

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Н.С. Асфандиярова, Е.В. Филиппов, О.В. Дашкевич, А.Г. Якубовская, К.А. Мосейчук, Н.С. Журавлева, С.А. Куликов, Е.Н. Федяева

ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России; Россия, 390026 Рязань, ул. Высоковольная, 9

Контакты: Наилия Сайфуллаевна Асфандиярова n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Цель исследования – изучение факторов риска развития постковидного синдрома (ПКС).

Материалы и методы. Врачами различных специальностей обследованы 210 больных, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19) (47 мужчин, 163 женщины в возрасте 18–85 лет). Больные были разделены на группы в зависимости от наличия ПКС, а также тяжести течения заболевания.

Результаты. Факторами риска развития ПКС является среднетяжелое и тяжелое течение патологического процесса в остром периоде COVID-19 ($p < 0,001$). У женщин ПКС развивается чаще (30/135 vs 17/28, $p < 0,001$), также факторами риска являются возраст старше 50 лет ($p < 0,05$), наличие полиморбидной патологии ($p < 0,01$), использование глюкокортикоидных гормонов в острый период (76/165 vs 4/45, $p < 0,001$).

При легком течении COVID-19 ни возраст, ни наличие полиморбидной патологии не увеличивали риск развития ПКС ($p > 0,05$), однако имела значение дисфункция клеточного иммунитета (пролиферативная активность лимфоцитов в ответ на митоген: $50,6 \pm 10,4$ % vs $54,0 \pm 5,1$ %, $p < 0,05$). При тяжелом течении COVID-19 гендерные различия и дисфункция системы клеточного иммунитета не являются определяющими факторами риска развития ПКС ($p > 0,05$), однако возраст ($56,7 \pm 13,1$ год vs $42,1 \pm 15,4$ года, $p < 0,01$) и ассоциированная с ним соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания), помимо использования глюкокортикоидных (ГК) гормонов в острый период, (64/89 vs 3/9, $p < 0,05$) стали важными факторами риска развития ПКС.

Заключение. Факторами риска развития ПКС определены среднетяжелое и тяжелое течение коронавирусной инфекции в остром периоде болезни, женский пол, возраст старше 50 лет, наличие полиморбидной патологии, использование ГК гормонов в острый период заболевания. При легком течении COVID-19 ни возраст, ни наличие полиморбидной патологии не увеличивали риск развития ПКС, однако имела значение дисфункция клеточного иммунитета. При тяжелом течении COVID-19 гендерные различия и дисфункция системы клеточного иммунитета не являлись определяющими для развития ПКС, однако возраст и ассоциированная с ним соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания), помимо использования ГК гормонов в острый период, были важными факторами риска развития ПКС. Титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 не влиял на риск развития ПКС.

Ключевые слова: острая респираторная вирусная инфекция, коронавирусная инфекция, постковидный синдром, COVID-19, факторы риска, пол, возраст, полиморбидность, глюкокортикоидные гормоны, клеточный иммунитет, реакция бласттрансформации лимфоцитов, антитела к SARS-CoV-2

Для цитирования: Асфандиярова Н.С., Филиппов Е.В., Дашкевич О.В. и др. Факторы риска развития постковидного синдрома. Клиницист 2022;16(4):19–26. DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671

Risk factors for development of the post-COVID syndrome

N.S. Asfandiyarova, E.V. Philippov, O.V. Dashkevich, A.G. Yakubovskaia, K.A. Moseichuk, N.S. Zhuravleva, S.A. Kulikov, E.N. Fedyayeva

I.P. Pavlov Ryazan State Medical University, Ministry of Health of Russia; 9, Vysokovoltynaya St., Ryazan 390026, Russia

Contacts: Naila Sayfullayevna Asfandiyarova n.asfandiyarova2010@yandex.ru

Aim: to study risk factors of development of the post-COVID syndrome (PCS).

Material and methods. 210 patients with a history of new coronavirus infection (COVID-19) (47 men, 163 women aged 18–85 years) were examined by doctors of various specialties. Patients were divided into several groups depending on the presence of PCS, as well as the severity of the disease.

