

<https://doi.org/10.34883/PI.2023.26.1.002>
УДК 616.98:578.834.1SARS-CoV-2]-039.33-06



Антонович Ж.В.

Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

Долгосрочные последствия COVID-19: современный взгляд на проблему

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 29.11.2022

Принята: 09.01.2023

Контакты: zhanonovich@mail.ru

Резюме

В настоящее время все больше внимания уделяется пациентам, у которых после острого заболевания COVID-19 симптомы сохраняются от 4 недель и более и имеют как физические, так и психологические последствия. Лечение стойких симптомов COVID-19 требует многопрофильного вмешательства с респираторной, сердечно-сосудистой, психоневрологической и симптоматической оценкой. Монтелукаст (Синглон) может применяться как препарат выбора при стойком кашле и гиперреактивности дыхательных путей в постковидном периоде. Инозин пранобекс (Гроприносин) может назначаться с целью снижения риска развития вторичных инфекций на фоне стойкой иммуносупрессии в постковидном периоде, а также рассматривается как препарат для лечения и профилактики острой COVID-19-инфекции. Работники аптек должны быть в состоянии поддерживать пациентов, у которых наблюдаются затяжные симптомы, внимательно выслушав их опасения, дать советы по самоконтролю и управлению симптомами, а также распознать необходимость дальнейшего медицинского обследования.

Ключевые слова: COVID-19, долгосрочные последствия, длительный COVID, постковидный синдром, механизмы, диагностика, наблюдение, лечение, реабилитация, многопрофильная команда, монтелукаст, инозин пранобекс

Antanovich Zh.

Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

Long-Term Impacts of COVID-19: a Modern View on the Problem

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 29.11.2022

Accepted: 09.01.2023

Contacts: zhantonovich@mail.ru

Abstract

Increasing attention is now being paid to patients whose symptoms persist for 4 weeks or more after an acute COVID-19 infection, with both physical and psychological consequences. Treatment of persistent symptoms of COVID-19 requires a multidisciplinary intervention with respiratory, cardiovascular, neuropsychiatric, and symptomatic assessment. Montelukast (Singlon) can be used as the drug of choice for persistent cough and airway hyperreactivity in the post-COVID period. Inosine pranobex (Gropinosin) can be prescribed to reduce the risk of developing secondary infections due to persistent immunosuppression in the post-COVID period, and is also considered as a drug for the treatment and prevention of acute COVID-19 infection. Pharmacists should be able to support patients who have lingering symptoms by listening carefully to their concerns, giving advice on self-management and symptom management, and recognizing the need for further medical evaluation.

Keywords: COVID-19, long-term consequences, long COVID, post-COVID syndrome, mechanisms, diagnosis, management, treatment, rehabilitation, multidisciplinary team, montelukast, inosine pranobex

Коронавирусная инфекция 2019 года (COVID-19) – вирусное заболевание, вызванное новым коронавирусом SARS-CoV-2 (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2), привело к значительной заболеваемости и смертности во всем мире с тех пор, как в декабре 2019 г. в городе Ухань, Китай, были выявлены первые случаи заболевания [1, 2].

У большинства пациентов COVID-19 протекает бессимптомно или имеет легкое или среднетяжелое течение, тогда как примерно у 5–8% инфицированных пациентов развиваются двустороннее поражение легких и гипоксия, требующая неинвазивной или искусственной вентиляции легких [3].

COVID-19, являясь в первую очередь респираторным вирусным заболеванием, имеет широкий спектр клинических проявлений, связанных с поражением нескольких органов и систем у пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, и в настоящее время считается системным заболеванием [1, 4].

Ведение пациентов с инфекцией COVID-19 в основном поддерживающее. Хотя многие терапевтические средства, такие как противовирусные препараты (ремдесивир), моноклональные антитела (например, сотровимаб), противовоспалительные препараты (например, дексаметазон), иммуномодулирующие средства (например, барицитиниб, тоцилизумаб), доступны в соответствии с разрешением на их экстренное использование для лечения COVID-19, эффективность их зависит от тяжести заболевания, времени от его начала и/или наличия определенных факторов риска [5].

