, через 2 и 6 месяцев обоняние восстановилось у 75% и 95% пациентов соответственно. Неблагоприятный прогноз для восстановления обоняния был статистически значимо связан с серьезностью исходной обонятельной дисфункции [105]. Небольшие исследования сообщили об аналогичной распространенности, хотя у госпитализированных пациентов сообщалось о более высоких показателях [106, 107].

Эндокринные последствия

На основании известного присутствия коронавирусов в некоторых эндокринных железах и экспрессии ACE2, наблюдаемой в гипоталамусе, гипофизе, щитовидной железе, гонадах и островках поджелудочной железы человека, была выдвинута гипотеза о том, что SARS-CoV-2 может влиять на эндокринную систему [108, 109]. Тем не менее убедительных доказательств того, что эндокринные расстройства могут относиться к постковидному синдрому, нет.

Наиболее очевидными последствиями COVID-19 являются нарушения глюкометаболического контроля. В ряде исследований указывается на участие SARS-CoV-2 в возникновении нарушений метаболизма глюкозы [110–112]. В одном исследовании сообщалось о впервые возникшей гипергликемии, резистентности к инсулину и гиперстимуляции β -клеток у пациентов с COVID-19 без диабета в анамнезе [113]. В этом исследовании среди пациентов с впервые возникшей гипергликемией при поступлении в стационар по поводу COVID-19 ~35% лиц имели стойкую гипергликемию в последующие 6 месяцев, а явный диабет был диагностирован примерно у 2% пациентов [113].

Изменения функции щитовидной железы были описаны в острой фазе COVID-19 с противоречивыми данными наблюдений. Сообщалось о явном и субклиническом тиреотоксикозе, в основном из-за подострого тиреоидита [114–116]. В нескольких случаях была обнаружена четкая аутоиммунная этиология [117]. Также наблюдался паттерн нетиреоидного заболевания, характеризующегося низким уровнем тиреотропного гормона (ТТГ), тироксина и трийодтиронина [117, 118]. Однако на сегодняшний день данные о функции щитовидной железы после выздоровления от COVID-19 отсутствуют. В нескольких исследованиях с наблюдением в постковидном периоде до 2–3 месяцев уровни ТТГ вернулись к исходным [24, 114, 115, 117].

В настоящее время нет сообщений о явном влиянии SARS-CoV-2 на гипофиз. Кортикотропная недостаточность предполагается в связи с применением высоких доз кортикостероидов в острой фазе COVID-19 и может участвовать в механизме усталости, наблюдаемой у пациентов с длительным течением COVID-19. Однако в недавнем исследовании, в котором функцию надпочечников оценивали с помощью короткого теста с использованием Синактена (Synacthen 250 мкг внутривенно болюсно), не показано различий в исходном или пиковом уровне кортизола после Синактена в зависимости от тяжести заболевания или лечения кортикостероидами в анамнезе [119]. Значения кортизола и тесты функции щитовидной железы в этом исследовании не отличаются между пациентами с постоянной усталостью и теми, у кого ее нет [119].

Наконец, в связи с появлением данных о наличии ACE2-рецепторов в яичках, влияние SARS-CoV-2 на функцию гонад должно быть оценено [120].

Другие клинические проявления длительного COVID и постковидного синдрома

В дополнение к хорошо описанным кардиореспираторным, когнитивным и психическим проявлениям длительного COVID в настоящее время описаны разные другие клинические проявления.

Общая астения может быть наиболее частым симптомом, о котором сообщают пациенты после первичной инфекции. В серии исследований, проведенных в течение 6 месяцев после острой фазы COVID-19, утомляемость была зарегистрирована у 40–70% пациентов [23, 24, 29, 121, 122].

В исследовании Ghosn J. et al. описаны стойкие симптомы COVID-19 через 3 и 6 месяцев после заражения [23]. Сохранение симптомов (включая утомляемость) ассоциировалось с женским полом, лечением в ОРИТ и количеством симптомов при поступлении [23].

Однако в других исследованиях сообщалось, что пациенты как с тяжелым течением острой COVID-19-инфекции, так и с нетяжелым течением могут испытывать стойкую утомляемость после 6 месяцев [122].

В целом усталость связана с нарушением восприятия качества жизни, а также со стойкой одышкой, жалобами на когнитивные функции и психиатрическими симптомами [123].

Усталость может входить в синдром постинфекционной усталости, как уже было показано для герпесвирусов [124]. Многие вирусы (особенно вирус Эпштейна – Барр и цитомегаловирус) причастны к возникновению миалгического энцефаломиелита / синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ) [125, 126]. Он также был описан у пациентов с инфекцией MERS-CoV и инфекцией SARS-CoV [127–129].

МЭ/СХУ – плохо изученное полисистемное расстройство, которое включает сильную усталость, недомогание после нагрузки и боли со значительным снижением функциональной активности и качества жизни. Это расстройство может объяснить некоторые симптомы, наблюдаемые после заражения SARS-CoV-2, такие как мышечная слабость, диффузная боль, миалгия и суставная боль, о которых в различной степени сообщалось в нескольких опубликованных исследованиях [130, 131]. Также были описаны другие симптомы, такие как крапивница/зуд, постоянная диарея или потеря веса. Все эти неспецифические симптомы наблюдались и во время постинфекционного МЭ/СХУ [125].

Одна из основных трудностей заключается в том, что для объяснения всех разнообразных клинических проявлений и симптомов длительного COVID не хватает основной гипотезы. Предполагаемые объяснения, такие как персистенция вирусного белка в эпителиальных резервуарах [101], аутоиммунитет [132], низкоуровневое воспаление, наблюдаемое при МЭ/СХУ [133], митохондриальная дисфункция [134] или индуцированная вирусом дизавтономия [135], лишь частично объясняют кардиореспираторные проявления и стойкую одышку. В целом углубление знаний об этих персистирующих симптомах необходимо как врачам, так и пациентам для улучшения наблюдения и лечения.

Междисциплинарный подход в наблюдении за пациентами с длительным COVID и постковидным синдромом и лечение стойких симптомов

Длительный COVID – полиорганное заболевание, характеризующееся широким спектром симптомов, включая кашель, головную боль, артралгию, лихорадку, боль в животе, астению, спутанность сознания и кожные проявления. Одышка является одним из наиболее частых симптомов, так же как и трудности в выполнении действий повседневной жизни, включая уход за собой и социальную активность [136–138].

Учитывая, что проявления длительного COVID разнообразны и мультисистемны, а в постковидном периоде могут возникать обострения предшествующих хронических заболеваний/состояний или появляться новые заболевания, длительный COVID и постковидный синдром – это диагнозы исключения.

Мультидисциплинарный подход и клиническое мышление – ключевые аспекты ведения пациентов с длительным COVID.

В целом этих пациентов можно разделить на 3 группы. Первая группа включает тех, у кого могут быть серьезные последствия (например, тромбоэмболические осложнения, миокардит). Во вторую группу входят пациенты с неспецифической клинической картиной, у них преобладают утомляемость и одышка [15]. К третьей группе относятся пациенты, у которых острое заболевание потребовало лечения в ОРИТ. Эта группа пациентов нуждается в специализированной реабилитационной помощи [15, 139].

Оценка когнитивных и психологических симптомов не менее важна, поскольку, как и физические симптомы, они существенно влияют на качество жизни и на способность человека работать и выполнять свою обычную повседневную деятельность [2, 3].

На острое или опасное для жизни осложнение могут указывать симптомы тревоги, такие как сильная или усиливающаяся одышка (подозрение на гипоксемию, десатурацию при физической нагрузке или тяжелое заболевание легких); боль в груди и/или области сердца; перебои в работе сердца; мультисистемный воспалительный синдром (у детей); сильное головокружение; спутанность сознания или затруднения при разговоре; серьезные нарушения психического здоровья (тревожность, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство); риск членовредительства или суицида [4, 15].

При выявлении серьезных последствий и осложнений COVID-19 пациенту требуется специализированная медицинская помощь: пульмонологическая (при подозрении на ТЭЛА, тяжелую пневмонию); кардиологическая (при подозрении на инфаркт миокарда, миокардит, перикардит, появление сердечной недостаточности); неврологическая (при подозрении на нейроваскулярное или острое неврологическое событие) [15].

При работе с пациентом с длительным COVID необходима детальная клиническая оценка с анализом жалоб, данных анамнеза и объективного осмотра, выполнением пульсоксиметрии [4, 15].

При нормальных данных клинической оценки, отсутствии симптомов тревоги, показателях сатурации 96% и выше, а также отсутствии десатурации при физической нагрузке дальнейшее обследование в первые 6 недель после COVID-19 показано редко, полезны регулярная поддержка по телефону или видеосвязи [15].

Пациентам с постоянной одышкой после COVID-19, нормальным уровнем сатурации и отсутствием других причин одышки после тщательной оценки, может быть полезен самоконтроль сатурации в течение 3–5 дней для наблюдения и успокоения пациента [15].