Results. The risk factors of the PCS development are moderate and severe course of the pathological process in acute period of COVID-19 disease ($p < 0.001$). In women, PCS is seen more often than in men (30/135 vs. 17/28, $p < 0/001$), other risk factors are age over 50 years ($p < 0.05$), polymorbidity ($p < 0.01$), treatment with glucocorticoids in acute disease period (76/165 vs. 4/45, $p < 0.001$). In cases of mild COVID-19 course, neither age nor polymorbidity increased the risk of PCS development ($p > 0.05$), however a dysfunction of cellular immunity was significant, specifically the proliferative activity of lymphocytes in response to mitogen: $50.6 \pm 10.4\%$ vs. $54.0 \pm 5.1\%$, $p < 0.05$). In cases of severe COVID-19 course, the gender differences and dysfunction of the cellular immune system are not the determinants for the PCS development ($p > 0.05$), however the age (56.7 ± 13.1 years vs. 42.1 ± 15.4 years, $p < 0.01$) its linkage to somatic pathology (a cardiovascular disease) besides glucocorticoids threatment (64/89 vs. 3/9, $p < 0.05$) are important risk factors for PCS.

Conclusions. The main risk factor for PCS development is the moderate and severe course of the pathological process in the acute period of COVID-19 infection, female gender, age over 50 years, polymorbidity, treatment with glucocorticoids in the disease acute period. In case of mild COVID-19 course, neither age nor the polymorbidity increased the risk of PCS development, but the dysfunction of cellular immunity is significant. In case of severe COVID-19, the gender differences and dysfunction of the cellular immune system are not the determinants for the PCS development, however age, concomitant somatic pathology (a cardiovascular disease) and glucocorticoids treatment in acute period are important risk factors for the PCS development. The titer of protective IgG class antibodies to SARS-CoV-2 is not linked to risk of the PCS development.

Keywords: acute respiratory viral infection, coronavirus infection, post-covid syndrome, COVID-19, risk factors, gender, age, polymorbidity, glucocorticoid hormones, cellular immunity, lymphocyte blast transformation reaction, antibodies to SARS-CoV-2

For citation: Asfandiyarova N.S., Philippov E.V., Dashkevich O.V. et al. Risk factors for development of the post-COVID syndrome. Klinitsist = The Clinician 2022;16(4):19–26. (In Russ.) DOI: 10.17650/1818-8338-2022-16-4-K671

Введение

За 3 года, прошедшие с начала пандемии, индуцированной новой коронавирусной инфекцией (Coronavirus diseases-19, COVID-19) и создавшей большие проблемы не только для медицины, но и для политики, экономики, достигнуты значительные успехи: расшифрован механизм действия коронавируса (Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2, SARS-CoV-2 – новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2) на организм человека, изучены особенности течения при коморбидной патологии, разработаны схемы лечения, системы здоровьесбережения, созданы эффективные вакцины для профилактики COVID-19 [1–3]. Вместе с тем остается ряд неясных вопросов, среди которых важное место занимает проблема постковидного синдрома (ПКС), развивающегося после острого заболевания и значительно снижающего качество жизни. До конца не установлены факторы риска развития ПКС и патогенез, не разработан алгоритм ведения пациентов в острый период заболевания с целью профилактики его развития. Остаются неясными причины появления ПКС не только после тяжелых случаев заболевания, но и после легкого и даже бессимптомного течения COVID-19. В немногочисленных исследованиях указываются возможные факторы риска развития ПКС, такие как пол, возраст, полиморбидная патология [4–9]. Вместе с тем встречаются исследования, где авторы не обнаруживают каких-либо факторов, предопределяющих возможность развития ПКС [10], или исключают значимость полиморбидной патологии [11].

Открытым остается и вопрос о роли системы иммунитета как в развитии коронавирусной инфекции, так и ее последствий [12–15]. Не исключено, что дисфункция системы иммунитета может быть как признаком ПКС, так и фактором, определяющим его развитие.

Отсутствие единства точек зрения относительно факторов, позволяющих предположить возможность развития синдрома, не дает полного представления о риске развития ПКС. Это и определило основную цель исследования: изучение факторов риска развития ПКС.

Материалы и методы

В ретроспективное когортное исследование были включены 210 больных, перенесших COVID-19 в период с марта 2020 г. по май 2022 г. (из них 47 мужчин, 163 женщины в возрасте 18–85 лет). Диагноз заболевания подтвержден обнаружением РНК SARS-CoV-2 методом полимеразной цепной реакции или антител класса IgM к нему в острый период заболевания или антител класса IgG в период реконвалесценции методом иммуноферментного анализа (при отсутствии в анамнезе вакцинации от COVID-19).