Предыдущие эпидемии SARS-CoV и MERS-CoV оставили у людей, выздоровевших от этих вирусных заболеваний, стойкие симптомы, такие как сильная усталость, снижение качества жизни, постоянная одышка и поведенческие проблемы со здоровьем [6]. Точно так же совокупность различных клинических симптомов, называемых постострым синдромом COVID-19, была описана у части пациентов, которые выздоровели от вызванного SARS-CoV-2 COVID-19 [1, 4]. У пациентов сохранялись стойкие симптомы после острой инфекции COVID-19 несмотря на биохимические доказательства того, что репликация SARS-CoV-2 прекращается через 4 недели после первоначального заражения (на основе образцов вирусных изолятов из дыхательных путей, а не образца из носоглотки/ротоглотки) [1, 4].

В ходе исследования UK COVID Symptom Study, проведенного в Великобритании, в котором пациенты вводили свои текущие симптомы в приложение для смартфона, было установлено, что около 10% пациентов с положительным результатом теста на SARS-CoV-2 остаются нездоровыми более 3 недель, меньшая доля отмечена по месяцам [7]. Этот процент ниже, чем во многих опубликованных ранее обсервационных исследованиях, включавших госпитализированных пациентов [8, 9]. Недавнее исследование, проведенное в США, показало, что только 65% пациентов вернулись к своему предыдущему уровню здоровья через 14–21 день после положительного теста на SARS-CoV-2 [10].

Стадии COVID-19

В настоящее время принято выделять три стадии COVID-19 [4]:

- 1) острый COVID-19: симптомы сохраняются до 4 недель; в большинстве случаев пациенты полностью выздоравливают;
- 2) продолжающийся симптоматический COVID-19: симптомы сохраняются от 4 до 12 недель или в этот период появляются новые симптомы;
- 3) пост-COVID-синдром: симптомы, появившиеся во время инфекции или после нее, продолжаются более 12 недель и не могут быть обусловлены другими заболеваниями.

Также введен термин «длительный COVID» («Long COVID») – период течения COVID-19 с сохраняющейся симптоматикой от 4 недель и более [4].

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

Центр по контролю за заболеваниями США ввел термин «постковидные состояния» для описания проблем со здоровьем, которые сохраняются более 4 недель после заражения COVID-19 [11].

«Постковидные состояния» включают [11]:

- длительный COVID (проявляется широким спектром симптомов, которые могут длиться от нескольких недель до месяцев) или стойкий пост-COVID-синдром;
- полиорганные эффекты COVID-19;
- последствия лечения/госпитализации при COVID-19.

Типичными клиническими симптомами при длительном COVID являются утомляемость, одышка, усталость, «затуманенность» мозга, вегетативная дисфункция, головная боль, стойкая потеря обоняния или вкуса, кашель, депрессия, субфебрилитет, сердцебиение, головокружение, мышечные боли и боли в суставах [4, 11, 12].

Полиорганные эффекты COVID-19 включают клинические проявления со стороны сердечно-сосудистой, респираторной, ренальной и психоневрологической систем, хотя продолжительность этих полиорганных системных эффектов пока неясна [4, 11, 12].

Долгосрочные последствия лечения или госпитализации при COVID-19 аналогичны таковым при других тяжелых инфекциях [11]. Они включают постреанимационный синдром, приводящий к крайней слабости и посттравматическому стрессовому расстройству [11]. В нескольких медицинских центрах по всей территории США для таких пациентов открываются клиники по уходу после COVID-19. Многим пациентам с этими осложнениями COVID-19 со временем становится лучше [11].

Симптомы длительного COVID и постковидного синдрома

Наиболее распространенные симптомы длительного COVID и постковидного синдрома представлены в таблице [12].

Ожидаемые отдаленные осложнения COVID-19 могут быть разделены на три подгруппы: кардиореспираторные, глюкометаболические и психоневрологические [13].

