

Волкова М.В.¹✉, Кундер Е.В.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования,
Минск, Беларусь

² ООО «Династия Мед», Минск, Беларусь

Постковидный синдром: клинические проявления, терапевтические возможности

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: сбор и анализ литературных источников, обработка материала, написание текста, утверждение финального варианта статьи – Волкова М.В.; редактирование и переработка, утверждение финального варианта статьи – Кундер Е.В.

Подана: 21.02.2023

Принята: 24.03.2023

Контакты: margovolkova@gmail.com

Резюме

Постковидный синдром (ПКС) представляет собой актуальную проблему современной медицины ввиду его высокой встречаемости и недостаточной изученности. Вовлечение костно-мышечной системы является одним из самых распространенных симптомов ПКС. Поражение опорно-двигательного аппарата характеризуется достаточной гетерогенностью с диапазоном клинических проявлений от неспецифической боли вследствие малоподвижности и набора веса до развития системного аутоиммунного процесса с вовлечением суставов и/или мышц. В данной статье нами предпринята попытка обобщить полученные к настоящему времени сведения по проблеме ПКС, а также обсудить доступные терапевтические возможности.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, мышечно-скелетная боль, артралгия

Volkava M.¹✉, Kundzer A.²

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk, Belarus

² ООО "Dynastia Med", Minsk, Belarus

Postcovid Syndrome: Clinical Manifestations, Therapeutic Possibilities

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: collection and analysis of literary sources, processing of the material, writing the text, approval of the final version of the article – Volkava M.; editing and processing, approval of the final version of the article – Kundzer A.

Submitted: 21.02.2023

Accepted: 24.03.2023

Contacts: margovolkova@gmail.com

Abstract

Postcovid syndrome (PCS) is an urgent problem of modern medicine due to its high incidence and insufficient knowledge. Involvement of the musculoskeletal system is one of the most common symptoms of PCS. The musculoskeletal system involvement is characterized by heterogeneity, with a range of clinical manifestations from non-specific pain due to inactivity and weight gain to the development of a systemic autoimmune process involving joints and/or muscles. In this article, we have attempted to summarize the knowledge gained so far on the problem of PCS, as well as to discuss the available therapeutic options.

Keywords: COVID-19, post-covid syndrome, musculoskeletal pain, arthralgia

■ ВВЕДЕНИЕ

Тяжелые острые респираторные синдромы вызываются различными коронавирусами, представителями семейств SARS и MERS. В январе 2020 г. был зарегистрирован новый коронавирус – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2-го типа (SARS-CoV-2), который был идентифицирован как этиологический агент для ряда случаев пневмоний, первоначально обнаруженных в городе Ухань, Китай [1]. Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, получило название COVID-19. Высокая скорость передачи и контагиозность вируса привели к большому количеству смертельных случаев во всем мире [2]. Заболеванию COVID-19 были подвержены различные социально-экономические группы населения, лица любого пола и возраста [3].

COVID-19 имеет очень широкий спектр клинических проявлений, начиная от бессимптомных случаев и заканчивая развитием двусторонней пневмонии, которая может прогрессировать до дыхательной недостаточности, а в некоторых случаях – полиорганной недостаточности и смерти [4]. Первоначально усилия систем здравоохранения были сосредоточены на борьбе с инфекционным процессом с целью профилактики легочной и дыхательной недостаточности [5], которые характерны и для других вариантов SARS [6]. У инфицированных людей наблюдались низкие уровни оксигенации в артериальной крови и истощение газового обмена, что вызывало

серьезный дефицит и потерю легочной емкости и ставило под угрозу основные функции жизнедеятельности [7].

Однако впоследствии было замечено, что SARS-CoV-2 – это больше, чем просто респираторный синдром [8]. Примерно через 6 месяцев после описания других вариантов SARS китайские исследователи опубликовали наблюдения, где отмечено, что даже спустя недели или месяцы после острого заболевания легких может наблюдаться длительное сохранение функциональных симптомов [9]. Некоторые из этих симптомов могут рассматриваться как «неспецифические», другие могут быть интерпретированы как результат инфекции или иммунного ответа с вовлечением других органов или систем органов, таких как почки, сердечно-сосудистая система, мозг и периферическая нервная система [9]. Были описаны как легочные симптомы, такие как кашель и одышка, так и симптомы со стороны других органов – утомляемость, головная боль, артралгии, аносмия и другие [10]. Это состояние персистирования симптомов после перенесенного COVID-19 получило название «постковидный синдром» (ПКС) [11].