По предложению ВОЗ, ПКС определяется как симптомокомплекс, развившийся во время или после заболевания, вызванного новой коронавирусной инфекцией, продолжающийся более 12 нед и не являющийся следствием альтернативного диагноза [16]. В связи с этим в протокол исследования включены лица, перенесшие острую коронавирусную инфекцию и обследованные через 3–12 мес после острого периода

заболевания. Все исследуемые прошли анкетирование и при наличии каких-либо жалоб обследованы у врачей различных специальностей (кардиолога, пульмонолога, гастроэнтеролога, эндокринолога и др.). ПКС выявлен у 165 из 210 обследованных. Информация о вновь выявленной и коморбидной патологии (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания бронхолегочного аппарата, желудочно-кишечного тракта, почек, опорно-двигательного аппарата, сахарного диабета, злокачественных новообразований и др.) получена из амбулаторных карт пациентов. Диагноз заболеваний в этих случаях устанавливался согласно критериям национальных клинических рекомендаций соответствующими клиничко-лабораторными и инструментальными методами исследования [17–27]. Информация о тяжести течения заболевания в острый период коронавирусной инфекции получена из выписок из историй болезни.

Вопросы анкеты включали следующие пункты: пол, возраст, срок, прошедший после коронавирусной инфекции, диагноз в острый период заболевания, метод подтверждения коронавирусной инфекции в острый период заболевания, проведенное лечение (противовирусные препараты, антибиотики, глюкокортикоидные гормоны (ГК), антикоагулянты и др.), наличие полиморбидной патологии (2 и более заболеваний у пациента), жалобы пациентов, продолжающиеся до 3 и более месяцев после заболевания (общая слабость, когнитивные нарушения, головная боль, бессонница, одышка, кашель, боль в грудной клетке, повышение температуры тела (в отсутствии инфекционных осложнений), сердцебиение, повышение артериального давления, боль в области сердца, миалгия, артралгия, потеря аппетита, алоpecia, аносмия/дисгевзия и др.).

Лица, включенные в исследование, разделены на 2 группы: с наличием ПКС и без него (165 и 45 больных соответственно). Кроме того, по степени тяжести течения COVID-19 в острый период пациенты разделены на 2 группы:

- с легким течением заболевания, проходящим в форме острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), при этом большинство пациентов (112 человек, 76 из них с ПКС) не было госпитализировано,
- среднетяжелым и тяжелым течением заболевания в форме пневмонии, ассоциированной с SARS-CoV-2, с 25–80 % поражением легких (по результатам компьютерной томографии); большинство пациентов (98 больных, 89 из них с ПКС) были госпитализированы.

Изучены клеточный иммунитет и титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2. Исследование проводилось через 3–12 мес после острого периода коронавирусной инфекции.

Состояние клеточного иммунитета оценивали с помощью реакции бласттрансформации лимфоци-

тов (РБТЛ) периферической крови (морфологический метод оценки реакции). С этой целью кровь (10 мл) смешивали с гепарином, затем помещали на 60 мин в термостат при температуре 37 °C для осаждения эритроцитов. После инкубации в термостате надосадочный слой плазмы, обогащенный лейкоцитами, отсасывали в отдельную стерильную пробирку и определяли число лейкоцитов в 1 мл. Затем взвесь лейкоцитов разводили питательной средой Игла (содержащей антибиотик) таким образом, чтобы в 1 мл находился 1 млн клеток, и разливали во флаконы по 2 мл, добавляя неспецифический митоген фитогемагглютинин, вызывающий пролиферацию лимфоцитов. В контрольную культуру добавляли физиологический раствор. Пробирки помещали в термостат на 3 сут, затем переливали содержимое флаконов в пробирки, центрифугировали, надосадочную жидкость декантировали и из осадка готовили мазки. После фиксации в метаноле и окраски по Гимза–Романовскому вели подсчет бластных и переходных клеток. Снижение их числа свидетельствует о дисфункции клеточного иммунитета.

Антитела классов IgM и IgG к SARS-CoV-2 определяли методом иммуноферментного анализа.

Статистическая обработка результатов (структурный и корреляционный анализы, t-тест) проводилась с использованием пакета программ Statistica 8.0. Различия в группах считались достоверными при уровне значимости менее 5 % ($p < 0,05$). Результаты исследования представлены в виде их средних значений \pm среднееквадратичное отклонение.