При показаниях пульсоксиметра в состоянии покоя 96% или выше, но наличии симптомов, указывающих на десатурацию при физической нагрузке (например, головокружение или сильная одышка при выполнении упражнений), следует провести тест на десатурацию при физической нагрузке как часть базовой оценки [140]. При отсутствии противопоказаний таким пациентам следует повторить пульсоксиметрию после 40 шагов по ровной поверхности (если самотестирование проводится удаленно), а затем после приседаний в течение одной минуты так быстро, как они могут (если тестирование проводится под наблюдением) [140]. Снижение сатурации на 3% при легкой нагрузке является отклонением от нормы и требует обследования [140].



При показаниях пульсоксиметра постоянно в диапазоне 94–95% или ниже требуются оценка и обследование [141].

Лабораторные исследования (общий и биохимический анализы крови, включая С-реактивный белок (СРБ), ферритин; Д-димеры, тропонин, мозговой натрийуретический пептид и др.) не всегда необходимы, но могут помочь точно определить причины продолжающихся симптомов и исключить такие заболевания, как ТЭЛА, миокардит и др. [4, 15].

Инструментальные исследования рекомендованы пациентам с постоянной одышкой, сохраняющейся потребностью в кислородотерапии и включают рентгенографию органов грудной клетки, ФВД, электрокардиографию, ЭХО-кардиографию, КТ органов грудной клетки, КТ ЛА (для оценки ТЭЛА), тест 6-минутной ходьбы (рис. 3) [4, 15].



Рис. 3. Междисциплинарный подход в наблюдении за пациентами с длительным COVID и постковидным синдромом [142]

Примечания: O_2 – кислород, Rg ОГК – рентгенография органов грудной клетки, ФВД – функция внешнего дыхания, 6-МХТ – тест 6-минутной ходьбы, ЭКГ – электрокардиография, ЭХО – ЭХО-кардиография, ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии, КТ ОГК ВР – компьютерная томография органов грудной клетки высокого разрешения.

Fig. 3. Multidisciplinary approach in monitoring patients with long COVID and post-COVID syndrome [142]

Notes: O_2 – oxygen, Rg OGK – chest x-ray, FVD – respiratory function, 6-MXT – 6-minute walk test, ECG – electrocardiography, ECHO – ECHO-cardiography, PE – pulmonary embolism, CT OGK VR – high-resolution computed tomography of the chest.

Междисциплинарный подход в наблюдении за пациентами с длительным COVID и постковидным синдромом имеет решающее значение (рис. 3) [142].

Рекомендации по ведению пациентов с длительным COVID включают [13, 143]:

1. Осмотр с отображением текущего статуса и пульсоксиметрией.
2. Установление факта COVID-19 и потенциальный анамнез заболевания.
3. Скрининг на возможные сопутствующие заболевания, не связанные с COVID-19, или хронические состояния.
4. Соответствующее лечение острых симптомов или установленных хронических заболеваний (например, парацетамол и другие нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) при лихорадке; рассмотреть назначение антибиотиков при вторичной бактериальной инфекции; оптимальный контроль хронических заболеваний; лечение специфических осложнений при наличии показаний).
5. Информирование пациента о распространенности (примерно у 10% людей), проявлениях и подходах к лечению длительного COVID. Многие такие пациенты выздоравливают самопроизвольно (хотя и медленно) с комплексной поддержкой, отдыхом, симптоматическим лечением и постепенным увеличением двигательной активности.
6. Регулярное наблюдение за пациентом и поощрение его обращения за медицинской помощью при ухудшении симптомов.
7. Реабилитационные мероприятия, такие как легочная реабилитация, психиатрическое консультирование, функциональная реабилитация, внедрение мер здорового образа жизни.

Рекомендации пациенту [15]:

1. Самонаблюдение с ежедневной пульсоксиметрией и ведением дневника.
2. Здоровый образ жизни (правильное питание, полноценный ночной сон, режим труда и отдыха, исключение курения, ограничение употребления алкоголя и кофеина).
3. Дыхательная гимнастика, постепенное увеличение двигательной активности, легкие аэробные упражнения (ходьба или пилатес) с постепенным увеличением их интенсивности по мере переносимости.
4. При наличии хронических заболеваний – самоконтроль и регулярное лечение.
5. Постановка достижимых целей в отношении здоровья и благополучия.

На сегодняшний день нет доказанных медикаментозных методов коррекции длительного COVID и постковидного синдрома. Фокус сосредоточен на реабилитации, коррекции существующих и вновь диагностированных заболеваний.

После исключения серьезных продолжающихся осложнений и сопутствующих заболеваний и пока не будут доступны результаты долгосрочных исследований по длительному COVID пациенты должны лечиться симптоматически с упором на комплексную поддержку, избегая чрезмерных обследований и имея доступ к многопрофильной команде реабилитации, учитывающей физические, психологические и психиатрические аспекты лечения [4, 15, 70].

Руководство для клиницистов по возвращению пациентов к упражнениям после COVID-19 [144]

1. После выздоровления от легкой COVID-19-инфекции: одна неделя легких упражнений на растяжку и укрепление, через одну неделю возможны кардиотренировки.

2. При сохранении очень легких симптомов: ограничить активность медленной ходьбой или аналогичным занятием; увеличить периоды отдыха, если симптомы ухудшатся; избегать высокоинтенсивных тренировок.
3. При сохранении постоянных симптомов (например, усталость, кашель, одышка, чувство жара): ограничить активность до 60% максимальной частоты сердечных сокращений до 2–3 недель после исчезновения симптомов.
4. Пациентам, у которых была лимфопения или требовался кислород, необходимо обследование дыхательной системы перед возобновлением упражнений.
5. Пациенты, у которых было поражение сердца, нуждаются в кардиологическом обследовании перед возобновлением упражнений.
6. При наиболее распространенных симптомах длительного COVID, таких как утомляемость, одышка, кашель, помогают простые упражнения на контроль дыхания.

Дыхательные техники

Около 80% работы дыхания выполняет диафрагма. После болезни дыхание может изменяться, при этом уменьшается движение диафрагмы и нарастает использование вспомогательных мышц шеи и плеча, что приводит к поверхностному дыханию, увеличению утомляемости и одышки, а также повышенному расходу энергии [145].

Методика «контроля дыхания» направлена на нормализацию дыхательных паттернов и повышение эффективности работы дыхательных мышц (в том числе диафрагмы), что приводит к уменьшению расхода энергии, меньшему раздражению дыхательных путей (ДП), снижению утомляемости и уменьшению одышки [145].

Пациент должен сидеть с опорой и делать вдох и выдох медленно (предпочтительно вдох через нос, а выдох через рот), расслабляя грудь и плечи и позволяя животу подняться. Следует стремиться к соотношению вдоха и выдоха 1:2. Эта техника может быть использована часто в течение дня по 5–10 минут (или дольше) [145].

Другие техники дыхания, такие как диафрагмальное дыхание, медленное глубокое дыхание, дыхание с поджатыми губами, техники йоги, дыхание по Бутейко, также используются в стратегиях управления паттернами дыхания, но требуется консультация специалиста, чтобы определить, какой метод лучше всего подходит конкретному пациенту [145].

Эффективность монтелукаста в лечении респираторных симптомов и COVID-19

Лейкотриены (ЛТ) являются важными провоспалительными липидными медиаторами, образующимися в результате метаболизма арахидоновой кислоты [146, 147]. Цистеиниловые лейкотриены (цистеинил-ЛТ), а именно ЛТС₄, ЛТD₄ и ЛТЕ₄, синтезируются в организме иммунокомпетентными клетками, такими как тучные клетки, эозинофилы, базофилы и моноциты/макрофаги [146].

Цистеинил-ЛТ как мощные бронхоконстрикторы и медиаторы воспаления участвуют в основных механизмах обструкции при бронхиальной астме: бронхоспазме, отеке, гиперпродукции вязкой слизи, привлечении других клеток воспаления, гиперреактивности ДП [147].

Установлено, что респираторные вирусы приводят к повышенному синтезу цистеинил-ЛТ в ДП, активируя 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, а также повышают чувствительность ДП к ЛТ [148–150]. Этот механизм может лежать в

основе воспаления ДП при COVID-19 с гиперреактивностью ДП и такими респираторными проявлениями, как приступы одышки и затяжной кашель.

Также возможно, что ЛТ как провоспалительные медиаторы, участвующие в регуляции иммунного ответа, вовлечены в респираторные симптомы, вызванные системным воспалением при длительном COVID [151–153].

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР) широко используются в лечении симптомов воспаления ДП при астме и аллергическом рините, а также при хроническом кашле (кашель длительностью более 8 недель) [154–156].

Наиболее изученным и ведущим АЛТР в мире является монтелукаст, представленный в нашей стране под названием Синглон® (Гедеон Рихтер, Венгрия).