В данной статье обсуждается проблема ПКС, особое внимание уделено клиническим проявлениям ПКС со стороны скелетно-мышечной системы и терапевтическим возможностям для их преодоления.

Постковидный синдром. Общие сведения

ПКС, также называемый длительным ковидом, – это общий термин, используемый для описания хронических исходов инфекции SARS-CoV-2 [12].

Определения ПКС:

1. Всемирная организация здравоохранения [13]:
 - ПКС – состояние после COVID-19, которое возникает у лиц после перенесенной вероятной или подтвержденной инфекции SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца от начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Общие симптомы включают утомляемость, одышку и когнитивную дисфункцию, а также другие и, как правило, влияют на повседневную жизнедеятельность. Симптомы могут быть новыми после первоначального восстановления после острого эпизода COVID-19 или сохраняться с дебюта болезни. Симптомы могут варьировать или рецидивировать со временем;
2. Центры США по контролю и профилактике заболеваний [14]:
 - ПКС представляет собой широкий спектр новых, возвращающихся или продолжающихся проблем со здоровьем, которые люди могут испытывать через четыре или более недели после первого заражения вирусом, вызывающим COVID-19. Даже люди, у которых не было симптомов COVID-19 в дни или недели после заражения, могут иметь ПКС. Это состояние может быть представлено в виде различных проблем со здоровьем и их сочетаний в разные периоды времени;
3. Национальный институт здравоохранения и передового опыта Великобритании [15]:
 - 1) продолжающийся симптоматический COVID-19 – состояние, при котором симптомы сохраняются с 4-й по 12-ю неделю после начала острых симптомов;
 - 2) ПКС = состояние, при котором симптомы сохраняются более 12 недель после начала острых симптомов.

Как видно из этих определений, к настоящему времени не сформулировано универсальных временных и клинических критериев ПКС.

Предполагается, что общая заболеваемость ПКС может быть сравнима с острыми проявлениями инфекции или даже превосходить их [16]. Клинические проявления ПКС характеризуются значительной гетерогенностью. Уже сейчас обозначилась проблема систематизации и классификации данных проявлений, установления этиопатогенетической связи с COVID-19. Одним из подходов в исследовании ПКС является разделение пациентов с ПКС на несколько подмножеств.

У тех пациентов, кто выздоравливает от тяжелой формы COVID-19, может наблюдаться поражение легких или других органов в результате пневмонии или острой дыхательной недостаточности, или у них могут сохраняться затяжные симптомы, соответствующие постреанимационному синдрому. Эти проявления преимущественно распространены среди пожилых людей, особенно мужчин. Для данной группы лиц было описано длительное или неполное восстановление [16].

Другая известная подгруппа пациентов с ПКС включает тех, кто испытывает синдром, характеризующийся необъяснимой непереносимостью физической нагрузки,