Распространенные симптомы длительного COVID и постковидного синдрома [12]
Common symptoms of long COVID and post-COVID syndrome [12]

Орган/система	Симптомы (список не исчерпывающий)
Респираторные	Кашель, одышка
Кардиоваскулярные	Стеснение в груди, боль в груди, сердцебиение, синдром постуральной ортостатической тахикардии
Гастроинтестинальные	Боль в животе, тошнота, диарея, анорексия, снижение аппетита у пожилых людей
Неврологические	Когнитивные нарушения (туман в голове), потеря концентрации внимания, проблемы с памятью, головная боль, нарушение сна, периферическая невропатия, головокружение, делирий у пожилых людей
Психологические/психиатрические	Депрессия, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство
Мышечно-скелетные	Боли в суставах и мышцах
Отоларингологические	Шум в ушах, ушная боль, боль в горле, головокружение, потеря вкуса или/и запаха
Дерматологические	Сыпь
Генерализованные	Усталость, лихорадка, боль

К кардиореспираторным осложнениям относятся увеличение числа сердечно-сосудистых заболеваний, утолщение внутрилобулярных и межлобулярных перегородок, снижение диффузионной способности легких [13].

Глюкометаболические осложнения связаны с повышенным риском гипергликемии и дислипидемии, а также такими эндокринными осложнениями, как гипокортицизм, первичный и центральный гипотиреоз, аутоиммунный тиреоидит [13].

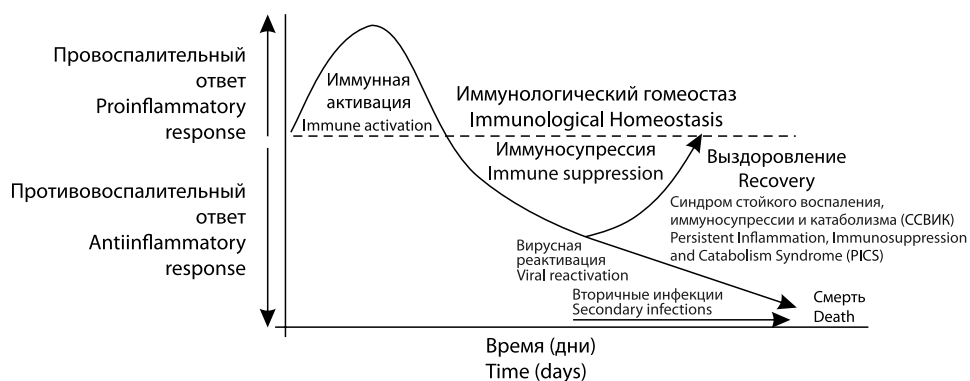
Психоневрологические осложнения представляют собой нервно-скелетно-мышечные (постоянные мышечно-скелетные боли, некроз головки бедренной кости) и психиатрические осложнения (депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, соматоформное болевое расстройство, паническое расстройство, синдром хронической усталости, ухудшение качества жизни) [13].

Механизмы постковидных состояний

Учитывая ограниченные опубликованные данные по этой проблеме, точная патофизиология постковидных состояний неизвестна и, вероятно, является многофакторной, включая прямые последствия вирусной инфекции и повреждения тканей, чрезмерное воспаление и последующие повреждения, поствирусный аутоиммунитет, тромбоэмболические осложнения [14].

Чрезвычайно важными представляются эффекты, опосредованные через иммунную систему. После травмы или любой тяжелой инфекции, включая COVID-19, когда синдром системного воспалительного ответа (ССВО) является преобладающим, развивается длительный компенсаторный, уравнивающий противовоспалительный каскад, называемый синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО), который приводит к посттравматической/постинфекционной иммуносупрессии [15].

Цель СКПО – зеркальное отражение противорегуляции ССВО, чтобы ослабить провоспалительное состояние, предотвратить дезадаптивную полиорганную дисфункцию и регулировать возвращение к иммунологическому гомеостазу или нормальному состоянию. При хронической иммуносупрессии преобладает синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (ССВИК) (см. рисунок) [16–18].



Иммунный ответ при COVID-19-инфекции [18]
Immune response during COVID-19 infection [18]

Тонкий баланс между ССВО и СКПО определяет непосредственный клинический исход и в конечном счете прогноз, связанный с инфекцией [19].

Инфекция SARS-CoV-2 у пациентов с сопутствующими заболеваниями и факторами риска может привести к чрезмерному выбросу цитокинов, называемому цитокиновым штормом [20, 21]. В результате постоянного высвобождения цитокинов развиваются острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), состояние гиперкоагуляции, дезадаптация пути ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), гипоперфузия органов-мишеней, септический шок, полиорганная недостаточность, что в конечном итоге заканчивается смертью [22].

