Якубова Л.В., Смирнова Л.Н.
Гродненский государственный медицинский университет, Гродно, Беларусь

Yakubova L., Smirnova L.
Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

Многоликость пост-COVID-синдрома и возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии*

Post-COVID Syndrome Variety and Possibilities of Correction
of Post-Infectious Immunosuppression

Резюме

В обзорной статье приводятся определение пост-COVID-синдрома и его классификации. Основные клинические проявления пост-COVID-синдрома включают в себя множество состояний и симптомов, частота проявлений которых варьирует в зависимости от тяжести острой инфекции и периода наблюдения. Наиболее распространенный симптом пост-COVID-синдрома – усталость, встречающаяся с частотой от 17,5% до 72%. По данным Dennis A. и соавт., МРТ выявила поражение хотя бы одного органа в 70% случаев пост-COVID-синдрома через 4 месяца после выздоровления от острой инфекции. Длительное воспаление, иммунная дисрегуляция играют ключевую роль в развитии большинства пост-COVID-проявлений, безусловно, являясь не единственным патофизиологическим механизмом их развития. Если воспалительный ответ слишком подавлен, то пациент, сумев «пережить» первоначальный гипервоспалительный цитокиновый шторм и прогрессирование полиорганной недостаточности, может вступить в стадию затяжной иммуносупрессии, известной как синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма, что является одной из предполагаемых причин стойкого пост-COVID-синдрома. Приведена работа, в которой рассматривается возможность применения в лечении инфекции SARS-CoV-2 инозина пранобекса, который зарегистрирован как противовирусный иммуномодулирующий препарат более чем в 70 странах мира.

Ключевые слова: COVID-19, пост-COVID-синдром, классификация, клинические проявления, патогенез, иммуносупрессия, инозин пранобекс.

Abstract

The review article provides the definition of post-COVID syndrome and its classification. The main clinical manifestations of post-COVID syndrome include many conditions and symptoms, the frequency of which varies depending on the severity of the acute infection and the observation period. The most common symptom of post-COVID syndrome is fatigue, ranging from 17.5%

* На правах рекламы.

to 72%. According to Dennis A. et al., the MRI revealed damage to at least one organ in 70% of post-COVID cases in 4 months after recovery from acute infection. Prolonged inflammation and immune dysregulation play a key role in the development of the majority of post-COVID manifestations, certainly not being the only pathophysiological mechanism of its development. If the inflammatory response is too suppressed, the patient, having managed to "survive" the initial hyperinflammatory cytokine storm and the progression of multiple organ failure, may enter the stage of protracted immunosuppression known as persistent inflammation, immunosuppression and catabolism syndrome, which is one of the alleged reasons of persistent post-COVID syndrome. The work is presented, in which the possibility of using inosine pranobex, which is registered as an antiviral immunomodulatory drug in more than 70 countries of the world, is considered in the treatment of SARS-CoV-2 infection.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, classification, clinical manifestations, pathogenesis, immunosuppression, inosine pranobex.

Динамичность XXI века влияет даже на развитие заболеваний. Пошел только второй год, как человечество столкнулось с новой коронавирусной инфекцией, которая успела унести жизни более 4 миллионов человек, а врачи сталкиваются с новыми клиническими последствиями, возникающими у тех, кто переболел или, можно сказать, продолжает болеть COVID-19 [1]. В настоящее время еще нет единого общепринятого определения продленного, или long-COVID, или пост-COVID-синдрома. Впервые Greenhalgh et al. описали пост-COVID-синдром как заболевание, продолжающееся более 3 недель после появления симптомов, вызванных инфекцией SARS-CoV-2. Под хроническим COVID-19 предложили понимать стойкие симптомы, продолжающиеся более 12 недель после начала болезни [2, 3]. В свою очередь, Fernandez-de-Las-Penas C. et al. [4] предложили классификацию пост-COVID-синдрома с выделением фаз течения с учетом времени появления симптомов:

- переходная фаза: симптомы, потенциально связанные с острым COVID-19 (до 4–5 недель);
- фаза 1: острые симптомы после COVID-19 (с 5-й по 12-ю неделю);
- фаза 2: длительные симптомы после COVID-19 (с 12-й по 24-ю неделю);
- фаза 3: стойкие симптомы после COVID, симптомы продолжаются более 24 недель.

Медицинский центр Университета Цинциннати предлагает 5 типов пост-COVID-синдрома в зависимости от начальных симптомов, времени появления, продолжительности симптомов и периода покоя [5].

Тип 1 – это пациенты с различной продолжительностью выздоровления, которая напрямую зависит от тяжести острой инфекции, поражения органов и сопутствующих заболеваний.