Монтелукаст одобрен FDA для лечения аллергии, астмы и бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в 2020 г. он вошел в рекомендации Европейского респираторного общества по лечению хронического кашля и в настоящее время рассматривается как перспективный препарат для лечения и профилактики COVID-19 [156–160].

Введение монтелукаста перорально или через назогастральный зонд улучшало объем форсированного выдоха за 1 с (ОФВ1) на 15% в течение 1–3 часов [157].

Известно, что монтелукаст снижал частоту и тяжесть хрипов после инфекции верхних ДП, вызванной аденовирусом, гриппом, метапневмовирусом или коронавирусом [161].

Растущий объем исследований поддерживает монтелукаст как потенциальное терапевтическое средство для лечения острой фазы COVID-19 за счет возможного противовирусного и противовоспалительного действия [158–160, 162–164]. Монтелукаст может предотвратить проникновение SARS-CoV-2 в клетку из-за его сродства с рецептором ACE2, что укорачивает течение и тяжесть заболевания [163]. Кроме того, монтелукаст может уменьшить цикл репликации вируса [164, 165].

Ранее было показано, что монтелукаст обладает противовоспалительными свойствами, не только напрямую блокируя лейкотриеновые рецепторы, но и ингибируя экспрессию цитокинов и хемокинов в активированных макрофагах и тем самым снижая вероятность возникновения и выраженность цитокинового шторма [164, 166].

Монтелукаст эффективно ослаблял ОРДС в модели на мышах [167]. Было высказано мнение, что он идеально подходит для неотложной помощи при COVID-19, когда органом-мишенью являются легкие [168].

Многочисленные исследования *in silico* и *in vitro* продемонстрировали двойное противовирусное действие монтелукаста посредством ингибирования как основной протеазы SARS-CoV-2 3CLpro, ответственной за репликацию вируса, так и проникновения вируса в клетку-хозяина (Spike/ACE2) [159, 160].

Активность монтелукаста в ингибировании фермента 3CLpro оказалась выше, чем у многих других противовирусных препаратов, таких как ритонавир, ремдесивир, индинавир, лопинавир, саквинавир и др. [169].

Противовирусная активность монтелукаста (нарушение целостности вируса) ранее была показана в отношении вирусов Зика, Денге и вируса желтой лихорадки [170].

Несомненный интерес представляют исследования по использованию монтелукаста с целью ограничения последствий COVID-19 в виде остаточного легочного фиброза [171, 172]. Было установлено, что монтелукаст регулирует внеклеточное

ремоделирование матрикса и ингибирует образование фиброза [171, 172]. Этот антифибротический эффект был подтвержден в модели легочного фиброза, индуцированного блеомицином, у животных [173].

Монтелукаст обладает хорошим профилем безопасности [157, 174]. При беременности относится к категории В (по FDA) [157]. Титруется от 4 до 40 мг с линейной фармакокинетикой до 50 мг в сутки [157]. Имеются исследования по его безопасности при дозе 200 мг в сутки в течение 22 недель; 900 мг в сутки в течение примерно одной недели [157, 175].

Баланс воспалительного и противовоспалительного процессов играет важную роль в клинической картине COVID-19. В недавних работах авторами подчеркивается, что монтелукаст как препарат с двойным механизмом действия посредством подавления активности цитокинов и вмешательства в репликацию вируса SARS-CoV-2 может применяться на ранней стадии COVID-19 для предотвращения прогрессирования заболевания, снижения потребности в госпитализации и сокращения продолжительности легкой и среднетяжелой COVID-19-инфекции [164, 174].

Прием монтелукаста возможен для уменьшения тяжести симптомов во время развития заболевания или до развития симптоматики у пациентов из групп риска [164].

Представленные данные согласуются с результатами клинических исследований [176–179].

В работе Norouzi A. раннее назначение монтелукаста 20 амбулаторным пациентам с легкой и среднетяжелой COVID-19-инфекцией (в первый день в дозе 20 мг в сутки, а со 2-го по 10-й день в дозе 10 мг 1 раз в сутки) привело к постепенному разрешению всех клинических симптомов COVID-19 [176].

Исследование Khan A.R. и др. выполнено с участием 92 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19, из них 30 пациентов в дополнение к стандартной терапии получали монтелукаст в дозе 10 мг 1 раз в сутки в течение первых трех суток госпитализации. В группе пациентов, получавших монтелукаст ($n=30$), отмечено значительно меньшее количество случаев клинического ухудшения, чем в группе сравнения ($n=62$), $p=0,022$ [177].

Эффективность монтелукаста, известного своим противовоспалительным и бронхолитическим действием, оценивалась в проспективном рандомизированном контролируемом исследовании Kerget B. и др., включавшем 180 пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19 (дельта вариант SARS-CoV-2) [178]. Пациенты были разделены на 3 группы и получали: группа 1 – только стандартное лечение в соответствии с национальными рекомендациями; группа 2 – стандартное лечение плюс монтелукаст 10 мг в сутки; группа 3 – стандартное лечение плюс монтелукаст 20 мг в сутки [178]. При поступлении в стационар группы были сопоставимы по лабораторным параметрам и показателям ФВД ($p>0,05$). Сравнение лабораторных данных на 5-е сутки лечения показало, что группы 2 и 3 имели значительно более низкие уровни лактатдегидрогеназы, фибриногена, D-димера, СРБ и прокальцитонина по сравнению с группой 1 ($p<0,05$). При сравнении групп 2 и 3 только фибриноген был достоверно ниже в 3-й группе ($p=0,02$). На 5-е сутки лечения в группе 3 установлены значительное улучшение ОФВ1, ФЖЕЛ и максимальной объемной скорости выдоха на уровне 25–75% от ФЖЕЛ по сравнению с поступлением ($p<0,01$). В обеих группах пациентов, получавших монтелукаст, были ниже частота развития синдрома

активации макрофагов и дыхательной недостаточности, а также длительность госпитализации по сравнению с группой 1 ($p < 0,05$) [178].

Об эффективности использования монтелукаста в качестве средства для профилактики COVID-19 могут свидетельствовать результаты исследования Bozek A. и Winterstein J., которое включало 445 пожилых пациентов с тяжелой БА, получавших базисную терапию в виде комбинации β_2 -агониста длительного действия и ингаляционного глюкокортикостероида в высокой дозе. Добавление в схему лечения монтелукаста пациентам из основной группы ($n=327$) продемонстрировало статистически значимо меньшее количество эпизодов подтвержденной COVID-19-инфекции через 2 месяца, чем в группе сравнения ($n=118$), $p < 0,01$ [179].

В настоящее время клинические испытания с целью оценки эффективности монтелукаста при амбулаторном лечении острой COVID-19-инфекции проводятся на большой группе пациентов с SARS-CoV-2 (COSMO, ID: NCT04389411) [180]. В испытании оценивается эффективность монтелукаста по сравнению с плацебо в снижении числа обращений за неотложной помощью и госпитализаций [180].

Во втором зарегистрированном клиническом испытании, оценивающем эффективность монтелукаста при острой инфекции SARS-CoV-2 в амбулаторных условиях, определяется влияние монтелукаста и фавиковира на снижение госпитализации [181].

Cordero M.F. и др. было проведено пилотное исследование с применением монтелукаста у пациентов с длительным COVID-19, оценивающее его эффективность в отношении чрезмерной иммунной активации при длительном COVID [182]. В ходе исследования уменьшились одышка, боль в груди, недомогание, сухой кашель и носовые симптомы, также было установлено, что пациенты смогли раньше вернуться к работе [182].

В настоящее время проводится двойное слепое плацебо-контролируемое рандомизированное клиническое исследование для оценки эффективности монтелукаста при легких и умеренных респираторных симптомах у пациентов с длительным COVID (уменьшение одышки и других стойких симптомов): E-SPERANZA COVID. Целью этого исследования является оценка эффективности перорального приема монтелукаста в дозе 10 мг каждые 24 ч в течение 28 дней по сравнению с плацебо в отношении улучшения качества жизни, связанного с легкими или умеренными респираторными симптомами у пациентов с длительным COVID, по данным оценочного теста по ХОБЛ (CAT). Также будет оцениваться действие монтелукаста по сравнению с плацебо на улучшение переносимости физических нагрузок, десатурацию кислорода при физической нагрузке, динамику симптомов COVID-19 (астения, головная боль, спутанность сознания или туман в голове, агевзия и аносмия), функциональное состояние и смертность [183].

С учетом представленных данных монтелукаст может рассматриваться не только как препарат выбора при стойком кашле, гиперреактивности ДП и одышке в постковидном периоде, но и как перспективный препарат для лечения и профилактики COVID-19.

Получены многообещающие результаты как в *in vitro* и *in silico*, так и в клинических исследованиях по применению монтелукаста в качестве лечебного и профилактического средства при COVID-19 в качестве монотерапии или в сочетании с другими препаратами, основанные на его эффективности и хорошем профиле безопасности.