Результаты

Подсчет индекса полиморбидности по Л.Б. Лазебнику (количество заболеваний на 1 пациента) не выявил различий в группе пациентов, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции с ПКС и без него (1,1 vs 0,9). В группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в форме пневмонии, преобладание полиморбидной патологии отмечалось в группе ПКС (1,7 vs 1,1), при этом статистически значимое различие ($p < 0,05$) касалось лишь сердечно-сосудистых заболеваний.

Результаты проведенного исследования (см. таблицу) свидетельствуют о высоком риске развития ПКС у пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением патологического процесса в остром периоде коронавирусной инфекции ($p < 0,001$). Однако и при легком течении COVID-19 в форме ОРВИ риск развития ПКС составляет 68 % и чаще проявляется у пациентов, которые уже в первые 3 мес после перенесенного острого заболевания предъявляют от 3 и более жалоб ($p < 0,05$). Наиболее частыми жалобами больных были общая слабость, снижение памяти, «туман в голове», аносмия/дисгевзия, после пневмонии добавлялись одышка, кашель, тахикардия.

Определенные проблемы в настоящее время вызваны отсутствием градации степени тяжести ПКС:

Факторы риска развития постковидного синдрома после перенесенной коронавирусной инфекции

Risk factors for the development of the post-COVID syndrome after a coronavirus infection

Факторы риска Risk factors	Пациенты, перенесшие COVID-19 в легкой форме Patients with mild COVID-19		Пациенты, перенесшие COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме Patients with moderate or severe COVID-19	
	ПКС ⁺ , n = 76 PCS ⁺ , n = 76	ПКС ⁻ , n = 36 PCS ⁻ , n = 36	ПКС ⁺ , n = 89 PCS ⁺ , n = 89	ПКС ⁻ , n = 9 PCS ⁻ , n = 9
Возраст, лет Age, years	46,4 ± 14,0	43,6 ± 14,8	56,7 ± 13,1	42,1 ± 15,4**
Старше 50 лет, % Over 50 years old %	26,3	22,2	59,6	22,2*
Соотношение мужчин и женщин, м : ж, (% женщин). Men to women ratio, m : w (% of women)	13 : 63 (82,9)	15 : 21** (58,3)**	17 : 72 (80,9)	2 : 7 (77,8)
Полиморбидная патология, % Polymorbid pathology, %	78,9	69,4	84,3	22,2***
Использование ГК в остром периоде, % The use of GC in the acute period, %	15,8	2,8*	71,9	33,3*
РБТЛ на ФГА, % LBTT for PHA, %	50,6 ± 10,4	54,0 ± 5,1*	51,5 ± 9,0	47,0 ± 12,0
Титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 выше 350 BAU, % SARS-CoV-2 IgG antibody titer above 350 BAU, %	48	57	76	80
Титр антител класса IgG к SARS-CoV-2 ниже 100 BAU, % SARS-CoV-2 IgG antibodies titer below 100 BAU, %	22	21	13	20

* $p < 0,05$ при сравнении с пациентами с постковидным синдромом, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.**Сокращения:** BAU (binding antibodies unit) – единица связывающих антител, ГК – глюкокортикостероиды, ПКС – постковидный синдром, РБТЛ – реакция бласттрансформации лимфоцитов, ФГА – фитогемагглютинин.* $p < 0,05$ when compared with patients with the post-COVID syndrome, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$.**Abbreviations:** BAU – binding antibodies unit, GC – glucocorticosteroid hormones, LBTT – lymphocyte blast transformation test, PCS – post-COVID syndrome, PHA – phytohemagglutinin

в частности, аносмия/дисгевзия безусловно снижают качество жизни, однако одышка, тахикардия не только влияют на качество жизни, но и могут представлять угрозу жизни. В связи с этим мы подсчитали количество жалоб и определили их влияние на риск развития ПКС. Также факторами, повышающими риск развития ПКС, в группе в целом являлись: женский пол ($p < 0,001$), возраст старше 50 лет, наличие полиморбидной патологии ($p < 0,01$), использование ГК гормонов в острый период.