Тип 2 включает пациентов с продолжающимися в течение 6 недель от начала болезни симптомами.

Тип 3 показывает период покоя или почти полного выздоровления, за которым следует повторение симптомов, сохраняющихся в течение не менее 3 месяцев (тип 3А) или не менее 6 месяцев (тип 3В).

Тип 4 характеризует пациентов, у которых изначально отсутствуют симптомы во время положительного теста на SARS-CoV-2, но симптомы проявляются через 1–3 месяца (тип 4A) или по крайней мере через 3 месяца (тип 4B).

Тип 5 – пациенты, у которых мало или вообще нет симптомов на момент постановки диагноза и которые умирают в течение следующих 12 месяцев.

По данным различных публикаций, пост-COVID-синдром имеют от 10% до 35% пациентов, не нуждающихся в госпитализации, независимо от сопутствующих заболеваний [3, 6]. Среди госпитализированных пациентов и пациентов с тяжелым течением SARS-CoV-2-инфекции частота пост-COVID-синдрома достигает 80% [5, 7].

Цель статьи – представить обзор данных исследований, описывающих клинические проявления пост-COVID-синдрома и участие иммунного ответа организма.

Основные клинические проявления пост-COVID-синдрома включают в себя множество состояний и симптомов [2, 7–11]. Частота проявления конкретных симптомов может варьировать в зависимости от тяжести острой инфекции и периода наблюдения. Наиболее распространенный симптом пост-COVID-синдрома – усталость, встречающаяся с частотой от 17,5% до 72% среди госпитализированных пациентов, в некоторых случаях длится более 7 месяцев после начала болезни [8–12]. По данным исследования COMEBAC (n=478), через 4 месяца после госпитализации с COVID-19 51% пациентов имел по крайней мере один симптом, который не существовал до COVID-19: усталость – 31%, когнитивные симптомы – 21% и впервые возникшая одышка [13]. Одышка и снижение толерантности к физической нагрузке наблюдались у 10–40% госпитализированных пациентов с COVID-19 в течение 2–4 месяцев после выписки [12, 14], в то время как вновь появившаяся или усиливающаяся одышка наблюдалась у 65,6% пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии. Боль в груди отмечалась у 22% пациентов через 2 месяца после инфекции COVID-19 [7–9]. Через 6 месяцев после госпитализации с COVID-19 из 1733 пациентов (средний возраст 57 лет) утомляемость или мышечная слабость беспокоили 63% пациентов, проблемы со сном были у 26%, тревога или депрессия – у 23%. Ухудшение результатов теста 6-минутной ходьбы, снижение его ниже нормального диапазона было у 24% пациентов, перенесших COVID-19 в легкой и средней форме, и у 29% перенесших в тяжелой форме [8].

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта сохраняются у 30% пациентов через 2 месяца после заболевания COVID-19 [8, 11]. Обонятельная и вкусовая дисфункция могут длиться более одного месяца после начала заболевания [15] и у 9–11% пациентов сохраняются на протяжении 6 месяцев, по некоторым данным, у 3,7–9% пациентов обонятельная и вкусовая дисфункция сохраняется на протяжении 8 месяцев после COVID-19 легкой степени [6, 9]. Стойкое повышение артериального давления и аритмии также наблюдаются после острого COVID-19 [16]. Расстройства сна и психические расстройства, такие как тревога (в 26% случаев) и депрессия (в 40% случаев), диагностируются даже через 6 месяцев после COVID-19 [17]. Уровень распространенности стрессовых расстройств, психического заболевания описан

с частотой встречаемости от 5,8% до 43% [18]. Проявления могут включать навязчивую идею и принуждение, снижение социальной активности, плохую концентрацию, агрессию, раздражительность и когнитивный дефицит [14].

К редко встречающимся тяжелым последствиям COVID-19 относятся неврологические осложнения в виде: синдрома Гийена – Барре с поздним началом, синдрома опсоклонуса-миоклонуса, острого поперечного миелита и цереброваскулярных нарушений, таких как ишемический инсульт, церебральный васкулит и кровоизлияние [19–22], а также необратимая потеря слуха [3]. Пост-COVID-синдром в виде ухудшения двигательной функции (51,9%) и повышения суточной потребности в дозе леводопы (48,2%) с последующими утомляемостью (40,7%), когнитивными нарушениями и нарушениями сна (по 22,2%) наблюдался у 23 (85,2%) из 27 пациентов с болезнью Паркинсона, перенесших COVID-19 [23].