Таблица 1
Симптомы и признаки постинфекционных синдромов

Table 1
Symptoms and signs of postinfectious syndromes

Основные симптомы и признаки
Непереносимость физической нагрузки, утомляемость
Гриппоподобные и «болезненные» симптомы: лихорадка, озноб, мышечная боль, плохое самочувствие, недомогание, потливость, раздражительность
Неврологические/нейрокогнитивные симптомы: мозговой туман, нарушение концентрации или памяти, проблемы с поиском слов
Ревматологические симптомы: хроническая или рецидивирующая боль в суставах
Специфические триггерные симптомы: например, проблемы со зрением после лихорадки Эбола, СРК после лямблиоза, аносмия и агевзия после COVID-19, двигательные нарушения после полиомиелита и лихорадки Западного Нила
Симптомы и признаки, которые значительно чаще встречаются по сравнению со здоровым контролем при определенном заболевании
Постэболический синдром: утомляемость, артралгия, миалгия, глазные симптомы, головная боль, нейрокогнитивный дефицит, проблемы со сном, потеря слуха, скованность в суставах, мышечная слабость, затрудненное глотание, лихорадка, учащенное мочеиспускание, онемение/покалывание, бессмысленные голосовые выкрики
Синдром усталости после Ку-лихорадки: утомляемость, артралгия, миалгия, эпизоды потливости, нечеткость зрения, нейрокогнитивный дефицит, раздражительность, головная боль, лихорадка, одышка при физической нагрузке, непереносимость алкоголя, лимфаденит, фасцикулации, проблемы с зубами или деснами
Постчикунгунья: утомляемость, артралгия, миалгия, тугоподвижность суставов, отек суставов, нейрокогнитивный дефицит, проблемы со сном, выпадение волос, депрессия, раздражительность, потеря слуха, нечеткость зрения
Синдром после лечения болезни Лайма: артралгия, нейрокогнитивный дефицит, миалгия, утомляемость, дистальные парестезии, проблемы со сном, раздражительность
Постковид (на основании исследований, отвечающих следующим критериям: >50% негоспитализированных пациентов, >6 месяцев наблюдения, средний возраст >18 лет): изменения во вкусе и запахе, утомляемость, одышка, нейрокогнитивный дефицит, проблемы с памятью, проблемы со сном, сердцебиение, стеснение/боль, артралгия, миалгия, грудной кашель, нарушение зрения, головная боль, головокружение, тревога, потеря аппетита, снижение функции легких, хрипы

Таблица 2
Иммунозависимые проявления COVID-19
Table 2
Immune-dependent manifestations of COVID-19

Системные иммунозависимые проявления	Органоспецифические иммунозависимые проявления
Мультисистемный воспалительный синдром у детей Гемофагоцитарные синдромы или синдром активации макрофагов	Гематологические: – иммунная тромбоцитопеническая пурпура; – тромбоцитическая тромбоцитопеническая пурпура; – аутоиммунная гемолитическая анемия; – синдром Эванса (Evans syndrome)
Васкулит: – болезнь Кавасаки у детей и взрослых; – васкулит сетчатки глаза; – кожный лейкоцитокластический васкулит; – IgA-васкулит; – васкулит малых и средних сосудов желудочно-кишечного тракта; – диффузное альвеолярное кровоизлияние; – васкулит центральной нервной системы	Неврологические: – синдром Гийена – Барре; – синдром Миллера – Фишера; – менингоэнцефалит; – аутоиммунный энцефалит; – острый диссеминированный энцефаломиелит; – острая некротизирующая энцефалопатия; – легкий энцефалит или энцефалопатия с обратимым селезеночным поражением; – продольный обширный поперечный миелит; – синдром оптиконейромиелита; – поперечный миелит; – черепной полиневрит; – неврит зрительного нерва; – плексопатия; – миастения гравис
Антифосфолипидный синдром	Поджелудочной железы: – острый панкреатит
Миозит: – острая миалгия; – рабдомиолиз; – аутоиммунная воспалительная миопатия; – некротизирующая аутоиммунная миопатия	Легочные: – интерстициальное заболевание легких; – поствирусная организующая пневмония; – медиастинальная лимфаденопатия; – плевральный выпот
Артрит: – острые артралгии; – симметричный полиартрит; – асимметричный олигоартрит; – моноартрит; – псориатический артрит	Кожные: – поражение по типу обморожений; – многоформная эритема; – сетчатое ливедо; – кистевидное ливедо; – ретиформная пурпура; – язвы в полости рта; – узловатая эритема; – периорбитальная эритема; – генерализованная пустулезная фигурная эритема; – «сладкий» синдром (Sweet syndrome)
Другие системные аутоиммунные заболевания: – симптомы системной красной волчанки; – симптомы сухости и/или увеличение околоушных слюнных желез; – саркоидоз	Почечные: – дисфункция проксимальных канальцев; – коллапсирующий гломерулонефрит; – очаговый сегментарный гломерулонефрит; – болезнь минимальных изменений; – гломерулонефрит с полулуниями; – АНЦА-ассоциированный почечный васкулит; – мембранозный гломерулонефрит; – IgA-гломерулонефрит