Обсуждение

Немногочисленные исследования по изучению факторов риска развития ПКС обычно выполнялись с использованием различных опросников и проводились по телефону или онлайн, что позволяло включать в проекты большое число пациентов. Критерием отбора пациентов как правило являлась перенесенная и подтвержденная лабораторными методами новая коронавирусная инфекция за определенный срок (например, с апреля 2020 г. по декабрь 2021 г.).

Практически все исследователи отмечают, что факторами, повышающими риск развития ПКС, выступают немолодой возраст, женский пол, тяжелое течение заболевания в острый период, полиморбидная патология [6–8]. Однако Н. Сгоок и соавт. исключают значение возраста и сердечно-сосудистых заболеваний как факторов риска ПКС, полагая, что синдром чаще развивается у пациентов младше 50 лет [11].

По результатам различных исследований, частота выявления ПКС варьирует весьма значительно (от 10 до 91 %), что, возможно, связано с качеством обследования пациентов [4, 5, 7, 11, 28–30]. В настоящем исследовании, помимо анкетирования, больные, перенесшие новую коронавирусную инфекцию и предъявляющие жалобы, прошли полное клинико-лабораторное и инструментальное обследование согласно протоколу предполагаемой патологии. Высокий процент выявления ПКС зафиксирован рядом исследователей, при этом большинство из них сообщают о снижении работоспособности и качества жизни, а также о когнитивной дисфункции.

Результаты проведенного нами анализа результатов по изучению факторов риска развития ПКС у больных, перенесших коронавирусную инфекцию в зависимости от степени тяжести процесса в острый период, свидетельствуют об отсутствии различий в возрасте у больных с легким течением COVID-19, однако отмечается явное преобладание среди них женщин с ПКС. С одной стороны, это может свидетельствовать о гендерном различии, но, с другой стороны, может быть обусловлено и более внимательным отношением женщин к своему здоровью.

Наличие полиморбидной патологии в группе пациентов, перенесших легкую форму новой коронавирусной инфекции, не увеличивает риск развития ПКС, что, видимо, связано с легким течением COVID-19, которое не способствует декомпенсации сопутствующего патологического процесса (сердечно-сосудистые заболевания, заболевания органов желудочно-кишечного тракта, сахарный диабет и др.) и связано с менее агрессивным лечением.

Безусловным достижением в лечении тяжелых (критических) форм коронавирусной инфекции стало использование ГК гормонов (дексаметазона), что спасло множество жизней и явилось основанием для рекомендации ВОЗ об использовании ГК при лечении тяжелых форм заболевания в острый период; хотя есть и альтернативная точка зрения, не поддерживающая использование ГК при COVID-19 [31–34]. Однако необоснованные попытки применять ГК при легком течении болезни, наблюдаемом у части наших пациентов, сопровождались увеличением развития ПКС (чаще встречались слабость, скелетно-мышечные нарушения). Кроме ГК использовались, конечно, и другие препараты.

Среди факторов риска развития ПКС – нарушение клеточного иммунитета, о чем свидетельствует продемонстрированное нами снижение пролиферативной активности лимфоцитов в ответ на фитогемагглютинин.

Титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 не влиял на риск развития ПКС.

Таким образом, факторами риска развития ПКС после легкого течения коронавирусной инфекции в форме ОРВИ стали: женский пол, наличие 3 и более жалоб в течение первых 3 мес после перенесенного заболевания, необоснованное использование ГК в острый период и нарушения клеточного иммунитета. Ни возраст, ни наличие полиморбидной патологии не увеличивали риск развития ПКС.

Результаты исследования факторов риска развития ПКС у пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме (пневмония), свидетельствуют об отсутствии гендерных различий между группами. Вместе с тем пациенты с ПКС были старше и у них чаще встречалась полиморбидная патология. Взаимозависимость возраста, наличия полиморбидной пато-

логии и тяжести течения заболевания в острый период COVID-19 очевидна. С одной стороны, полиморбидность, ассоциированная с возрастом, обуславливает тяжесть течения коронавирусной инфекции, с другой стороны, тяжелое течение, сопровождающееся гипоксией, нарушением коагуляции, поражением внутренних органов, депрессией, способствует декомпенсации полиморбидной патологии и усугубляет состояние пациента, увеличивая риск развития ПКС. Сердечно-сосудистые заболевания являются наиболее частыми факторами риска для развития ПКС. Использование ГК в лечении пациентов с пневмонией также увеличивает риск развития ПКС, однако их назначение обосновано, так как они снижают смертность больных тяжелой пневмонией [32]. Увеличение частоты развития ПКС у пациентов, получавших в острый период ГК, может быть связано со снижением клиренса вируса [35], что провоцирует прогрессирование патологического процесса. Не исключено, что дополнительным фактором может быть тяжелое течение заболевания, что и обусловило назначение ГК этим пациентам. Генно-инженерные биологические препараты назначались единичным больным с тяжелым течением коронавирусной инфекции, поэтому не изучались в плане выявления факторов риска ПКС.