Особую значимость приобретают результаты недавнего проспективного исследования, проведенного в Соединенном Королевстве, которое установило доказательства физиологической основы пост-COVID-синдрома с поддающимися измерению поражениями органов [24]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) была выполнена 201 пациенту из группы низкого риска (средний возраст 44 года, 71% – женщины) с продолжающимися через 4 месяца после выздоровления от острой инфекции симптомами: усталостью, одышкой, мышечной и головной болью. МРТ выявила поражение хотя бы одного органа в 70% случаев, особенно сердца – 26% (миокардит – 19%, систолическая дисфункция – 9%), легких – 11% (снижение жизненной емкости легких), почек – 4% (воспаление), печени – 28% (воспаление – 12%, эктопический жир – 21%, гепатомегалия – 10%), поджелудочной железы – 40% (воспаление – 15%, эктопический жир – 38%) и селезенки – 4% (спленомегалия) [24].

Ortelli P. et al. при обследовании 12 пациентов (средний возраст 67 лет), выздоровевших от COVID-19, но имевших неврологические осложнения в виде нервно-мышечной слабости, нарушения когнитивного контроля, снижения общего познания, апатии и исполнительной дисфункции и жаловавшихся на усталость на протяжении 12 недель (от 9 до 13 недель), обнаружили повышение С-реактивного белка и интерлейкина-6 (ИЛ-6) как при гипервоспалительной острой фазе [25]. Изменение нейрональной функции в контексте значительного увеличения циркулирующих цитокинов, и особенно ИЛ-6, который проникает через гематоэнцефалический барьер, может происходить и способствовать осложнениям со стороны центральной нервной системы (ЦНС) (например, измененному психическому статусу и нейрокогнитивным нарушениям) [26]. Кроме того, воспаление, вызванное инфекцией COVID-19, может приводить к нарушению метаболизма гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), что, возможно, является основой нейромоторной и когнитивной усталости и объясняет апатию и исполнительный дефицит.

В другом исследовании (24 пациента, средний возраст 45,3 года), проведенном для выяснения основного механизма неврологических жалоб и когнитивной дисфункции при пост-COVID-синдроме через 60 дней с момента появления симптомов COVID-19, было обнаружено

изменение количества обогащенных нейронами экстрацеллюлярных белков (pEV), что указывает на продолжающееся нейровоспаление с неопределенной длительностью процесса. А сравнение пациентов с неврологическими проблемами (в основном с проблемами памяти или когнитивных функций) с пациентами без неврологических проблем показало достоверную связь между неврологическими проявлениями после COVID-19 и повышенными титрами антител IgG к SARS-CoV-2, повышенным уровнем ИЛ-6 [27]. Также в плазме всех исследуемых пациентов был повышен уровень ИЛ-4. Учитывая, что ИЛ-4 участвует в такой функции мозга, как память, его повышение сигнализирует о продолжающемся нейровоспалении после инфекции COVID-19, которое может влиять на неврологические последствия, изменяя белки pEV [27]. Белковые маркеры нейрональной дисфункции, включая бета-амилоид, легкую цепь нейрофиламентов, нейрогранин, общий тау-белок и pT181-тау, были значительно увеличены в белках pEV у всех участников, выздоравливающих от COVID, по сравнению с контрольными группами.

Таким образом, мы сталкиваемся с многоликостью пост-COVID-синдрома, продолжительность и отдаленные последствия которого находятся в стадии активных исследований. В свою очередь, для терапевтической коррекции развившегося пост-COVID-синдрома необходимо понимание основных патофизиологических механизмов его формирования.

Длительное воспаление и иммунная дисрегуляция в развитии пост-COVID-синдрома

Патофизиологические механизмы столь долгих последствий воздействия острой коронавирусной инфекции, имеющей пост-COVID-проявления на протяжении 6 месяцев и более, активно изучаются и в значительной степени остаются неизвестными. Данные опубликованных исследований свидетельствуют, что длительное воспаление, иммунная дисрегуляция играют ключевую роль в развитии большинства пост-COVID-проявлений, безусловно, являясь не единственным патофизиологическим механизмом их развития.

В ответ на инфекцию SARS-CoV-2 вначале преобладает синдром системного воспалительного ответа (ССВО), который сменяется длительным синдромом компенсаторного противовоспалительного ответа (СКПО), который сопровождается постинфекционной иммуносупрессией [28]. СКПО является зеркальным отражением ССВО, как наглядно представили Oronsky B. и соавторы на рисунке. СКПО – это реакция организма, направленная на то, чтобы ослабить провоспалительное состояние, предотвратить полиорганную дисфункцию и регулировать возвращение к иммунологическому гомеостазу [29–31]. ССВО в организме зависит от:

- вирусного воздействия;
- наличия/отсутствия сопутствующих заболеваний/состояний;
- состояния иммунокомпетентности организма.