Окончание таблицы 2

Системные иммунозависимые проявления	Органоспецифические иммунозависимые проявления
	Эндокринные: – клинический гипертиреоз или тиреотоксикоз; – субклинический гипотиреоз; – кровоизлияние в надпочечники; – инфаркт надпочечников; – надпочечниковая недостаточность
	Сердечные: – острый миокардит; – перикардialный выпот; – тампонада сердца
	Офтальмологические: – увеит; – конъюнктивит

изнурительной усталостью, когнитивными и сенсорными нарушениями, головными болями, миалгией и повторяющимися гриппоподобными симптомами. Основные черты этого синдрома сходны с другими постинфекционными синдромами, а также с миалгическим энцефаломиелитом / синдромом хронической усталости [17]. Этот синдром не связан с тяжестью острого COVID-19 и часто появляется после легкого или умеренного первоначального заболевания или даже после бессимптомной инфекции и преимущественно идентифицирован у женщин [18].

Исходя из этого, при наблюдении пациента с ПКС клиницистам важно понимать весь спектр возможных признаков постинфекционного синдрома, которые характеризуются значительным разнообразием (табл. 1) [19].

Клиническая гетерогенность ПКС обуславливает необходимость классификации проявлений и признаков. На данный момент можно выделить несколько подгрупп симптомов. В популяции пациентов с ПКС наблюдаются симптомы со стороны грудной клетки и дыхательной системы: одышка, грудная боль / скованность и кашель. Аносмия и агевзия встречаются с высокой частотой и, по-видимому, протекают относительно независимо от других стойких симптомов [20]. После COVID-19 были установлены проблемы со свертыванием крови, приводящие к различным тромботическим событиям [21]. ПКС может проявляться проблемами с психическим здоровьем [22].

Остается дискуссионным, как классифицировать развитие новых заболеваний у пациентов, перенесших COVID-19. Известно, что COVID-19 может демаскировать или провоцировать такие заболевания, как синдром Гийена – Барре [23], антифосфолипидный синдром и другие иммунозависимые процессы (табл. 2) [24], синдром постуральной ортостатической тахикардии [25], диабет [26]. По-видимому, эти состояния следует рассматривать скорее в рамках этиопатогенетической связи с COVID-19 и не включать в проявления ПКС.

Проявления ПКС со стороны скелетно-мышечной системы

Основными проявлениями ПКС со стороны опорно-двигательного аппарата являются артралгии и миалгии. В развитии болевого синдрома при ПКС участвует целый ряд факторов. Помимо аутоиммунных механизмов в рамках последствий цитокинового шторма, запускаемых SARS-CoV-2 [27], важную роль играет обострение уже имеющихся хронических заболеваний опорно-двигательного аппарата. Провоцирующими моментами являются гиподинамия и увеличение массы тела, невозможность проведения плановых регулярных осмотров и профилактического лечения вследствие карантинных и других мероприятий, связанных с коронавирусной инфекцией, нежелание пациентов посещать лечебные учреждения из-за опасений заразиться SARS-CoV-2. Не исключается также возможность ятрогенного воздействия на хрящевую ткань и сухожилия при лечении COVID-19 в остром периоде вследствие применения глюкокортикоидов, фторхинолонов, индуцирующих развитие тендинопатий и хондропатий [28], в особенности у пациентов старшей возрастной группы.

Боль в суставах без заметных признаков воспаления при физикальном осмотре пораженного сустава наблюдается примерно у 36% пациентов с ПКС [29]. В настоящее время остается неисследованным, приводит ли COVID-19 к увеличению числа впервые возникших хронических болей среди населения в целом, но несколько факторов, связанных с пандемией (таких как психологический дистресс, эпидемиологические и социально-экономические факторы, плохой сон и снижение физической активности), могут участвовать в развитии хронической распространенной боли [30].