Состояние системы иммунитета, наряду с вирулентностью и количеством коронавируса, попавшего в организм, является определяющим и влияет как на риск развития заболевания, тяжесть течения в острый период, так и на риск развития последующих событий. По нашим данным, пролиферативная активность лимфоцитов была несколько выше у пациентов с ПКС. Это может быть связано с противовоспалительным эффектом ГК [36], возможным снижением гипоксии, позитивно сказывающемся на состоянии всех органов и систем, включая и систему иммунитета. Однако различие было статистически незначимым, что может быть обусловлено небольшим числом пациентов без ПКС.

Некоторые исследователи полагают, что факторами риска развития ПКС могут быть появление аутоиммунных реакций, активация вируса Эпштейна–Барр, дисфункция иммунитета [8, 15, 37–40], при этом данные о состоянии системы иммунитета противоречивы, тем более что указывается не факт наличия ПКС, а только сроки обследования. Предполагается нарушение регуляции системы иммунитета. Эти предположения требуют дальнейших исследований.

В нашей работе зафиксированы случаи развития аутоиммунного гепатита, активации герпетической инфекции у некоторых пациентов, подтвержденные выявлением аутоантител (при гепатите) и антител к семейству вирусов *Herpesviridae*.

Таким образом, факторами риска развития ПКС после среднетяжелого и тяжелого течения коронавирусной инфекции в форме пневмонии являются возраст и ассоциированная с ним соматическая

патология (сердечно-сосудистые заболевания), а также использование ГК гормонов в острый период инфекции. Гендерные различия и дисфункция системы клеточного иммунитета не являются определяющими для развития ПКС после пневмонии.

Заключение

ПКС, развивающийся у части пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, значительно снижает качество жизни. Изучение факторов риска развития ПКС позволило установить, что женский пол, более старший возраст, полиморбидная патология, использование ГК гормонов в острый период заболевания, следует отнести к факторам риска его развития. ПКС может развиваться как при тяжелом, так и при легком течении заболевания, при этом он чаще встречается у пациентов, предъявляющих многочисленные

жалобы непосредственно после острого периода заболевания (до 3 мес после острого периода COVID-19).