Роль инозина пранобекса в лечении и профилактике COVID-19

Известно, что иммунопатологические изменения при COVID-19 являются определяющими как в острой фазе заболевания, так и в постковидном периоде [7, 13, 184].

В недавней работе Votava M. и Beran J. подчеркивается, что для успешной борьбы с коронавирусными инфекциями необходим быстрый ответ иммунной системы [185].

Инозин пранобекс, представленный в нашей стране под названием Гроприносин® (Гедеон Рихтер, Венгрия), усиливает преимущественно клеточный иммунитет и должен проявлять эффективность и при инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2 [185].

Инозин пранобекс представляет собой синтетический лекарственный препарат с иммуномодулирующими и противовирусными свойствами, зарегистрированный более чем в 70 странах мира. Инозин пранобекс имеет высокий уровень доказательности исследований (уровень А).

Выдвинута гипотеза, что раннее применение инозина пранобекса при COVID-19 и, как следствие, активация Т-клеточного иммунитета могут смягчить начальную вирусную иммуносупрессию и начальную лимфопению, которые тесно связаны с прогрессированием COVID-19, госпитализацией и смертностью [186].

При наличии вторичного клеточного иммунодефицита инозин пранобекс оказывает тимозиноподобное действие, усиливая дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов, регулируя соотношение субпопуляций Т-лимфоцитов-хелперов и Т-лимфоцитов цитотоксических, повышая функциональную активность Т-лимфоцитов и синтез интерлейкина-2, активируя естественные клетки-киллеры и фагоцитоз [187–191].

Клинические и иммунологические исследования, проведенные за последние шесть лет, продемонстрировали эффект инозина пранобекса через естественные клетки-киллеры и цитотоксичность при лечении большинства вирусных инфекций [186].

В одной из недавних работ авторами подчеркивается, что инозин пранобекс, стимулируя естественные клетки-киллеры, эффективен в лечении острых респираторных вирусных инфекций и, вероятно, COVID-19 [192].

В исследовании Rumel A.S. и др. было показано, что популяция естественных клеток-киллеров увеличилась в течение 90 минут после получения инозина пранобекса, а к 5-му дню их уровень удвоился [193].

В другом исследовании авторы показали, что инозин пранобекс через метаболическую активацию влияет на индукцию лиганда естественных клеток-киллеров NKG2D, приводящую к повышенной NKG2D-зависимой иммуногенности клеток-мишеней [194].

Оказывая иммуномодулирующий эффект, инозин пранобекс стимулирует дифференцировку В-лимфоцитов в плазматические клетки и продукцию антител, нормализует гуморальный иммунитет, повышает концентрацию иммуноглобулинов А, М, G и вируснейтрализующих антител, активирует систему комплемента и увеличивает синтез эндогенного интерферона (ИФН)- α/β [187–191].

Имея двойной механизм противовирусного действия (прямое противовирусное действие за счет подавления репликации ДНК и РНК вирусов и активация противовирусного иммунитета), Гроприносин® не обладает антигенностью, не вызывает

передозировку и гиперстимуляцию иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ) и может использоваться у пациентов всех возрастных групп [187].

В клиническом исследовании Beran J. и др. было показано, что при применении инозина пранобекса у ПЦР-положительных SARS-CoV-2 пожилых людей в трех домах престарелых в Чехии ($n=142$) значительно снизился коэффициент летальности по сравнению с пациентами, не принимавшими инозин пранобекс ($n=14$), отношение шансов 2,9 (0,8–10,3), $p=0,043$ [195]. Инозин пранобекс назначался в таблетках по 500 мг по 2 таблетки 3 раза в день в течение 7 дней, а при наличии уремии или диализа – по 1 таблетке 3 раза в день в течение только 1 дня [195].

В статье американских ученых Oronsky B. и др. говорится о том, что длительный COVID представляет собой патологическое состояние, характеризующееся стойкими физическими и когнитивными последствиями COVID-19, включая стойкую иммуносупрессию, которая является одной из предполагаемых причин пост-COVID-синдрома [13]. Пациенты после COVID-19 подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций [13]. Также сообщается о рецидиве или реактивации SARS-CoV-2 у выздоровевших пациентов с COVID-19 [196–198].

Инозин пранобекс может влиять одновременно на несколько патогенетических звеньев COVID-19-инфекции, оказывая неспецифическое противовирусное, а также иммуномодулирующее действие и уменьшая риск развития вторичной инфекции.

В августе 2021 г. в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии», лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний было проведено испытание противовирусной активности лекарственного средства Гроприносин в отношении возбудителя коронавирусной инфекции COVID-19 вируса SARS-CoV-2 методом оценки ингибирования цитопатического действия вирусов [199].

В результате исследования было установлено, что коронавирус SARS-CoV-2 чувствителен (++++) к препарату Гроприносин (Гроприносин обладает вирусингибирующим действием в отношении вируса SARS-CoV-2) при внесении препарата в зараженную культуру клеток. При внесении препарата по профилактической схеме возбудитель SARS-CoV-2 высокочувствителен (++++) к препарату Гроприносин. Полученные данные свидетельствуют о высоком противовирусном действии препарата Гроприносин в отношении возбудителя новой коронавирусной инфекции человека [199].

Учитывая вышесказанное, Гроприносин может рассматриваться как ценный лекарственный препарат для лечения и профилактики COVID-19, включая пациентов с длительным COVID, которым может потребоваться более длительный курс лечения (от 2 недель до 3 месяцев в дозе по 2 таблетки 3 раза в день).

Однако для изучения этого вопроса необходимы дальнейшие хорошо спланированные клинические исследования.

■ ВЫВОДЫ

Длительный COVID представляет собой мультисистемное заболевание с сохраняющейся симптоматикой от 4 недель и более и включает большое разнообразие стойких неврологических, респираторных, сердечно-сосудистых и других симптомов.

В механизмах развития длительного COVID и постковидного синдрома, помимо прямого повреждения органов вирусом SARS-CoV-2 и тромбоэмболических

осложнений, не менее важными представляются эффекты, опосредованные через иммунную систему в результате воспаления, стойкой иммуносупрессии или ауто-иммунитета.

Учитывая разнообразие симптомов длительного COVID, их высокую распространенность и существенное влияние на качество жизни, наблюдение за этими пациентами требует междисциплинарного командного подхода с респираторной, нейропсихологической и симптоматической оценкой.

Монтелукаст (Синглон) может применяться в постковидном периоде при стойких респираторных симптомах и рассматривается как перспективный лекарственный препарат для лечения и профилактики COVID-19.

Инозин пранобекс (Гроприносин) может влиять одновременно на несколько звеньев патогенеза COVID-19, оказывая неспецифическое противовирусное, а также иммуномодулирующее действие и уменьшая риск развития вторичных инфекций, что делает его ценным лекарственным препаратом для лечения и профилактики COVID-19, включая пациентов с длительным COVID.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Montani D., Savale L., Noel N., et al. (2022) Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev*, vol. 31: 210185. doi: 10.1183/16000617.0185-2021
2. Stewart K., Connelly D., Robinson J. (2021) Everything you should know about the coronavirus pandemic *The Pharmaceutical Journal*. Published Online. doi: 10.1211/pj.2021.20207629
3. Garner P. (2020) Covid-19 and fatigue – a game of snakes and ladders. *The BMJ Opinion*. Available at: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/19/paul-garner-covid-19-and-fatigue-a-game-of-snakes-and-ladders/> (accessed 21.04.2022).
4. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188] www.nice.org.uk/guidance/ng188. National Institute for Health and Care Excellence, Royal College of General Practitioners, Healthcare Improvement Scotland/SIGN. Published date: 18 December 2020 (accessed 21.04.2022).
5. Nurek M., Rayner C., Freyer A., et al. (2021) Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract*, pp. e816–e825. doi: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0265>
6. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A., et al. (2022) Post-COVID-19 Syndrome. *Nursing Research*, vol. 71, no 2, pp. 164–174.
7. (2020) British Society for Immunology. Available at: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf (accessed 20.04.2022)
8. Bozza F.A., Salluh J.J., Japiassu A.M., et al. (2007) Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*, vol. 11, no 2: R49.
9. Delano M.J., Ward P.A. (2016) The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*, vol. 274, no 1, pp. 330–353.
10. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, vol. 13, pp. 862–874.
11. Bone R.C. (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, vol. 24, pp. 1125–1128.
12. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V., et al. (2016) Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol*, vol. 7, pp. 160.
13. Oronsky B., Larson C., Hammond T., et al. (2021) A review of persistent post-COVID syndrome (PPCS). *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>
14. Kaijin X., Hongliu C., Yihong S., et al. (2020) Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban Feb*, vol. 21, no 49 (1).
15. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., et al. (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, vol. 370: m3026. doi:10.1136/bmj.m3026
16. COVID symptom study. How long does COVID last? Kings College London, 2020. Available at: <https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term>
17. Davis H.R., Assaf G.S., McCorkell L., et al. (2021) Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, vol. 15: 101019.
18. Royal Pharmaceutical Society. COVID-19 queries. Royal Pharmaceutical Society (2021). Available at: <https://www.rpharms.com/resources/pharmacy-guides/coronavirus-covid-19/guidance-for-pharmacy/covid-queries#long> (accessed 20.04.2022).
19. Wu X., Liu X., Zhou Y., et al. (2021) 3-month, 6-month, 9-month, and 12-month respiratory outcomes in patients following COVID-19-related hospitalisation: a prospective study. *Lancet Respir Med*, vol. 9, pp. 747–754.
20. Zhao Y.-M., Shang Y.-M., Song W.-B., et al. (2020) Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*, vol. 25: 100463.
21. De Lorenzo R., Conte C., Lanzani C., et al. (2020) Residual clinical damage after COVID-19: a retrospective and prospective observational cohort study. *PLoS One*, vol. 15: e0239570.
22. Jacobs L.G., Gourma Paleoudis E., Lesky-Di Bari D., et al. (2020) Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*, vol. 2020, no 15: e0243882.

23. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, et al. (2021) Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*, vol. 27, pp. 1041.e1–1041.e4.
24. The Writing Committee for the COMEBAC Study Group (2021) Four-month clinical status of a cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*, vol. 325, pp. 1525–1534.
25. Bellan M, Soddu D, Balbo P.E., et al. (2021) Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw Open*, vol. 4: e2036142.
26. Augustin M., Schommers P., Stecher M., et al. (2021) Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*, vol. 6: 100122.
27. Lerum T.V., Aalokken T.M., Brønstad E., et al. (2021) Lung function and CT findings 3 months after hospital admission for COVID-19. *Eur Respir J*, vol. 57: 2003448.
28. Shah A.S., Wong A.W., Hague C.J., et al. (2021) A prospective study of 12-week respiratory outcomes in COVID-19-related hospitalisations. *Thorax*, vol. 76, pp. 402–404.
29. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*, vol. 397, pp. 220–232.
30. Debeaumont D., Boujibar F., Ferrand-Devouge E., et al. (2021) Cardiopulmonary exercise testing to assess persistent symptoms at 6 months in people with COVID-19 who survived hospitalization: a pilot study. *Phys Ther*, vol. 101: pzab099.
31. Mohr A., Dannenberg L., Lange T.J., et al. (2021) Cardiopulmonary exercise pattern in patients with persistent dyspnoea after recovery from COVID-19. *Multidiscip Respir Med*, vol. 16, p. 732.
32. González J., Benítez I.D., Carmona P., et al. (2021) Pulmonary function and radiologic features in survivors of critical COVID-19: a 3-month prospective cohort. *Chest*, vol. 160, pp. 187–198.
33. Van Gassel R.J.J., Bels J.L.M., Raafs A., et al. (2021) High prevalence of pulmonary sequelae at 3 months after hospital discharge in mechanically ventilated survivors of COVID-19. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 203, pp. 371–374.
34. McGroder C.F., Zhang D., Choudhury M.A., et al. (2021) Pulmonary fibrosis 4 months after COVID-19 is associated with severity of illness and blood leucocyte telomere length. *Thorax*, vol. 76, pp. 1242–1245.
35. Song W.-J., Hui C.K.M., Hull J.H., et al. (2021) Confronting COVID-19-associated cough and the post-COVID syndrome: role of viral neurotropism, neuroinflammation, and neuroimmune responses. *Lancet Respir Med*, vol. 9, pp. 533–544.
36. Fernández-de-Las-Peñas C., Guíjarro C., Plaza-Canteli S., et al. (2021) Prevalence of post-COVID-19 cough one year after SARS-CoV-2 infection: a multicenter study. *Lung*, vol. 199, pp. 249–253. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021> 13
37. Huang L., Yao Q., Gu X., et al. (2021) 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*, vol. 398, pp. 747–758.
38. Boulding R., Stacey R., Niven R., et al. (2016) Dysfunctional breathing: a review of the literature and proposal for classification. *Eur Respir Rev*, vol. 25, pp. 287–294.
39. Chenivesse C., Similowski T., Bautin N., et al. (2014) Severely impaired health-related quality of life in chronic hyperventilation patients: exploratory data. *Respir Med*, vol. 108, pp. 517–523.
40. Goërtz Y.M.J., Van Herck M., Delbressine J.M., et al. (2020) Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*, vol. 6: 00542–02020.
41. George P.M., Barratt S.L., Condliffe R., et al. (2020) Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*, vol. 75: 1009–1016.
42. Van Dixhoorn J., Duivenvoorden H.J. (1985) Efficacy of Nijmegen Questionnaire in recognition of the hyperventilation syndrome. *J Psychosom Res*, vol. 29, pp. 199–206.
43. Van Dixhoorn J., Folgering H. (2015) The Nijmegen Questionnaire and dysfunctional breathing. *ERJ Open Res*, vol. 1: 00001-02015.
44. Motiejunaite J., Balagny P., Arnoult F., et al. (2020) Hyperventilation: a possible explanation for long-lasting exercise intolerance in mild COVID-19 survivors? *Front Physiol*, vol. 11: 614590.
45. Aparisi Á., Ybarra-Falcón C., García-Gómez M., et al. (2021) Exercise ventilatory inefficiency in post-COVID-19 syndrome: insights from a prospective evaluation. *J Clin Med*, vol. 10: 2591.
46. Taverne J., Salvatore H., Leboulch C., et al. (2021) High incidence of hyperventilation syndrome after COVID-19. *J Thorac Dis*, vol. 13, pp. 3918–3922.
47. Howell J.B. (1997) The hyperventilation syndrome: a syndrome under threat? *Thorax*, vol. 52, Suppl. 3, pp. S30–S34.
48. Hancox R.J., Morgan J., Dickson N., et al. (2020) Rape, asthma and dysfunctional breathing. *Eur Respir J*, vol. 55: 1902455.
49. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., et al. (2020) Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host – virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci*, vol. 11, pp. 995–998.
50. Jones M., Harvey A., Marston L., et al. (2013) Breathing exercises for dysfunctional breathing/hyperventilation syndrome in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, vol. 5: CD009041.
51. Rubin G.D., Ryerson C.J., Haramati L.B., et al. (2020) The role of chest imaging in patient management during the COVID-19 pandemic: a multinational consensus statement from the Fleischner Society. *Radiology*, vol. 296, pp. 172–180.
52. Frija-Masson J., Debray M.-P., Boussouar S., et al. (2021) Residual ground glass opacities three months after Covid-19 pneumonia correlate to alteration of respiratory function: the post Covid M3 study. *Respir Med*, vol. 184: 106435.
53. Li X., Shen C., Wang L., et al. (2021) Pulmonary fibrosis and its related factors in discharged patients with new corona virus pneumonia: a cohort study. *Respir Res*, vol. 22, p. 203.
54. Dhawan R.T., Gopalan D., Howard L., et al. (2021) Beyond the clot: perfusion imaging of the pulmonary vasculature after COVID-19. *Lancet Respir Med*, vol. 9, pp. 107–116.
55. Jevnikar M., Sanchez O., Chocron R., et al. (2021) Prevalence of pulmonary embolism in patients with COVID 19 at the time of hospital admission. *Eur Respir J*, vol. 58: 2100116.
56. Remy-Jardin M., Duthoit L., Perez T., et al. (2021) Assessment of pulmonary arterial circulation 3 months after hospitalization for SARS-CoV-2 pneumonia: dual-energy CT (DECT) angiographic study in 55 patients. *EClinicalMedicine*, vol. 34: 100778.
57. Riyahi S., Dev H., Behzadi A., et al. (2021) Pulmonary embolism in hospitalized patients with COVID-19: a multicenter study. *Radiology*, vol. 301, pp. E426–E433.
58. Mirsadraee S., Gorog D.A., Mahon C.F., et al. (2021) Prevalence of thrombotic complications in ICU-treated patients with coronavirus disease 2019 detected with systematic CT scanning. *Crit Care Med*, vol. 49, pp. 804–815.
59. Suh Y.J., Hong H., Ohana M., et al. (2021) Pulmonary embolism and deep vein thrombosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*, vol. 298, pp. E70–E80.

60. Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., et al. (2020) Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*, vol. 395, pp. 1417–1418.
61. Huertas A., Montani D., Savale L., et al. (2020) Endothelial cell dysfunction: a major player in SARS-CoV-2 infection (COVID-19)? *Eur Respir J*, vol. 56: 2001634.
62. Ackermann M., Verleden S.E., Kuehnel M., et al. (2020) Pulmonary vascular endothelialitis, thrombosis, and angiogenesis in COVID-19. *N Engl J Med*, vol. 383, pp. 120–128.
63. Delcroix M., Torbicki A., Gopalan D., et al. (2021) ERS statement on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, vol. 57: 2002828.
64. Terrigno V.R., Ricketti D.A., Patel P., et al. (2021) Recurrent chronic thromboembolic disease despite optimal anticoagulation in setting of recent COVID-19 infection. *BMJ Case Rep*, vol. 14: e238733.
65. Poyraz B.Ç., Poyraz C.A., Olgun Y., et al. (2021) Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res*, vol. 295: 113604.
66. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C., et al. (2020) Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*, vol. 89, pp. 594–600.
67. Liu D., Baumeister R.F., Veilleux J.C., et al. (2020) Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. *Psychiatry Res*, vol. 292: 113297.
68. Tomasoni D., Bai F., Castoldi R., et al. (2021) Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: a cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol*, vol. 93, pp. 1175–1179.
69. Raman B., Cassar M.P., Tunnicliffe E.M., et al. (2021) Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge. *EclinicalMedicine*, vol. 31: 100683.
70. Naidu S.B., Shah A.J., Saigal A., et al. (2021) The high mental health burden of "Long COVID" and its association with on-going physical and respiratory symptoms in all adults discharged from hospital. *Eur Respir J*, vol. 57: 2004364.
71. Janiri D., Carli A., Kotzalidis G.D., et al. (2021) Posttraumatic stress disorder in patients after severe COVID-19 infection. *JAMA Psychiatry*, vol. 78, pp. 567–569.
72. Frontera J.A., Yang D., Lewis A., et al. (2021) A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications. *J Neurol Sci*, vol. 426: 117486.
73. Mao L., Jin H., Wang M., et al. (2020) Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*, vol. 77, pp. 683–690.
74. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A., et al. (2020) Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol*, vol. 140, pp. 1–6.
75. Moriguchi T., Harii N., Goto J., et al. (2020) A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-coronavirus-2. *Int J Infect Dis*, vol. 94, pp. 55–58.
76. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., et al. (2020) Large-vessel stroke as a presenting feature of COVID-19 in the young. *N Engl J Med*, vol. 382, p. e60.
77. Perry R.J., Smith C.J., Roffe C., et al. (2021) Characteristics and outcomes of COVID-19 associated stroke: a UK multicentre case-control study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, vol. 92, pp. 242–248.
78. Dhamoon M.S., Thaler A., Gururangan K., et al. (2021) Acute cerebrovascular events with COVID-19 infection. *Stroke*, vol. 52, pp. 48–56.
79. Ritchie K., Chan D., Watermeyer T. (2020) The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*, vol. 2: fcaa069.
80. Dahm T., Rudolph H., Schwerk C., et al. (2016) Neuroinvasion and inflammation in viral central nervous system infections. *Mediators Inflamm*, vol. 2016: 8562805.
81. Jacomy H., Fragoso G., Almazan G., et al. (2006) Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology*, vol. 349, pp. 335–346.
82. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A., et al. (2020) Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19. *J Neurol*, vol. 267, pp. 3476–3478.
83. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson LM, et al. (2020) Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19. *Neurology*, vol. 95, p. e1754–e1759.
84. Mikkelsen M.E., Christie J.D., Lanken P.N., et al. (2012) The Adult Respiratory Distress Syndrome Cognitive Outcomes Study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med*, vol. 185, pp. 1307–1315.
85. Bonow R.O., O'Gara P.T., Yancy C.W. (2020) Cardiology and COVID-19. *JAMA*, vol. 324, pp. 1131–1132.
86. Bonow R.O., Fonarow G.C., O'Gara P.T., et al. (2020) Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol*, vol. 5, pp. 751–753.
87. Rali A.S., Ranka S., Shah Z., et al. (2020) Mechanisms of myocardial injury in coronavirus disease 2019. *Card Fail Rev*, vol. 6, p. e15.
88. Chung M.K., Zidar D.A., Bristow M.R., et al. (2021) COVID-19 and cardiovascular disease: from bench to bedside. *Circ Res*, vol. 128, pp. 1214–1236.
89. Prasitlumkum N., Chokesuwattanaskul R., Thongprayoon C., et al. (2020) Incidence of myocardial injury in COVID-19-infected patients: a systematic review and meta-analysis. *Diseases*, vol. 8, p. E40.
90. Metkus T.S., Sokoll L.J., Barth A.S., et al. (2021) Myocardial injury in severe COVID-19 compared with non-COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *Circulation*, vol. 143, pp. 553–565.
91. Goyal P., Choi J.J., Pinheiro L.C., et al. (2020) Clinical characteristics of Covid-19 in New York City. *N Engl J Med*, vol. 382, pp. 2372–2374.
92. Fayol A., Livrozet M., Boutouyrie P., et al. (2021) Cardiac performance in patients hospitalized with COVID-19: a 6 month follow-up study. *ESC Heart Fail*, vol. 8, pp. 2232–2239.
93. Tudoran C., Tudoran M., Pop G.N., et al. (2021) Associations between the severity of the post-acute COVID-19 syndrome and echocardiographic abnormalities in previously healthy outpatients following infection with SARS-CoV-2. *Biology*, vol. 10, pp. 469. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021>
94. Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Lind J.N., et al. (2020) Echocardiographic abnormalities and predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: the ECHOVID-19 study. *ESC Heart Fail*, vol. 7, pp. 4189–4197.
95. Rath D., Petersen-Urbe A., Avdiu A., et al. (2020) Impaired cardiac function is associated with mortality in patients with acute COVID-19 infection. *Clin Res Cardiol*, vol. 109, pp. 1491–1499.

96. Puntmann V.O., Carerj M.L., Wieters I., et al. (2020) Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol*, vol. 5, pp. 1265–1273.
97. Wang H., Li R., Zhou Z., et al. (2021) Cardiac involvement in COVID-19 patients: mid-term follow up by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*, vol. 23, pp. 14.
98. Huang L., Zhao P., Tang D., et al. (2020) Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*, vol. 13, pp. 2330–2339.
99. Kotecha T., Knight D.S., Razvi Y., et al. (2021) Patterns of myocardial injury in recovered troponin-positive COVID-19 patients assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J*, vol. 42, pp. 1866–1878.
100. Knight D.S., Kotecha T., Razvi Y., et al. (2020) COVID-19: myocardial injury in survivors. *Circulation*, vol. 142, pp. 1120–1122.
101. Salmon Ceron D., Bartier S., Hautefort C., et al. (2020) Self-reported loss of smell without nasal obstruction to identify COVID-19. The multicenter Coronasomia cohort study. *J Infect*, vol. 81, pp. 614–620.
102. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Vaira L.A., et al. (2021) Epidemiological, otolaryngological, olfactory and gustatory outcomes according to the severity of COVID-19: a study of 2579 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, vol. 278, pp. 2851–2859.
103. Eliezer M., Hamel A.-L., Houdart E., et al. (2020) Loss of smell in patients with COVID-19: MRI data reveal a transient edema of the olfactory clefts. *Neurology*, vol. 95, pp. e3145–e3152.
104. Rafols J.A., Getchell T.V. (1983) Morphological relations between the receptor neurons, sustentacular cells and Schwann cells in the olfactory mucosa of the salamander. *Anat Rec*, vol. 206, pp. 87–101.
105. Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., Beckers E., et al. (2021) Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients. *J Intern Med*, vol. 290, pp. 451–461.
106. Petrocelli M., Cutrupi S., Salzano G., et al. (2021) Six-month smell and taste recovery rates in coronavirus disease 2019 patients: a prospective psychophysical study. *J Laryngol Otol*, vol. 135, pp. 436–441.
107. Maestre-Muniz M.M., Arias A., Mata-Vázquez E., et al. (2021) Long-term outcomes of patients with coronavirus disease 2019 at one year after hospital discharge. *J Clin Med*, vol. 10, pp. 2945.
108. Ding Y., He L., Zhang Q., et al. (2004) Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *J Pathol*, vol. 203, pp. 622–630.
109. Lazartigues E., Qadir M.M.F., Mauvais-Jarvis F. (2020) Endocrine significance of SARS-CoV-2's reliance on ACE2. *Endocrinology*, vol. 161: bqaa108.
110. Kusmartseva I., Wu W., Syed F., et al. (2020) Expression of SARS-CoV-2 entry factors in the pancreas of normal organ donors and individuals with COVID-19. *Cell Metab*, vol. 32, pp. 1041–1051.
111. Liu F., Long X., Zhang B., et al. (2020) ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*, vol. 18, pp. 2128–2130.
112. Müller J.A., Groß R., Conzelmann C., et al. (2021) SARS-CoV-2 infects and replicates in cells of the human endocrine and exocrine pancreas. *Nat Metab*, vol. 3, pp. 149–165.
113. Montefusco L., Ben Nasr M., D'Addio F., et al. (2021) Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab*, vol. 3, pp. 774–785.
114. Muller I., Cannavaro D., Dazzi D., et al. (2020) SARS-CoV-2-related atypical thyroiditis. *Lancet Diabetes Endocrinol*, vol. 8, pp. 739–741.
115. Brancatella A., Ricci D., Cappellani D., et al. (2020) Is subacute thyroiditis an underestimated manifestation of SARS-CoV-2 infection? Insights from a case series. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 105: dgaa537.
116. Lania A., Sandri M.T., Cellini M., et al. (2020) Thyrotoxicosis in patients with COVID-19: the THYRCOV study. *Eur J Endocrinol*, vol. 183, pp. 381–387.
117. Lui D.T.W., Lee C.H., Chow W.S., et al. (2021) Thyroid dysfunction in relation to immune profile, disease status, and outcome in 191 patients with COVID-19. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 106, pp. e926–e935.
118. Chen M., Zhou W., Xu W. (2021) Thyroid function analysis in 50 patients with COVID-19: a retrospective study. *Thyroid*, vol. 31, pp. 8–11.
119. Clarke S.A., Phylactou M., Patel B., et al. (2021) Normal adrenal and thyroid function in patients who survive COVID-19 infection. *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 106, pp. 2208–2220. Available at: <https://doi.org/10.1183/16000617.0185-2021>
120. Wang S., Zhou X., Zhang T., et al. (2020) The need for urogenital tract monitoring in COVID-19. *Nat Rev Urol*, vol. 17, pp. 314–315.
121. Daher A., Balfanz P., Cornelissen C., et al. (2020) Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. *Respir Med*, vol. 174, pp. 106197.
122. Townsend L., Dyer A.H., Jones K., et al. (2020) Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*, vol. 15: e0240784.
123. Vanderlind W.M., Rabinovitz B.B., Miao I.Y., et al. (2021) A systematic review of neuropsychological and psychiatric sequelae of COVID-19: implications for treatment. *Curr Opin Psychiatry*, vol. 34, pp. 420–433.
124. Cameron B., Flamand L., Juwana H., et al. (2010) Serological and virological investigation of the role of the herpesviruses EBV, CMV and HHV-6 in post-infective fatigue syndrome. *J Med Virol*, vol. 82, pp. 1684–1688.
125. Hickie I., Davenport T., Wakefield D., et al. (2006) Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*, vol. 333, pp. 575.
126. Ariza M.E. (2021) Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: the human herpesviruses are back! *Biomolecules*, vol. 11, pp. 185.
127. Ahn S.-H., Kim J.L., Kim J.R., et al. (2021) Association between chronic fatigue syndrome and suicidality among survivors of Middle East respiratory syndrome over a 2-year follow-up period. *J Psychiatr Res*, vol. 137, pp. 1–6.
128. Herridge M.S., Cheung A.M., Tansey C.M., et al. (2003) One-year outcomes in survivors of the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, vol. 348, pp. 683–693.
129. Moldofsky H., Patcai J. (2011) Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome: a case-controlled study. *BMC Neurol*, vol. 11, pp. 37.
130. Araja D., Berkis U., Lunga A., et al. (2021) Shadow burden of undiagnosed myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) on society: retrospective and prospective-in light of COVID-19. *J Clin Med*, vol. 10, pp. 3017.
131. Komaroff A.L., Lipkin W.I. (2021) Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol Med*, vol. 27, pp. 895–906.
132. Wang E.Y., Mao T., Klein J., et al. (2021) Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. *Nature*, vol. 595, pp. 283–288.