В отличие от невоспалительной боли в суставах, артрит при COVID-19 развивается в единичных случаях, преимущественно у мужчин, характеризуется широким спектром суставных проявлений (например, симметричный полиартрит, моноартрит, энтезит или псориатический артрит) и возникает в основном после разрешения COVID-19 [29].

Некоторые клинические и лабораторные данные свидетельствуют о том, что у значительного процента пациентов с COVID-19 может наблюдаться мышечное воспаление. Миалгия была зарегистрирована примерно в 24% случаев у пациентов, включенных в несколько крупных серий случаев COVID-19 (хотя и с широким диапазоном частот, от 1% до 74%), тогда как частота повышенного уровня креатинкиназы составляет приблизительно 11%; миалгии могут оставаться активными, хроническими симптомами примерно в 10–20% случаев острого COVID-19 [30].

В двух исследованиях частота миозита у госпитализированных пациентов с COVID-19 составила 3–11% [31, 32], тогда как рабдомиолиз наблюдался значительно реже (0,2–1,1%), преимущественно у пациентов с острым началом тяжелой мышечной слабости, повышением воспалительных маркеров и очень высокими уровнями креатинкиназы (в тысячах) [31]. Следует отметить, что в этих исследованиях большинству пациентов с подозрением на миозит не проводились миозит-специфические тесты (например, электромиография, визуализация и гистопатологические исследования). Патогенез иммуноопосредованного повреждения мышц при COVID-19, вероятно, является многофакторным и включает процессы, связанные с критическим состоянием и длительным пребыванием в отделении интенсивной терапии и присоединившейся стероидной миопатией [31]. У некоторых пациентов прямой цитолитический вирусный эффект или повреждение, связанное с гиперцитокинемией, могут участвовать в иммунозависимом мышечном повреждении по типу

некротизирующей аутоиммунной миопатии [32]. Для этих пациентов настоятельно рекомендуется использовать специфический мышечно-ориентированный диагностический подход.

Таким образом, поражение костно-мышечной системы представляет собой значительную проблему при ПКС. Длительный болевой синдром препятствует полноценной реабилитации, ограничивает выполнение физической нагрузки, что может усугублять другие проявления ПКС и снижать качество жизни пациентов.

Купирование болевого синдрома у пациентов с ПКС

К настоящему времени отсутствует фармакологическое или другое лечение, которое достоверно позволяет предотвратить или незамедлительно купировать симптоматику ПКС. Для купирования специфических симптомов ПКС, таких как боль и лихорадка, могут быть использованы парацетамол и нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) [33, 34]. Очевидно, что выбор лекарственного средства должен производиться исходя из его профиля безопасности с учетом коморбидности пациента с ПКС. Одним из наиболее эффективных и безопасных НПВС является ацеклофенак.

Ацеклофенак является НПВС и представляет собой производное фенилуксусной кислоты с выраженными противовоспалительными и обезболивающими свойствами. Это мощный ингибитор циклооксигеназы (ЦОГ), ключевого фермента в синтезе простагландинов и тромбоксанов, с селективностью в отношении ЦОГ-2 по сравнению с изоформой ЦОГ-1 [35]. Ацеклофенак рекомендован для лечения воспалительных и болевых состояний, таких как боль в пояснице, зубная боль, плече-лопаточный периартрит, а также для лечения остеоартрита (ОА), ревматоидного артрита (РА) и анкилозирующего спондилита (АС) [35]. Фармакологические свойства, эффективность и переносимость ацеклофенака подробно изучены [36]. Эффективность ацеклофенака в снижении боли и улучшении функциональной способности суставов продемонстрирована в многочисленных рандомизированных исследованиях у пациентов с заболеваниями опорно-двигательного аппарата, в том числе с ОА, РА и АС [37].

Ацеклофенак, как правило, хорошо переносится, его профиль безопасности соответствует ожидаемому от НПВС [36]. Установлено, что ацеклофенак имеет более низкую частоту нежелательных явлений со стороны желудочно-кишечного тракта по сравнению с другими НПВС, что позволяет снизить частоту отмены лекарственного средства и повысить приверженность к лечению [37].