SARS-CoV-2 способен вызывать гипериммунный ответ, при котором происходит неконтролируемая продукция провоспалительных цитокинов: интерлейкина-2 (ИЛ-2), ИЛ-6, ИЛ-7, фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), получившая название «цитокиновый шторм», в результате чего

возникает повреждение прежде всего легочной ткани, а также других органов и систем, вплоть до полиорганной недостаточности [32, 33]. Кроме того, установленной особенностью COVID-19 является нарушение Т-клеточного иммунитета, снижение общего количества Т-клеток, лимфоцитов CD4+ и CD8+ [34]. В то же время коронавирус SARS-CoV-2 инициирует повышенную секрецию цитокинов Т-хелперами 2-го типа, например ИЛ-4 и ИЛ-10, которые подавляют воспаление [35].

С другой стороны, если воспалительный ответ слишком подавлен, то пациент, сумев «пережить» первоначальный гипервоспалительный цитокиновый шторм и прогрессирование полиорганной недостаточности, может вступить в стадию затяжной иммуносупрессии, известной как синдром стойкого воспаления, иммуносупрессии и катаболизма (ССВИК), который наблюдается после сепсиса и является одной из предполагаемых причин стойкого пост-COVID-синдрома (см. рисунок) [36, 37]. В поддержку этой гипотезы говорит тот факт, что пациенты после сепсиса склонны к латентной реактивации вирусов [38], множественные источники также сообщают о рецидиве или реактивации SARS-CoV-2 у выздоровевших пациентов с COVID-19 [39, 40]. Точно так же, как и при сепсисе, пациенты с COVID-19 подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций, что подчеркивает присутствие иммуносупрессии и нарушений регуляции [41] (рисунок).

Типичным маркером иммуносупрессии являются герпетические проявления. Инфекция SARS-CoV-2 может быть фактором риска реактивации Herpesviridae, которые следует верифицировать, поскольку это может повлиять на прогноз инфицированных пациентов [42]. Кроме того, инфекция SARS-CoV-2 часто вызывает лимфопению, которая является известным фактором, благоприятствующим рецидивам герпесвируса. Причина преходящей лимфопении при COVID-19 неясна, но предполагается, что она многофакторна и включает индукцию апоптоза лимфоцитов [43], влияние цитокинов, таких как интерферон

Иммунологический ответ при COVID-19-инфекции [12]

Immunological response during COVID-19 infection [12]

I типа [44, 45], угнетение костного мозга [46] и перераспределение клеток в легочную ткань, вызванное хемотаксическим действием [47]. Перераспределение клеток иммунной системы также включает компоненты врожденного иммунитета, такие как моноциты/макрофаги и дендритные клетки [47]. Иммуносупрессия, возникающая во время инфекции SARS-CoV-2, а также перераспределение клеток иммунной системы могут ассоциироваться с временным уменьшением дозорного эффекта с возможностью потери самотолерантности к некоторым аутоантигенам. Уровень лимфоцитов увеличивается после выздоровления пациента, в это время может возникнуть и нерегулируемый ответ [48, 49]. Кроме этого, сообщалось, что регуляторные Т-клетки также временно подавляются, что может способствовать активации лимфоцитов с линиями реактивности [50, 51]. Симптомы, связанные с гипертворением, могут быть вызваны и активацией тучных клеток вирусом SARS-CoV-2, способствуя высвобождению провоспалительных, фиброгенных и тромбогенных медиаторов [52, 53]. Рассматривается целесообразность их торможения с точки зрения как профилактики, так и возможного симптоматического лечения пациентов с диагнозом COVID-19 [53].

Dani M. et al. исследовали группу пациенток в возрасте 26–50 лет с симптомами, совместимыми с пост-COVID-синдромом, которые имели лабораторно подтвержденный COVID-19. У всех исследуемых наблюдался синдром ортостатической недостаточности, проявлявшийся ортостатической гипотензией, вазовагальным обмороком и постуральной ортостатической тахикардией. Авторы предположили, что синдром ортостатической недостаточности опосредован воспалением, поражающим автономную нервную систему [54]. Кроме того, показано, что цитокиновый шторм сопровождается активацией симпатической системы и выбросом катехоламинов, которые, в свою очередь, запускают выработку ИЛ-6 и других цитокинов и, следовательно, увеличивают воспалительное повреждение.