Иммунологический гомеостаз между активацией иммунитета и иммуносупрессией приведет либо к клиническому выздоровлению, либо к реактивации вируса, вторичным инфекциям и смерти [19]. Ранняя смерть может быть вызвана цитокиновым штормом, в то время как более поздняя смерть, которая происходит во время противовоспалительной фазы, может быть вызвана вторичными инфекциями (см. рисунок) [18].

Диагностика длительного COVID и постковидного синдрома

В настоящее время существует несколько научно обоснованных подходов, помогающих медицинским работникам диагностировать и вести пациентов с постковидными состояниями [4].

Опубликованное в декабре 2020 г. «Краткое руководство по COVID-19: управление долгосрочными последствиями COVID-19» содержит некоторые рекомендации, основанные на новых данных, а также на опыте пациентов и клиницистов [4]. Поскольку COVID-19 является новым заболеванием, его долгосрочные последствия еще не до конца изучены [4]. Большая часть доказательств представлена наблюдательными, ретроспективными данными, а жизненный опыт пациентов и медицинских работников является важной частью разработки таких рекомендаций [23].

Хотя в руководстве конкретно не говорится о роли работников аптек при оказании помощи таким пациентам, в нем признается, что лечение длительного COVID требует согласованного междисциплинарного командного подхода, особенно на уровне первичной медико-санитарной помощи [4].

Считается, что вероятность того, что у человека разовьется длительный COVID, не связана с серьезностью его острого заболевания (включая факт госпитализации) [4]. Даже так называемый легкий острый COVID-19 может быть связан с долгосрочными симптомами, чаще всего с кашлем, субфебрильной температурой и утомляемостью, которые могут рецидивировать [7].

Другие зарегистрированные симптомы включают одышку, боль в груди, головные боли, нейрокогнитивные трудности, мышечные боли и слабость, желудочно-кишечные расстройства, сыпь, нарушение обмена веществ (например, плохой контроль сахарного диабета), тромбозомболические осложнения, а также депрессию и другие расстройства психического здоровья [24].

Когнитивные и психологические симптомы следует оценивать с той же степенью важности, что и физические симптомы. И то и другое может существенно повлиять на качество жизни и на способность человека работать и выполнять свою обычную повседневную деятельность [2, 4, 25, 26].

У пациентов могут проявляться признаки делирия (особенно у пожилых людей) и посттравматического стрессового расстройства (например, сильная тревога или неконтролируемые мысли, связанные с симптомами и пандемией) [25, 26].

Время восстановления у всех разное, и симптомы могут изменяться непредсказуемо [1, 4].

Если симптомы сохраняются и требуется медицинская помощь, пациентов следует направлять на медицинское обследование [4, 26]. Поэтому работники аптек должны знать о признаках и симптомах COVID-19, которые развиваются во время или после инфекции, продолжаются более 4 недель и не объясняются альтернативным диагнозом (таблица).

Пациенту нужно задать следующие вопросы [4, 26]:

1. Были ли у Вас положительные результаты теста на COVID-19 в прошлом?
2. Опишите характер и тяжесть предыдущих и текущих симптомов.
3. Опишите время и продолжительность появления симптомов с момента начала острого COVID-19:
 - Когда Вы впервые почувствовали недомогание?
 - Как долго у Вас есть каждый из этих симптомов?
 - Как изменились Ваши симптомы с тех пор, как Вы впервые заболели?
4. Охарактеризуйте влияние симптомов на повседневную жизнь, деятельность, работу, образование и благополучие:
 - Как Ваши симптомы влияют на Вашу способность работать или выполнять повседневную деятельность?
 - Как симптомы повлияли на Ваше настроение?
 - Какую поддержку Вам оказывают дома и на работе?
 - Что в Вашем самочувствии беспокоит Вас больше всего?
5. Есть ли у Вас какие-либо другие заболевания?
6. Какие лекарства Вы принимаете, в том числе безрецептурные, такие как витамины, добавки или лечебные травы?

Эти вопросы позволяют выявить симптомы и риски для пациента в связи с COVID-19, определить, подходят ли какие-либо фармакологические или нефармакологические варианты лечения, необходим ли пациенту медицинский осмотр [4].