Большое 12-месячное проспективное клиническое исследование показало, что у пациентов с РА, ОА и АС, получавших ацеклофенак, наблюдалась более низкая частота нежелательных явлений, чем у пациентов, получавших лечение диклофенаком. Наиболее частыми нежелательными явлениями в обеих группах были желудочно-кишечные осложнения легкой и средней степени тяжести, при этом они встречались значительно реже у пациентов, получавших ацеклофенак, по сравнению с пациентами, которые принимали диклофенак (11% против 15%, $p < 0,001$). Наиболее частыми желудочно-кишечными осложнениями были диспепсия, боль в животе, диарея и тошнота [38].

При назначении НПВС для купирования боли при ПКС следует принимать во внимание то, что риск желудочно-кишечного кровотечения или изъязвления может

усиливаться при одновременном применении НПВС с системными кортикостероидами, антикоагулянтами, селективными ингибиторами обратного захвата серотонина или антиагрегантами. Одновременное применение НПВС и метотрексата может повышать уровень метотрексата в плазме, что приводит к повышенной токсичности [39].

Известно, что лечение НПВС может сопровождаться нежелательными явлениями со стороны сердечно-сосудистой системы, почек и кожи. В клинических исследованиях и в ходе постмаркетингового опыта применения ацеклофенака наблюдались редкие или очень редкие случаи сердечно-сосудистых заболеваний (сердечная недостаточность – редко и учащенное сердцебиение – очень редкие явления), почечные нарушения (например, повышенные мочевина и креатинин крови нечасто) и нежелательные явления со стороны кожи и подкожной клетчатки (например, зуд, сыпь и дерматит нечасто) (нечасто $\geq 1/1000$ до $< 1/100$; редко $\geq 1/10\,000$ до $< 1/1000$; очень редко $< 1/10\,000$). Эти данные следует учитывать при выборе НПВС у пациентов с ПКС, особенно у лиц пожилого возраста [39].

Учитывая более высокий риск побочных реакций при НПВС у пожилых людей, особенно риск желудочно-кишечных кровотечений, рекомендовано назначение минимальной эффективной дозы в течение как можно более короткого периода времени [39]. Также необходим регулярный мониторинг на предмет желудочно-кишечных кровотечений и почечной недостаточности на фоне терапии НПВС у пожилых людей [39, 40].

В контексте терапии ПКС особый интерес представляет исследование АКВА, в котором проводился анализ эффективности Кавинтона (винпоцетин) и Аэртала (ацеклофенак) в терапии пациентов с ПКС и хронической ишемией мозга. Клинически значимые изменения функционального статуса пациентов были отмечены через 20 суток лечения, а в отношении болевого синдрома – через 10 суток. Максимально выраженный клинический эффект был получен по прошествии 1 месяца терапии винпоцетином и 20 суток применения Аэртала. Субъективно через 30 суток 59,5% пациентов отметили выраженное улучшение самочувствия без развития значимых нежелательных явлений [41].

Таким образом, ацеклофенак является НПВС с хорошим профилем эффективности и переносимости у пациентов с нарушениями опорно-двигательного аппарата. Он не менее эффективен, чем другие НПВС, и имеет более благоприятный профиль безопасности со стороны желудочно-кишечного тракта. Исходя из этого, ацеклофенак может быть лекарственным средством выбора для лечения мышечно-скелетной боли и воспаления различного происхождения, в том числе болевого синдрома при ПКС.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В период пандемии COVID-19 научно-медицинское сообщество столкнулось не только с огромным количеством пациентов, которым потребовалась медицинская помощь, но и с необходимостью дальнейшего ведения значительной доли этих пациентов, у которых развился ПКС. Патогенетические основы и факторы риска развития ПКС еще требуют изучения. Учитывая первоначальное отсутствие общих подходов к исследованию ПКС, в настоящее время накопилось значительное количество

научных данных, полученных с использованием различной методологии. За основу систематизации клинических проявлений ПКС различными научно-исследовательскими центрами взяты разные исходные данные. Высокая частота встречаемости COVID-19 подразумевает наличие у пациентов различной коморбидной патологии, которая была диагностирована во время пандемии и могла имитировать проявления ПКС. Требуется тщательное разграничение органических и психоэмоциональных проявлений ПКС, объективная оценка выраженности симптомов. Появление новых штаммов вируса и широкий охват вакцинацией вносят свои коррективы в дальнейшую работу по изучению ПКС.