Еще одним патофизиологическим механизмом сохраняющейся усталости после перенесенной инфекции COVID-19 может быть дисфункция легких. Так, проспективное наблюдательное трехмесячное исследование 76 пациентов (средний возраст 41,3 года), перенесших COVID-19 в легкой форме (91% без подтверждения поражения легких), показало, что 42% пациентов с проявлениями утомляемости имели легкие нарушения функции легких через 3 месяца после COVID-19 [11]. Через 4 месяца после выписки по поводу тяжелой формы COVID-19 у 53,8% пациентов (n=128) имела место легочная недостаточность, о чем свидетельствуют функциональные легочные тесты и снижение диффузионной емкости легких по монооксиду углерода. У 17,2% пациентов оставались клинически значимые симптомы посттравматического стресса [14]. Патофизиологической основой формирования легочного фиброза после COVID-19, который характеризуется неконтролируемой фибропролиферацией вследствие нерегулируемого высвобождения матриксных металлопротеиназ, можно считать развитие дисфункции эндотелия сосудов и повреждение эпителия в сочетании с повышением уровней фактора роста эндотелия сосудов, ИЛ-6 и TNF-α. Инфицированные моноциты и макрофаги, которые являются частью первого

клеточного иммунного ответа на острую инфекцию SARS-CoV-2, могут способствовать цитокиновому шторму и массово мигрировать из легких в ткани и, по-видимому, вносить свой вклад в пост-COVID-осложнения, включая фиброз [25, 55]. Компьютерная томография грудной клетки с высоким разрешением выявляет архитектурные искажения, утолщение междольковых перегородок и тракционные бронхоэктазы, совместимые с фиброзным заболеванием легких, у пациентов, которые продолжают страдать гипоксией даже после 3 недель лечения, несмотря на уменьшение симптомов [56].

Возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии при пост-COVID-19-синдроме

Несомненный интерес вызывают работы, в которых рассматривается возможность применения в лечении инфекции SARS-CoV-2 инозина пранобекса, представленного в нашей стране препаратом под названием Гроприносин® (Гедеон Рихтер, Венгрия). Поскольку инозин пранобекс демонстрирует прямую противовирусную активность в отношении широкого спектра ДНК- и РНК-вирусов: гриппа А и В, парагриппа, адено-, риновирусов, Herpes simplex I и II, Varicella zoster, цитомегаловируса, вируса Эпштейна – Барр, папилломавирусов и др., логично оценить его влияние на новый РНК-содержащий коронавирус SARS-CoV-2 [57–61]. «Пионером» в оценке прямой противовирусной активности инозина пранобекса при воздействии на коронавирус SARS-CoV-2, вызвавший пандемию COVID-19, стал Республиканский научно-практический центр эпидемиологии и микробиологии. Лаборатория гриппа и гриппоподобных заболеваний в августе 2021 г. впервые провела испытание противовирусной активности лекарственного средства Гроприносин® в отношении вируса SARS-CoV-2 методом оценки ингибирования цитопатического действия вирусов (Протокол испытания от 24.08.2021). В результате исследования было установлено, что Гроприносин® обладает вирус-ингибирующим действием в отношении вируса SARS-CoV-2 – чувствительность (++++) 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 коронавирусной инфекции человека. Полученные результаты крайне важны для использования в клинической практике. Инозин пранобекс имеет высокий уровень доказательности исследований (уровень А) и зарегистрирован как противовирусный иммуномодулирующий препарат более чем в 70 странах мира [60, 61], а его потенциальная эффективность в отношении инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, представляет несомненный интерес.

Известно, что инозин пранобекс способен стимулировать быстрый ответ иммунной системы и усиливать клеточный иммунитет. Т-клеточный ответ представляется особенно важным, поскольку слабый Т-клеточный иммунитет ассоциируется с худшим исходом при COVID-19 [62, 63]. Стимуляция Т-лимфоцитов под влиянием инозина

пранобекс является ключевым фактором успешной борьбы с вирусными инфекциями, включая SARS-CoV-2, а ранняя активация Т-лимфоцитов может предопределять течение и исход заболевания [64]. В связи с этим авторами сделан вывод, что в условиях текущей пандемии инозин пранобекс может рассматриваться как ценный лекарственный препарат для лечения и профилактики коронавирусной инфекции, в том числе вызываемой вирусом SARS-CoV-2 [64].

Учитывая описанные патофизиологические механизмы развития пост-COVID-синдрома, следует вспомнить, что при наличии вторичного клеточного иммунодефицита инозин пранобекс оказывает тимозиноподобное действие, усиливая дифференцировку и пролиферацию Т-лимфоцитов, регулируя соотношение субпопуляций хелперных и супрессорных клеток, повышая функциональную активность Т-лимфоцитов и синтез интерлейкина-2, активируя естественные клетки-киллеры и фагоцитоз [57–59].