Некоторым пациентам может быть полезно присутствие члена семьи или опекуна для оказания поддержки и/или помощи в сборе информации и принятии решений [4, 26].

Важно руководствоваться своим профессиональным суждением и, при необходимости, направлять пациентов к врачу общей практики или за неотложной медицинской помощью, особенно пациентов из уязвимых групп или групп высокого риска, таких как лица с ухудшающимся состоянием здоровья или лица с деменцией [4].

Следующие симптомы требуют срочного обращения за неотложной медицинской помощью или в специализированные службы и указывают на острое или опасное для жизни осложнение [4, 26]:

- 1) сильная или усиливающаяся одышка (подозрение на гипоксемию, десатурацию при физической нагрузке или тяжелое заболевание легких);
- 2) боль в груди и/или области сердца;
- 3) перебои в работе сердца;

- 4) мультисистемный воспалительный синдром (у детей);
- 5) сильное головокружение;
- 6) спутанность сознания или затруднения при разговоре;
- 7) серьезные нарушения психического здоровья (тревожность, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство);
- 8) риск членовредительства или суицида.

Клиническое наблюдение за пациентами с длительным COVID и постковидным синдромом и лечение стойких симптомов

Поскольку проявления длительного COVID и постковидного синдрома разнообразны, мультисистемны и связаны с различной степенью вегетативной дисфункции, а в постковидном периоде могут возникать обострения предшествующих хронических заболеваний/состояний или появляться новые заболевания, длительный COVID и постковидный синдром – это диагнозы исключения [4, 26–28].

После направления на медицинское обследование пациенты будут проходить необходимые клинические, лабораторные и инструментальные исследования, чтобы исключить острые, опасные для жизни осложнения или основные патологические причины сохраняющихся симптомов (например, воспалительное заболевание кишечника или рак) [4, 26].

Обследование включает осмотр с пульсоксиметрией, общий анализ крови (у пациентов с одышкой следует исключить анемию; лейкоцитоз – признак инфекции или воспалительного ответа); биохимический анализ крови, включая функцию печени и почек, С-реактивный белок, электролиты, глюкозу, креатинфосфокиназу; определение D-димеров (тромбоэмболическая болезнь), тропонина (острый коронарный синдром или миокардит), мозгового натрийуретического пептида (сердечная недостаточность), ферритина (воспаление и продолжающееся тромботическое состояние), гормонов щитовидной железы; тесты на переносимость физической нагрузки, рентгенографию органов грудной клетки, общий анализ мочи и электрокардиографию; при наличии показаний – ультразвуковое исследование сердца, исследование функции легких и др. [4, 26].

После исключения серьезных продолжающихся осложнений COVID-19 и сопутствующих заболеваний пациенту важно разъяснить следующее [26]:

- 1) длительный COVID наблюдается примерно у 10% людей;
- 2) многие пациенты выздоравливают самопроизвольно (хотя и медленно) с комплексной поддержкой, отдыхом, симптоматическим лечением и постепенным увеличением двигательной активности;
- 3) домашняя пульсоксиметрия может быть полезна для мониторинга одышки;
- 4) необходимо регулярное наблюдение и обращение за медицинской помощью при ухудшении симптомов.

При наблюдении за пациентами с длительным COVID и постковидным синдромом важны комплексная поддержка, междисциплинарный подход, симптоматическое лечение с доступом пациентов к многопрофильной команде реабилитации, которая может сосредоточиться на физических, психологических и психиатрических аспектах лечения [4, 29–32].

Рекомендации пациенту [26]:

1. Самонаблюдение с ежедневной пульсоксиметрией и ведением дневника.
2. Здоровый образ жизни (диета, 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:
 - использование дневника для записи и отслеживания целей, симптомов, настроения, влияния на самочувствие, а также любого достигнутого прогресса;
 - консультации по самоуправлению симптомами и реабилитации;
 - легкие упражнения могут помочь улучшить силу, но любые действия следует предпринимать осторожно, под наблюдением врача и с учетом тяжести симптомов;
 - прогресс может быть медленным, и может оказаться невозможным вернуться к уровню физической подготовки до COVID;
 - при необходимости важно регулярно отдыхать;
 - нужно иметь четкие инструкции и знать, когда обращаться за медицинской помощью.