133. Montoya J.G., Holmes T.H., Anderson J.N., et al. (2017) Cytokine signature associated with disease severity in chronic fatigue syndrome patients. *Proc Natl Acad Sci USA*, vol. 114, pp. E7150–E7158.
134. Ajaz S., McPhail M.J., Singh K.K., et al. (2021) Mitochondrial metabolic manipulation by SARS-CoV-2 in peripheral blood mononuclear cells of patients with COVID-19. *Am J Physiol Cell Physiol*, vol. 320, pp. C57–C65.
135. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., et al. (2021) Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med*, vol. 21, pp. e63–e67.
136. Davis H.R., Assaf G.S., McCorkell L., et al. (2021) Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*, vol. 15:101019.
137. Ostrosky T., Perelman C., Sepulveda R., et al. (2021) More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *medRxiv* [Preprint], vol. 30:2021.01.27.21250617.
138. Michelen M., Manoharan L., Elkheir N. et al. (2020) Characterising long-term COVID-19: a rapid living systematic review. *medRxiv* [Preprint] 12.08.20246025.
139. (2020) NHS England and NHS Improvement. Pulse oximetry to detect early deterioration of patients with COVID-19 in primary and community care settings. Available at: <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/publication/pulse-oximetry-to-detect-early-deterioration-of-patients-with-covid-19-in-primary-and-community-care-settings/>.
140. O'Driscoll B.R., Howard L.S., Earis J., et al. (2017) British 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*, vol. 72, Suppl 1, pp. iii1–90. doi: 10.1136/thoraxjnl-2016-209729 PMID: 28507176
141. Collins J.-A., Rudenski A., Gibson J., et al. (2015) Relating oxygen partial pressure, saturation and content: the haemoglobin-oxygen dissociation curve. *Breathe (Sheff)*, vol. 11, pp. 194–201. doi: 10.1183/20734735.001415 PMID: 26632351
142. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, vol. 27, pp. 601–615. Available at: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>
143. Dasgupta A., Kalhan A., Kalra S. (2020) Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. *J Pak Med Assoc*, vol. 70, pp. S131–135. doi: 10.5455/JPMA.32 PMID: 32515393
144. Barker-Davies R.M., Rovati G. E., Diamant Z., et al. (2020) The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br. J. Sports Med*. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596 PMID: 32475821
145. (2020) Homerton University Hospital. Post COVID-19 patient information pack. Available at: <https://www.hacknecitizen.co.uk/wp-content/uploads/Post-COVID-19-information-pack-5.pdf>.
146. Haeggström J.Z., Funk C.D. (2011) Lipooxygenase and Leukotriene Pathways: Biochemistry, Biology, and Roles in Disease. *Chem. Rev.*, vol. 111, pp. 5866–5898. doi: 10.1021/cr200246d
147. Sokolowska M., Rovati G. E., Diamant Z., et al. (2021) Current Perspective on Eicosanoids in Asthma and Allergic Diseases: EAACI Task Force Consensus Report, Part I. *Allergy*, vol. 76, pp. 114–130. doi: 10.1111/all.14295
148. Seymour M.L., Gilby N., Bardin P.G., et al. (2002) Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects. *J. Infect. Dis*, vol. 185, pp. 540–544.
149. Van Schaik S.M., Tristram D.A., Nagpal I.S., et al. (1999) Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 103, pp. 630–636.
150. Amrani Y., Moore P.E., Hoffman R., et al. (2001) Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Respir. Crit Care Med*, vol. 164, pp. 2098–2101.
151. Das U.N. (2020) Can bioactive lipids inactivate coronavirus (COVID-19)? *Arch Med Res*, vol. 51, no 3, pp. 282–286. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jarmed.2020.03.004>.
152. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., et al. (2020) SARS-CoV-2 infection: the role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*, vol. 54, pp. 62–75. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2020.06.001>.
153. Pedersen S.F., Ho Y.C. (2020) SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest*, vol. 130, no 5, pp. 2202–2205. Available at: <https://doi.org/10.1172/JCI137647>
154. Capra V., Ambrosio M., Riccioni G., et al. (2006). Cysteinyl-leukotriene Receptor Antagonists: Present Situation and Future Opportunities. *Curr. Med. Chem.*, vol. 13, pp. 3213–3226. doi: 10.2174/092986706778742963
155. Trinh H.K., Lee S.H., Cao T.B., et al. (2019). Asthma Pharmacotherapy: an Update on Leukotriene Treatments. *Expert Rev. Respir. Med.*, vol. 13, pp. 1169–1178. doi: 10.1080/17476348.2019.1670640
156. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K., et al. (2020) ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*, vol. 55: 1901136 Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
157. Merck. Singulair Prescribing Information, 2020.
158. May B.C., Gallivan K.H. (2022) Levocetirizine and montelukast in the COVID-19 treatment paradigm. *International Immunopharmacology*, vol. 103, 108412.
159. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R., et al. (2021) Montelukast drug activity and potential against severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *J. Med. Virol.*, vol. 93, no 1, pp. 187–189.
160. Durdagi S., Avsar T., Orhan M.D., et al. (2021) The neutralization effect of montelukast on SARS-CoV-2 is shown by multiscale in silico simulations and combined in vitro studies. *Molecular Therapy*, vol. 19: S1525-0016(21)00521-9.
161. Brodlie M., Gupta A., Rodriguez-Martinez C. E., et al. (2015). Leukotriene receptor antagonists as maintenance and intermittent therapy for episodic viral wheeze in children. *Cochr. Database. Syst. Rev.*, CD008202. doi: 10.1002/14651858.CD008202.pub2
162. Bhattacharyya D. (2020) Reposition of montelukast either alone or in combination with levocetirizine against SARS-CoV-2. *Med Hypotheses*, vol. 144:110046. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.110046>.
163. Barré J., Sabatier J.M., Annweiler C. (2020) Montelukast drug may improve COVID-19 prognosis: a review of evidence. *Front Pharmacol*, vol. 11:1344. <https://doi.org/10.3389/fphar.2020.01344>.
164. Fidan C., Aydoğdu A. (2020) As a potential treatment of COVID-19: montelukast. *Med Hypotheses*, vol. 142:109828. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109828>
165. Almerie M.Q., Kerrigan D.D. (2020) The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. *Med Hypotheses*, vol. 143:109883. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2020.109883>.
166. Lin Y.C., Huang M.Y., Lee M.S., et al. (2018) Effects of montelukast on M2-related cytokine and chemokine in M2 macrophages. *J. Microb. Immun. and Inf.*, vol. 51, no 1, pp. 18–26. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2016.04.005>.