Имея двойной механизм противовирусного действия (подавление репликации ДНК- и РНК-вирусов и активация противовирусного иммунитета), Гроприносин® не обладает антигенностью, не вызывает передозировки и гиперстимуляции иммунитета (обеспечивает физиологичный иммунный ответ) и может использоваться у пациентов всех возрастных групп [57].

Иммуномодулирующий эффект инозина пранобекса основан на активации системы комплемента, повышении синтеза эндогенного интерферона- α/β и усилении гуморального иммунного ответа (повышение синтеза антител) [57–59]. Пациентам с ослабленным иммунитетом Гроприносин® назначается по 2 таблетки 3–4 раза в сутки, курс лечения – от 2 недель до 3 месяцев.

■ ВЫВОДЫ

Хотя в настоящее время еще нет единого общепринятого определения продленного, или long-COVID, или пост-COVID-синдрома, впервые его описали как заболевание, продолжающееся более 3 недель после появления симптомов, вызванных инфекцией SARS-CoV-2, а под хроническим COVID-19 предложили понимать стойкие симптомы, продолжающиеся более 12 недель после начала болезни. Существует несколько классификаций пост-COVID-синдрома, а клинических проявлений описано такое множество, что его по праву можно назвать многоликим. Наибольшее значение в патогенезе развития пост-COVID-синдрома имеет длительное воспаление и иммунная дисрегуляция, в связи с чем видятся перспективными исследования, оценивающие возможности коррекции постинфекционной иммуносупрессии при пост-COVID-19-синдроме, отдельные из которых приведены в данной статье.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. *Coronavirus Disease (COVID-19) Situation Reports*. Available at: <https://www.who.int/emergencies/situation-reports> (accessed June 17, 2021).
2. Pavli A., Theodoridou M., Maltezos H.C. (2021) Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals. *Arch. Med. Res.* 50188-4409(21)00081-3. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
3. Greenhalgh T., Knight M., A'Court M. (2020) Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*, vol. 370, m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
4. Fernandez-de-Las-Penas C., Palacios-Cena D., Gomez-Mayordomo V. (2021) Defining post-COVID symptoms (post-acute COVID, long COVID, persistent post-COVID): An integrative classification. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, vol. 18, no 5, p. 2621. doi: 10.3390/ijerph18052621.
5. Becker R.C. (2021) COVID-19 and its sequelae: A platform for optimal patient care, discovery and training. *J. Thromb. Thrombolysis*, vol. 51, no 3, pp. 587–594. doi: 10.1007/s11239-021-02375-w.
6. Havervall S., Rosell A., Phillipson M. (2021) Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers. *JAMA*, vol. 325, no 19, pp. 2015–2016. doi: 10.1001/jama.2021.5612.
7. *Covid-19 Long-Term Health Effects*. Available at: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects> (accessed 7 May 2021).
8. Huang C., Huang L., Wang Y. (2021) 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*, vol. 397, pp. 220–232.
9. Carfi A., Bernabei R., Landi R. (2020) Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*, vol. 324, pp. 603–605.
10. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramírez J.M. (2021) COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J. Infect.*, vol. 82, pp. 378–383.
11. Liang L., Yang B., Jiang N. (2020) Three-month follow-up study of survivors of Coronavirus Disease 2019 after discharge. *J. Korean Med. Sci.*, vol. 35, e418.
12. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. *Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact*. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v2> (accessed 7 May 2021).
13. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L., Savale L. (2021) Four-month clinical status of cohort of patients after hospitalization for COVID-19. *JAMA*, vol. 325, no 15, pp. 1525–1534. doi: 10.1001/jama.2021.3331.