Одышка и кашель являются наиболее частыми респираторными симптомами в постковидном периоде, потенциально влияя на качество жизни пациентов [33–35].

Гиперреактивность дыхательных путей (ДП) и такие респираторные проявления, как приступы одышки и затяжной кашель в постковидном периоде, могут быть обусловлены особенностями воспаления ДП при инфицировании вирусом SARS-CoV-2. Установлено, что респираторные вирусы приводят к повышенному синтезу цистеиниловых лейкотриенов (ЛТ) в ДП, активируя 5-липоксигеназу в слизистой оболочке бронхов, а также повышают чувствительность ДП к ЛТ [36–38]. Помимо этого, ЛТ, являясь провоспалительными медиаторами, участвуют в регуляции иммунного ответа и могут быть вовлечены в респираторные симптомы, вызванные системным воспалением при длительном COVID [39–41].

В настоящее время при хроническом кашле широко используются антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛТР), наиболее изученным из которых является монтелукаст, представленный в нашей стране под названием Синглон® (Гедеон Рихтер, Венгрия).

Применяемый для лечения аллергического ринита, астмы и бронхоспазма, вызванного физической нагрузкой, в 2020 году монтелукаст вошел в рекомендации Европейского респираторного общества по лечению хронического кашля и может быть препаратом выбора при стойком кашле и гиперреактивности ДП в постковидном периоде [42, 43].

На современном этапе монтелукаст также рассматривается как перспективный препарат для лечения и профилактики COVID-19, поскольку имеет двойной механизм действия: подавляет активность цитокинов и оказывает противовирусное действие в отношении вируса SARS-CoV-2, встраиваясь в участок фермента 3-химотрипсин-подобной цистеинпротеазы (3CLpro), необходимой для репликации вируса SARS-CoV-2, и ингибируя его [44–46].

Согласно полученным данным, одной из предполагаемых причин длительного COVID и постковидного синдрома является стойкая иммуносупрессия, приводящая к повышенному риску развитию вторичных бактериальных и грибковых инфекций у пациентов после COVID-19 [18]. Также сообщается о рецидиве или реактивации SARS-CoV-2 у выздоровевших пациентов [47–49].

Инозин пранобекс, представленный в нашей стране под названием Гроприносин® (Гедеон Рихтер, Венгрия), может влиять одновременно на несколько звеньев патогенеза COVID-19-инфекции, оказывая неспецифическое противовирусное и иммуномодулирующее действие и уменьшая риск развития вторичных инфекций [50–53].

Противовирусная активность лекарственного средства Гроприносин в отношении вируса SARS-CoV-2 была продемонстрирована в августе 2021 г. в ходе испытания в ГУ «Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии» в лаборатории гриппа и гриппоподобных заболеваний методом оценки ингибирования цитопатического действия вирусов [54]. 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 [54].

Полученные данные свидетельствуют о высоком противовирусном действии препарата Гроприносин в отношении возбудителя новой коронавирусной инфекции человека и позволяют рассматривать Гроприносин как ценный лекарственный препарат для лечения и профилактики COVID-19, включая пациентов с длительным COVID.

Работники аптек должны быть в состоянии поддерживать пациентов, у которых наблюдаются затяжные симптомы, внимательно выслушивая их опасения, давая советы по управлению симптомами и распознавая необходимость дальнейшего медицинского обследования.

Пациентам могут потребоваться консультации по правильному использованию лекарств в соответствии с рекомендациями врача, по самоконтролю и управлению симптомами (например, оптимальный контроль хронических заболеваний; парацетамол и другие нестероидные противовоспалительные препараты при лихорадке и боли) [26, 55].

Важно сообщать пациентам о том, что неизвестно, являются ли безрецептурные витамины и добавки полезными, вредными или неэффективными при лечении новых или текущих симптомов COVID-19 и могут ли они взаимодействовать с прописанными лекарствами (например, статинами) [55].

Необходимо отговаривать пациентов от самолечения и покупки лекарств в интернете и советовать не принимать лекарства, которые не были назначены специально им, но, возможно, были прописаны другу или члену семьи [55].