Таким образом, существуют трудности в изучении и анализе данных по ПКС. Требуется критический анализ публикаций, подготовка систематических обзоров и метаанализов по этой проблеме. В дальнейшем необходимы разработка общего подхода и диагностических критериев ПКС, исследование и внедрение в практику надежных клинических и лабораторно-инструментальных диагностических маркеров.

Несмотря на отсутствие убедительной доказательной базы в отношении лекарственных средств для профилактики и лечения ПКС, ряд фармакологических средств, таких как ацеклофенак, представляются эффективными в купировании ряда симптомов последствий COVID-19. Однако эти данные требуют дальнейшего уточнения в исследованиях высокого класса для определения терапевтически значимых доз и сроков применения лекарственного средства.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation. *Blood*. 2020;135:2033–2040. doi: 10.1182/blood.2020060000
2. Zhou P., Yang X.L., Wang X.G. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;588:E6. doi: 10.1038/s41586-020-2012-7
3. Khan M., Khan H., Khan S., Nawaz M. Epidemiological and clinical characteristics of coronavirus disease (Covid-19) cases at a screening clinic during the early outbreak period: A single-centre study. *J. Med. Microbiol.* 2020;69:1114–1123. doi: 10.1099/jmm.0.001231
4. Wiersinga W.J., Rhodes A., Cheng A.C. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020;324:782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839
5. Pandey P., Agarwal S., Rajkumar C. Lung pathology in Covid-19: A systematic review. *Int. J. Appl. Basic Med. Res.* 2020;10:226–233. doi: 10.4103/ijabmr.IJABMR_381_20
6. Guo T., Fan Y., Chen M. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (Covid-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5:811–818. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017
7. Meiler S., Hamer O.W., Schaible J. Computed tomography characterization and outcome evaluation of Covid-19 pneumonia complicated by venous thromboembolism. *PLoS ONE*. 2020;15:e0242475. doi: 10.1371/journal.pone.0242475
8. Leung T.Y.M., Chan A.Y.L., Chan E.W. Short- and potential long-term adverse health outcomes of Covid-19: A rapid review. *Emerg Microbes Infect.* 2020;9:2190–2199. doi: 10.1080/22221751.2020.1825914
9. Huang C., Huang L., Wang Y. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–32. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
10. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. Attributes and predictors of long-COVID. *Nat Med*. 2021;27(4):626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y
11. Leung T.Y.M., Chan A.Y.L., Chan E.W. Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19. *Journal of Occupational Medicine and Toxicology*. 2021;16:45. doi: 10.3390/v13040700
12. Ayoubkhani D., Gaughan C. Technical article: Updated estimates of the prevalence of post-acute symptoms among people with coronavirus (COVID-19) in the UK: 26 April 2020 to 1 August 2021. Available at: <https://www.ons.gov.uk/releases/technicalarticleupdatedestimatesoftheprevalenceofpostacutesymptomsamongpeoplewithcoronaviruscovid19intheuk26april2020to1august2021>
13. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102–e107. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
14. US Centers for Disease Control and Prevention. *Post-COVID conditions*. 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/long-term-effects/>
15. National Institute for Health and Care Excellence. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19*. 2020. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
16. Smith M.P. Estimating total morbidity burden of COVID-19: relative importance of death and disability. *J. Clin. Epidemiol.* 2022;142:54–59. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.10.018
17. Komarof A.L., Lipkin W.I. Insights from myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome may help unravel the pathogenesis of postacute COVID-19 syndrome. *Trends Mol. Med.* 2021;27:895–906. doi: 10.1016/j.molmed.2021.06.002