14. Bellan M., Soddru D., Balbo P.E. (2021) Respiratory and psychophysical sequelae among patients with COVID-19 four months after hospital discharge. *JAMA Netw. Open*, vol. 4, e2036142.
15. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M. (2021) Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern. Med.*, vol. 174, pp. 576–578.
16. Saeed S., Tadic M., Larsen T.H. (2021) Coronavirus disease 2019 and cardiovascular complications; focused clinical review. *J. Hypertens.*, vol. 39, no 7, pp. 1282–1292. doi: 10.1097/HJH.0000000000002819.
17. Scordo K.A., Richmond M.M., Munro N. (2021) Post-COVID-19 syndrome: Theoretical basis, identification, and management. *AACN Adv. Crit. Care*, e1–e8.
18. Soloveva N.V., Makarova E.V., Kichuk I.V. (2021) Coronavirus syndrome: COVID-19 psychotrauma. *Eur. J. Transl. Myol.*, vol. 30, p. 9302.
19. Raahimi M.M., Kane A., Moore C.E. (2021) Late onset of Guillain-Barre syndrome following SARS-CoV-2 infection: Part of long COVID-19 syndrome? *BMJ Case Rep*, vol. 14, e240178.
20. Emamikhah M., Babadi M., Mehrabani M. (2021) Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: Case series and review of literature. *J. Neurovirol.*, vol. 27, pp. 26–34.
21. Scoppettuolo P., Borrelli S., Naeije G. (2020) Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. *Brain Behav. Immun. Health*, vol. 5, 100094.
22. Shahali H., Ghasemi A., Farahani R.H. (2021) Acute transverse myelitis after SARS-CoV-2 infection: A rare complicated case of rapid onset paraplegia. *J. Neurovirol.*, vol. 27, no 2, p. 3. doi: 10.1007/s13365-021-00957-1.
23. Leta V., Rodríguez-Violante M., Abundes A. (2021) Parkinson's disease and post-COVID-19 syndrome: The Parkinson's long-COVID spectrum. *Mov. Disord.*, vol. 36, no 6, pp. 1287–1289. doi: 10.1002/mds.28622.
24. Dennis A., Wamil M., Alberts J. (2021) Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: A prospective, community-based study. *BMJ Open*, vol. 11, no 3, e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
25. Stratton C.W., Tang Y.W., Lu H. (2021) Pathogenesis-directed therapy of 2019 novel coronavirus disease. *J. Med. Virol.*, vol. 93, pp. 1320–1342.
26. Ortelli P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L. (2021) Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J. Neurol. Sci.*, vol. 420, pp. 117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.
27. Koumpa F.S., Forde C.T., Manjaly J.G. (2020) Sudden irreversible hearing loss post COVID-19. *BMJ Case Rep.*, vol. 13, e238419. doi: 10.1136/bcr-2020-238419.
28. Hotchkiss R.S., Monneret G., Payen D. (2013) Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol*, vol. 13, pp. 862–874.
29. Bone R.C. (1996) Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med*, vol. 24, pp. 1125–1128.
30. Sugimoto M.A., Sousa L.P., Pinho V. (2016) Resolution of inflammation: what controls its onset? *Front Immunol*, vol. 7, p. 160.
31. 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>.
32. Channappanavar R. (2017) Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. *Semin Immunopathol.*, vol. 39, pp. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
33. Tveit K. (2020) Cytokine storms in COVID-19 cases. *Tidsskr Nor Lægeforen.*, vol. 23, p. 140. doi: 10.4045/tidsskr.20.0239.
34. Diao B., Wang Ch., Tan Y. (2019) Reduction and functional exhaustion of t cells in patients with coronavirus disease 2019 (covid-19). *Medrxiv.*, vol. 11, p. 827. doi: 10.3389/fimmu.2020.00827.
35. Huang C., Wang Y., Li X. (2020) Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*, vol. 395, no 10223, pp. 497–506. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
36. Biradar V., Moran J.L. (2011) SIRS, Sepsis and Multiorgan Failure. *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists [Internet]*. Adelaide (AU): University of Adelaide Press 17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK534275/>.
37. Hamers L., Kox M., Pickkers P. (2015) Sepsis-induced immunoparalysis: mechanisms, markers, and treatment options. *Minerva Anesthesiol*, vol. 81, no 4, pp. 426–439.