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время все больше внимания уделяется пациентам, у которых после острого заболевания COVID-19 симптомы сохраняются от 4 недель и более и имеют как физические, так и психологические последствия. Лечение стойких симптомов COVID-19 требует многопрофильного вмешательства с респираторной, сердечно-сосудистой, психоневрологической и симптоматической оценкой.

Монтелукаст (Синглон) может применяться как препарат выбора при стойком кашле и гиперреактивности дыхательных путей в постковидном периоде.

Инозин пранобекс (Гроприносин) может назначаться с целью снижения риска развития вторичных инфекций на фоне стойкой иммуносупрессии в постковидном периоде, а также рассматривается как лекарственный препарат для лечения и профилактики острой COVID-19-инфекции.

Работники аптек должны быть готовы поддерживать пациентов, у которых наблюдаются затяжные симптомы, внимательно выслушав их опасения, дать советы по самоконтролю и управлению симптомами, а также распознать необходимость дальнейшего медицинского обследования.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Montani D., Savale L., Noel N. (2022) Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev*, vol. 31, p. 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*. doi: 10.1211/pj.2021.20207629
3. Li X., Ma X. (2020) Acute respiratory failure in COVID-19: is it "typical" ARDS? *Crit Care*, vol. 24, no 1, p. 198.
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 (accessed 07.08.2022).
5. Cascella M., Rajnik M., Aleem A. (2022) *Features, Evaluation, and Treatment of Coronavirus (COVID-19)*. StatPearls. StatPearls Publishing; Treasure Island (FL).
6. Ding Y., He L., Zhang Q. (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.
7. COVID symptom study. How long does COVID last? Kings College London, 2020. Available at: <https://covid19joinzoe.com/post/covid-long-term>
8. Sheehy L.M. (2020) Considerations for postacute rehabilitation for survivors of COVID-19. *JMIR Public Health Surveill*, vol. 6. doi: 10.2196/19462
9. Carfi A., Bernabei R., Landi F. (2020) Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. doi: 10.1001/jama.2020.12603
10. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J. (2020) IVY Network Investigators CDC COVID-19 Response Team/IVY Network Investigators. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States, March–June 2020. *MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep*, vol. 69, pp. 993–998. doi: 10.15585/mmwr.mm6930e1 pmid: 32730238
11. Chippa V., Aleem A., Anjum F. (2022) Post Acute Coronavirus (COVID-19) Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing (accessed 15.08.2022).
12. Royal Pharmaceutical Society (2021) *COVID-19 queries*. Royal Pharmaceutical Society. Available at: <https://www.rpharms.com/resources/pharmacy-guides/coronavirus-covid-19/guidance-for-pharmacy/covid-queries#long> (accessed 14.08.2022).
13. Dasgupta A., Kalhan A., Kalra S. (2020) Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. *J Pak Med Assoc*, vol. 70, no 5 (Suppl. 3), p. 1. doi: 10.5455/jpma.32
14. British Society for Immunology (2020) Available at: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf (accessed 07.08.2022)
15. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, vol. 13, pp. 862–874.
16. Bone R.C. (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, vol. 24, pp. 1125–1128.
17. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V. (2016) Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol*, vol. 7, pp. 160.
18. Oronsky B., Larson C., Hammond T. (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>
19. Hamers L., Kox M., Pickkers P. (2015) Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anestesiol*, vol. 81, no 4, pp. 426–39.
20. Bozza F.A., Salluh J.J., Japiassu A.M. (2007) Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*, vol. 11, no 2: R49.
21. 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.
22. Kell D.B., Pretorius E. (2018) To what extent are the terminal stages of sepsis, septic shock, systemic inflammatory response syndrome, and multiple organ dysfunction syndrome actually driven by a prion/amyloid form of fibrin? *Semin Thromb Hemost*, vol. 44, no 3, pp. 224–238.
23. Gorna R., MacDermott N., Rayner C. (2021) Long COVID guidelines need to reflect lived experience. *The Lancet*, vol. 397, pp. 455–457. doi: 10.1016/s0140-6736(20)32705-7
24. Dasgupta A., Kalhan A., Kalra S. (2020) Long term complications and rehabilitation of COVID-19 patients. *J Pak Med Assoc*, vol. 70, no 5 (Suppl. 3), p. 1. doi: 10.5455/jpma.32
25. NHS England (2020) *NHS to offer 'long covid' sufferers help at specialist centres*. Available at: <https://www.england.nhs.uk/2020/10/nhs-to-offer-long-covid-help/> (accessed 15.08.2022).
26. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C. (2020) Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ*, vol. 370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
27. Nurek M., Rayner C., Freyer A. (2021) Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract*, pp. e816–e825. Available at: <https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0265>