167. Davino-Chiovatto J.E., Oliveira-Junior M.C., MacKenzie B., et al. (2019) Montelukast, leukotriene inhibitor, reduces LPS-induced acute lung inflammation and human neutrophil activation. *Arch. Bronconeumol.*, vol. 55, no 11, pp. 573–580.
168. Sarzi-Puttini P., Giorgi V., Sirotti S., et al. (2020) COVID-19, cytokines and immunosuppression: what can we learn from severe acute respiratory syndrome? *Clin. Exp. Rheumatol.*, vol. 38, no 2, pp. 337–342.
169. Available at: <https://www.hpcwire.com/2020/04/30/ml-and-good-luck-take-swipe-at-covid-19/>
170. Chen Y., Li Y., Wang X., et al. (2019) Montelukast, an Anti-asthmatic Drug, Inhibits Zika Virus Infection by Disrupting Viral Integrity. *Front. Microbiol.*, vol. 10 3079.
171. Peng J., Zhou H., Kuang G., et al. (2017) The selective cysteinyl leukotriene receptor 1 (CysLT1R) antagonist montelukast regulates extracellular matrix remodeling. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 484, pp. 474–479. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.01.052).
172. Debellex S., Siao-Him Fa V., Begueret H., et al. (2018). Montelukast Reverses Airway Remodeling in Actively Sensitized Young Mice. *Pediatr. Pulmonol.*, vol. 53, pp. 701–709. doi: 10.1002/ppul.23980.
173. Topaloğlu N., Olgun Yıldızeli Ş., Şener G., et al. (2018). Protective effect of cysteinyl leukotriene receptor antagonist montelukast in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Türk. Gogus. Kalp. Damar. Cerrahisi. Derg.*, vol. 26, pp. 588–597. doi: 10.5606/tgkd.cergisi.2019.15149.
174. Almeria M.Q., Kerrigan D.D. (2020) The association between obesity and poor outcome after COVID-19 indicates a potential therapeutic role for montelukast. *Medical Hypotheses*, vol. 143, 109883.
175. Storms W., Michele T.M., Knorr B., et al. (2001) Clinical safety and tolerability of montelukast, a leukotriene receptor antagonist, in controlled clinical trials in patients aged > or = 6 years. *Clin. Exp. Allergy*, vol. 31, no 1, pp. 77–87.
176. Norouzi A. (2020) Treatment of SARS-CoV-2 (COVID-19) cases by the oral administration of montelukast tablets. *RevistaBionatura*, vol. 5, no 4, pp. 1304–1308.
177. Khan A.R., Misdary C., Yegya-Raman N., et al. (2021) Montelukast in Hospitalized Patients Diagnosed with COVID-19. *J. Asthma*, vol. 4, pp. 1–7.
178. Kerget B., Kerget F., Aydin M., et al. (2022) Effect of montelukast therapy on clinical course, pulmonary function, and mortality in patients with COVID-19. *J Med Virol.*, vol. 94, pp. 1950–1958.
179. Bozek A., Winterstein J. (2020) Montelukast's ability to fight COVID-19 infection. *J. Asthma*, vol. 17, pp. 1–2.
180. Wilchesky M., Tranmer G., Grad R. The COVID-19 Symptom Montelukast Trial (COSMO). ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04389411. Fecha de consulta [12. 02.2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04389411>
181. Investigation of the effect of montelukast in COVID-19. A national, multicenter, open-label, three-arm, phase II study to investigate the effect of montelukast between emergency room visits and hospitalizations in COVID19 pneumonia in comparison with standard treatment. Fecha de consulta [12.02.2021]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT047182>
182. Mera Cordero F., González B.S., Morros R., et al. (2021) Effectiveness of montelukast against exuberant immune activation in "long COVID". *Biomed J Sci & Tech Res*, vol. 33, no 2: 25750–1. Available at: <https://doi.org/10.26717/BJSTR.2021.33.005385>.
183. Mera-Cordero F., Bonet-Monne S., Almeda-Ortega J., et al. (2022) Trials 23:19. Available at: <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05951-w29>
184. Cañas C. (2020) The triggering of post-COVID-19 autoimmunity phenomena could be associated with both transient immunosuppression and an inappropriate form of immune reconstitution in susceptible individuals. *Medical Hypotheses*, vol. 145, 110345.
185. Votava M., Beran J. (2020) The role of non-specific immunostimulant inosine pranobex in the treatment of SARS-CoV-2 virus infection. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/341043129>
186. Beran J., Špaždel M., Sliva J. (2021) Inosine Pranobex Deserves Attention as a Potential Immunomodulator to Achieve Early Alteration of the COVID-19 Disease Course. *Viruses*, vol. 13, 2246. Available at: <https://doi.org/10.3390/v13112246>
187. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. (2018) Immunomodulatory v lechenii i profilaktike respiratornyh i herpesvirusnyh infekcij [Immunomodulators in the treatment and prevention of respiratory and herpesvirus infections]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 27, no 5, pp. 76–84.
188. Looker K., Magaret A., May M., et al. (2015) Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*, vol. 10, no 10: e0140765.
189. Masihi K.N. (2000) Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents*, vol. 14, no 3, pp. 181–191.
190. Ershov F.I., Romancov M.G., Mel'nikova I.YU. (2013) *Antivirusnye preparaty v praktike pediatrii* [Antiviral drugs in pediatric practice]. *Spravochnik praktikuyushchego vracha*. M.: GEOTAR-Media, 340 p. (in Russian)
191. Bulgakova V.A. (2014) Optimizatsiya etiotropnoj terapii ORVI i gripa u detej kak sposob snizheniya medikamentoznoj nagruzki [Optimization of etiotropic therapy for acute respiratory viral infections and influenza in children as a way to reduce the drug load]. *Vopr. prakt. Pediatrii*, vol. 9, no 5, pp. 26–34.
192. Beran J. (2020) Inosine Pranobex Enhances Human NK Cell Cytotoxicity in the Treatment of Acute Respiratory Viral Infections Including COVID-19. *Biomed J Sci & Tech Res*, vol. 26, Issue 5. doi: 10.26717/BJSTR.2020.26.004414
193. Rumel A.S., Newman A.S., O'Daly J., et al. (2017) Inosine Acedoben Dimepranol Promotes an Early and Sustained Increase in the Natural Killer Cell Component of Circulating Lymphocytes: A Clinical Trial Supporting Anti-Viral Indications. *Int Immunopharmacol.*, 42108-114.
194. Mc Carthy M.T., Da Lin, Soga T., et al. (2020) Inosine pranobex enhances human NK cell cytotoxicity by inducing metabolic activation and NKG2D ligand expression. *Eur J Immunol.*, vol. 50, no 1, pp. 130–137.
195. Beran J., Špaždel M. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33339426/> - affiliation-2, Katzerová V., et al. (2020) Inosine Pranobex Significantly Decreased the Case-Fatality Rate among PCR Positive Elderly with SARS-CoV-2 at Three Nursing Homes in the Czech Republic. *Pathogens*, vol. 9, no 12, pp. 1055. doi: 10.3390/pathogens9121055.
196. Available at: <https://www.npr.org/sections/coronavirus-live-updates/2020/04/17/836747242/in-south-korea-a-growing-number-of-covid-19-patients-test-positive-after-recovery>
197. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-southkorea/south-korea-reports-more-recovered-coronavirus-patients-testing-positive-again-idUSKCN21V0JQ>
198. Kaijin X., Hongliu C., Yihong S., et al. (2021) Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban Feb*, vol. 49, no 1.
199. *Protokol laboratornyh issledovanij «Ispytanie protivovirusnoj aktivnosti preparata Gropinosin proizvodstva OAO «Gedeon Rihter» v otnoshenii koronavirusa SARS-CoV-2», utverzhdenyj GU «Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr epidemiologii i mikrobiologii» MZ RB ot 24.08.2021* [The protocol of laboratory studies "Testing the antiviral activity of the drug Gropinosin manufactured by Gedeon Richter OJSC against SARS-CoV-2 coronavirus", approved by the State Institution "Republican Scientific and Practical Center for Epidemiology and Microbiology" of the Ministry of Health of the Republic of Belarus dated 24.08.2021].