18. Torjesen I. COVID-19: middle aged women face greater risk of debilitating long term symptoms. *Br. Med. J.* 2021;372:n829. doi: 10.1136/bmj.n829
19. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nature Medicine.* 2022;28:911–923.
20. Peghin M., Palese A., Venturini M. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27:1507–1513. doi: 10.1016/j.cmi.2021.05.033
21. Li P., Zhao W., Kaatz S. Factors associated with risk of postdischarge thrombosis in patients with COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2135397. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.35397
22. Xie Y., Xu E., Al-Aly Z. Risks of mental health outcomes in people with COVID-19: cohort study. *Br. Med. J.* 2022;376:e068993. doi: 10.1136/bmj-2021-068993
23. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z. COVID-19-associated Guillain – Barré syndrome: the early pandemic experience. *Muscle Nerve.* 2020;62:485–491. doi: 10.1002/mus.27024
24. Ramos-Casals M., Brito-Zerón P., Mariette X. Systemic and organ-specific immune-related manifestations of COVID-19. *Nature reviews Rheumatology.* 2021;17:316–332.
25. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69:205–211. doi: 10.1007/s12026-021-09185-5
26. Qadir M.M.F., Bhondeley M., Beatty W. SARS-CoV-2 infection of the pancreas promotes thrombofibrosis and is associated with new-onset diabetes. *JCI Insight.* 2021;6:e151551. doi: 10.1172/jci.insight.151551
27. Liu P., Lee S., Knoll J. Loss of menin in osteoblast lineage affects osteocyte-osteoclast crosstalk causing osteoporosis. *Cell Death Differ.* 2017;24(4):672–682. Available at: <https://doi.org/10.1038/cdd.2016.165>
28. Bidell M., Lodise T. Fluoroquinolone-Associated Tendinopathy: Does Levofloxacin Pose the Greatest Risk? *Pharmacotherapy.* 2016;36(6):679–693. Available at: <https://doi.org/10.1002/phar.1761>
29. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603–605. doi: 10.1001/jama.2020.12603
30. Clauw D.J., Häuser W., Cohen S.P., Fitzcharles M.-A. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain.* 2020;161:1694–1697. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001950
31. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOV registry. *Neurology.* 2020;95:e1060–e1070. doi: 10.1212/WNL.00000000000009937
32. Mao L., Jin H., Wang M. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77:1–9. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1127
33. Greenhalgh T., Knight M., A’Court C. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026
34. Shah W., Hillman T., Playford E.D. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ.* 2021;372:n136. doi: 10.1136/bmj.n136
35. Almirall S.A. *Airtal (aceclofenac) 100 mg film-coated tablets: summary of product characteristics.* 2014. Available at: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59024/FT_59024.html. (accessed 6 November 2021).
36. Dooley M., Spencer C.M., Dunn C.J. Aceclofenac: a reappraisal of its use in the management of pain and rheumatic disease. *Drugs.* 2001;61(9):1351–1378. doi:10.2165/00003495-200161090-00012
37. Kunder E.V. The use of aceclofenac for analgesic and anti-inflammatory purposes in musculoskeletal diseases. *Recipe.* 2022;25(3):269–275. Available at: <https://doi.org/10.34883/PL.2022.25.3.003>. (in Russian)
38. Hiskisson E.C., Irani M., Murray F. A large prospective open-label, multicenter SAMM study, comparing the safety of aceclofenac with diclofenac in patients with rheumatic disease. *Eur J Rheumatol Inflamm.* 2000;17(1):1–7.
39. Moore N., Pollack C., Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag.* 2015;11:1061–1075. doi: 10.2147/TCRM.S79135
40. Gooch K., Culleton B.F., Manns B.J. NSAID use and progression of chronic kidney disease. *Am J Med.* 2007;120(3):280 e281–287. doi: 10.1016/j.amjmed.2006.02.015
41. Samarcev I.N., Zhivolupov S.A., Parshin M.S. An open observational study of the efficacy and tolerability of vinpocetine and aceclofenac in the treatment of patients with chronic cerebral ischemia after COVID-19. *Zhurnal neurologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova.* 2021;121(11):s1–s8. Available at: <https://doi.org/10.17116/jnevro202112111s1>. (in Russian)