28. Pierce J.D., Shen Q., Cintron S.A. (2022) Post-COVID-19 Syndrome. *Nursing Research*, vol. 71, no 2, pp. 164–174.
29. Naidu S.B., Shah A.J., Saigal A. (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*, 2004364. doi: 10.1183/13993003.04364-2020
30. Mahase E. (2020) Covid-19: Nearly 20% of patients receive psychiatric diagnosis within three months of covid, study finds. *BMJ*, m4386. doi: 10.1136/bmj.m4386
31. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. (2021) 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry*, vol. 8, pp. 416–427. doi: 10.1016/s2215-0366(21)00084-5
32. Smith C.M., Komisar J.R., Mourad A. (2020) COVID-19-associated brief psychotic disorder. *BMJ Case Rep*, vol. 13, p. e236940. doi: 10.1136/bcr-2020-236940
33. Jacobs L.G., Gouma Paleoudis E., Lesky-Di Bari D. (2020) Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS One*, vol. 2020, no 15, e0243882.
34. Ghosn J., Piroth L., Epaulard O. (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.
35. 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.
36. Seymour M.L., Gilby N., Bardin P.G. (2002) Rhinovirus infection increases 5-lipoxygenase and cyclooxygenase-2 in bronchial biopsy specimens from nonatopic subjects. *J. Infect. Dis*, vol. 185, pp. 540–544.
37. van Schaik S.M., Tristram D.A., Nagpal I.S. (1999) Increased production of IFN-gamma and cysteinyl leukotrienes in virus-induced wheezing. *J. Allergy Clin. Immunol.*, vol. 103, pp. 630–636.
38. Amrani Y., Moore P.E., Hoffman R. (2001) Interferon-gamma modulates cysteinyl leukotriene receptor-1 expression and function in human airway myocytes. *Respir. Crit Care Med*, vol. 164, pp. 2098–2101.
39. 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.jarcm.2020.03.004>
40. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M. (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>
41. 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>
42. Morice A.H., Millqvist E., Bieksiene K. (2020) ERS guidelines on the diagnosis and treatment of chronic cough in adults and children. *Eur Respir J*, vol. 55, p. 1901136. Available at: <https://doi.org/10.1183/13993003.01136-2019>
43. (2020) *Merck. Singulair Prescribing Information*.
44. May B.C., Gallivan K.H. (2022) Levocetirizine and montelukast in the COVID-19 treatment paradigm. *International Immunopharmacology*, vol. 103, p. 108412.
45. Copertino D.C., Duarte R.R., Powell T.R. (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.
46. Durdagi S., Avsar T., Orhan M.D. (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.
47. Available at: <https://www.npr.org/sectors/coronavirus/live-updates/2020/04/17/836747242/in-south-korea-a-growing-number-of-covid-19-patients-test-positive-after-recover>
48. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-southkorea/south-korea-reports-more-recovered-coronavirus-patients-testing-positive-again-idUSKCN21V0JQ>
49. Kaijin X., Hongliu C., Yihong S. (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.
50. 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>
51. Beran J., Špajdel 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>
52. 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.
53. Beran J., Špajdel M., Katzerová V. (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
54. *Protokol laboratornih issledovanij «Ispytanie protivovirusnoj aktivnosti preparata Groprinosin proizvodstva OAO «Gedeon Rihter» v otnoshenii koronavirusa SARS-CoV-2», utverzhdenij GU «Respublikanskij nauchno-prakticheskij centr epidemiologii i mikrobiologii» MZ RB ot 24.08.2021.*
55. Kam A., Dowdall M. (2021) Managing the long-term effects of COVID-19. *The Pharmaceutical J*, vol. 306, no 7949. doi: 10.1211/PJ.2021.1.86280