38. Walton A.H., Muenzer J.T., Rasche D., Boomer J.S., Sato B., Brownstein B.H., Pachot A., Brooks T.L., Deych E., Shannon W.D., Green J.M., Storch G.A., Hotchkiss R.S. (2014) Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*, vol. 9, no 2, p. 98819.
39. 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-recover>.
40. Available at: <https://www.reuters.com/article/us-health-coronavirus-southkorea/south-korea-reports-more-recovered-coronavirus-patients-testing-positive-again-idUSKCN21V0JQ>.
41. Kaijin X., Hongliu C., Yihong S. (2020) Management of corona virus disease-19 (COVID-19): the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*, no 49 (1).
42. Le Balch P., Pinceaux K., Pronier Ch. (2020) Herpes simplex virus and cytomegalovirus reactivations among severe COVID-19 patients. *Critical Care*, vol. 24, no 1, p. 530. doi: 10.1186/s13054-020-03252-3.
43. Yang M. *Cell Pyroptosis, a potential pathogenic mechanism of 2019-nCoV infection*. Available at: <https://ssrn.com/abstract=3527420> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3527420>.
44. Acharya D., Liu G.Q., Gack M.U. (2020) Dysregulation of type I interferon responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*, vol. 20, no 7, pp. 397–398.
45. Zheng M., Gao Y., Wang G. (2020) Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol*, vol. 17, no 5, pp. 533–535.
46. Oberfeld B., Achanta A., Carpenter K. (2020) SnapShot: COVID-19. *Cell*, vol. 181, no 4, pp. 954–954.
47. Sanchez-Cerrillo I., Landete P., Aldave B. (2020) Differential redistribution of activated monocyte and dendritic cell subsets to the lung associates with severity of COVID-19. *medRxiv*, 20100925. doi: 10.1101/2020.05.13.20100925.
48. Odak I., Barros-Martins J., Bošnjak B. (2020) Reappearance of effector T cells is associated with recovery from COVID-19. *EBioMedicine*, vol. 57: 102885. doi:10.1016/j.ebiom.2020.102885.
49. Banachereau J., Steinman R.M. (1998) Dendritic cells and the control of immunity. *Nature*, vol. 392, no 6673, pp. 245–252.
50. Qin C., Zhou L., Hu Z. (2020) Dysregulation of immune response in patients with Coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China. *Clin Infect Dis*, vol. 71, pp. 762–768.
51. Huang Y., Chen Z., Wang Y. (2020) Clinical characteristics of 17 patients with COVID-19 and systemic autoimmune diseases: a retrospective study. *Ann Rheum Dis*, vol. 79, no 9, pp. 1163–1169.
52. Afrin L.B., Weinstock L.B., Molderings G.J. (2020) Covid-19 hyperinflammation and post-Covid-19 illness may be rooted in mast cell activation syndrome. *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 100, pp. 327–332. doi:10.1016/j.ijid.2020.09.016.
53. Theoharides T.C. (2021) Potential association of mast cells with coronavirus disease 2019. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, vol. 126, pp. 217–218. doi:10.1016/j.anai.2020.11.003.
54. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P. (2021) Autonomic dysfunction in 'long COVID': Rationale, physiology and management strategies. *Clin. Med*, vol. 21, pp. 63–67.
55. Boumaza A., Gay L., Mezouar S. (2021) Monocytes and macrophages, targets of SARS-CoV-2: The clue for Covid-19 immunoparalysis. *J. Infect. Dis.*, doi: 10.1093/infdis/jiab044.
56. Tale S., Ghosh S., Meitei S.P. (2020) Post-COVID-19 pneumonia pulmonary fibrosis. *QJM*, vol. 113, pp. 837–838.
57. Isakov D.V., Isakov V.A., Alekseeva E.A. (2018) Immunomodulatory v terapii i profilaktike respiratornyh i herpesvirusnyh infektsiy [Immunomodulators in the treatment and prevention of respiratory and herpes virus infections]. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya*, vol. 27, no 5, pp. 76–84.
58. Looker K., Magaret A., May M. (2015) Global and regional estimates of prevalent and incident Herpes simplex virus type 1 infections in 2012. *PLoS One*, vol. 10, no 10: e0140765.
59. Masihi K.N. (2000) Immunomodulatory agents for prophylaxis and therapy of infections. *Int J Antimicrob Agents*, vol. 14, no 3, pp. 181–191.
60. Isakov V.A., Afanaseva O.I., Isakov D.V. (2016) Klinicheskie osobennosti i perspektivy terapii respiratornyh infektsiy u detey [Clinical features and prospects for the treatment of respiratory infections in children]. *Pediatrics. Prilozhenie k zhurnalu Consilium Medicum*, vol. 2, pp. 46–51.
61. Eliseeva M.Yu., Myinbaev O.A. (2011) Rol vspomogatel'noy terapii immunoterapii v reshenii problem VPC-h-assotsirovannyh patologicheskikh porazheniy kozhi i slizistyykh obolochek [The role of adjuvant immunotherapy in solving the problems of HPV-associated pathological lesions of the skin and mucous membranes]. *Akusherstvo i ginekologiya*, vol. 4, pp. 104–111.
62. (2020) British Society for Immunology. Available at: https://www.immunology.org/sites/default/files/BSI_Briefing_Note_August_2020_FINAL.pdf (accessed 30 June 2021).
63. Lucas C., Wong P., Klein J. (2020) Longitudinal analyses reveal immunological misfiring in severe COVID-19. *Nature*, doi: 10.1038/s41586-020-2588-y.
64. 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>.

Подана/Submitted: 28.09.2021

Принята/Accepted: 10.10.2021

Контакты/Contacts: yankoviuda@yandex.ru; mila196205@mail.ru