Факторы риска развития ПКС после легкого течения коронавирусной инфекции в форме ОРВИ несколько отличаются от прогностических факторов после тяжелого течения заболевания в форме пневмонии. И если в случае легкого течения о риске развития ПКС свидетельствуют женский пол, необоснованное использование ГК гормонов в острый период и дисфункция клеточного иммунитета, то факторами риска развития ПКС после среднетяжелого и тяжелого течения коронавирусной инфекции являются старший возраст и ассоциированная с ним соматическая патология (сердечно-сосудистые заболевания), а также использование ГК гормонов в острый период заболевания. Титр защитных антител класса IgG к SARS-CoV-2 не влияет на риск развития ПКС.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Добин В.Л., Горбунов А.В., Муратов Е.Н. Клиническое наблюдение необычного течения коронавирусной инфекции у больного с хроническим диссеминированным туберкулезом легких и ВИЧ. Российский медико-биологический вестник. им. акад. И.П. Павлова. 2021;29(4):539–43. Dobin V.L., Gorbunov A.V., Muratov E.N. Clinical case of an unusual course of coronavirus infection in patient with chronic disseminated pulmonary tuberculosis and human immunodeficiency virus infection. Rossijskij mediko-biologicheskij vestnik im. akad. I.P. Pavlova = Of the of Acad. I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald 2021;29(4):539–43. (In Russ.) DOI: 10.17816/PAVLOVJ65124
- Любавин А.В., Котляров С.Н. Особенности течения острого коронарного синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Наука молодых (Eruditio Juvenium) 2022;10(1):101–12. Доступно по: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art612_473749.pdf Lyubavin A.V., Kotlyarov S.N. Peculiarities of the Course of Acute Coronary Syndrome in Patients with New Coronavirus Infection. Nauka molodyh = Science of the young (Eruditio Juvenium) 2022;10(1):101–12. (In Russ.) Available at: http://naukamolod.rzgm.ru/uploads/art/art612_473749.pdf
- Яковлева Н.В., Яковлев В.В. Психологические особенности здоровьесберегающей деятельности личности в эпоху новой коронавирусной инфекции. Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие 2022;10(2):145–55. DOI: 10.23888/humJ2022102145-155 Yakovleva N.V., Yakovlev V.V. Psychological features of healthsaving activities of the individual in the era of a new coronavirus infection. Lichnost' v menayushchemsya mire: zdorov'e, adaptaciya, razvitie = Personality in a changing world: health, adaptation, development 2022;10(2):145–55. (In Russ.) DOI: 10.23888/humJ2022102145-155
- Almasri M., Alqaisi R., Al-Shagahin M. et al. Risk Factors and Characterization of Post-COVID-19 Syndrome in Jordan. Iproc 2022;8(1):e36563. DOI: 10.2196/36563
- Asadi-Pooya A.A., Akbari A., Emami A. et al. Risk Factors Associated with Long COVID Syndrome: A Retrospective Study. Iran J Med Sci 2021;46(6):428–36. DOI: 10.30476/ijms.2021.92080.2326
- Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T. et al. Attributes and predictors of long COVID. Nat Med 2021;27:626631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
- Pazukhina E., Andreeva M., Spiridonova E. et al. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID). BMC Med 2022;20(1):244. DOI: 10.1186/s12916-022-02448-4
- Vu T., McGill S.C. CADTH Horizon Scan An Overview of Post COVID-19 Condition (Long COVID) Canadian J Health Technol 2021;1(9):1–31. Available at: <https://canjhealthtechnol.ca/index.php/cjht/article/view/eh0096>
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. Infect Dis (Lond) 2021;53(10):737–54. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397
- Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M. et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. J Infect 2021;82(3):378–83. DOI: 10.1016/j.jinf. 2021.01.004
- Crook H., Raza S., Nowell J. et al. Long covid – mechanisms, risk factors, and management BMJ 2021;374:n1648. DOI:10.1136/bmj. n1648
- Iqbal H. The importance of cell-mediated immunity in COVID-19 – An opinion. Med Hypotheses 2020;143:110152. DOI: 10.1016/j.mehy.2020.110152
- Ni L., Cheng M.L., Feng Y. et al. Impaired Cellular Immunity to SARS-CoV-2 in Severe COVID-19 Patients. Front Immunol 2021;12:603563. DOI: 10.3389/fimmu.2021.603563
- Kilpeläinen A., Jimenez-Moyano E., Blanch-Lombarte O. et al. Highly functional Cellular Immunity in SARS-CoV-2 Non-Seroconvertors is associated with immune protection bioRxiv. The preprint server for biology. Available at: <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2021.05.04.438781v1.full>
- Montes N., Domènech È., Guerrero S. et al. Analysis of cell-mediated immunity in people with long COVID. medRxiv 2021;6 Sept. Available at: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.06.09.21258553v1.full>
- A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021/ COVID-19: Clinical care. Available at: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
- Шилов Е.М. Нефрология. Клинические рекомендации / Под ред. Е.М. Шиловой, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. ISBN 978-5-9704-3714-8

- Shilov E.M. Nephrology. Clinical recommendations / Edited by E.M. Shilov, A.V. Smirnov, N.L. Kozlovskaya. Moscow: GEOTAR- Media, 2016. (In Russ.) ISBN 978-5-9704-3714-8
18. Хроническая болезнь почек. Клинические рекомендации 2021 / Ассоциация нефрологов. Доступно по: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf Chronic kidney disease. Clinical Guidelines 2021/ Association of Nephrologists. (In Russ.) Available at: https://rusnephrology.org/wp-content/uploads/2020/12/CKD_final.pdf
19. Хроническая сердечная недостаточность. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4083. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083 Chronic heart failure. Clinical Guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4083. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-4083
20. Кобалава Ж.Д., Конради А.О., Недогода С.В. и др. Артериальная гипертензия у взрослых. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(3):3786. DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786 Kobalava Z.D., Konradi A.O., Nedogoda S.V. et al. Arterial hypertension in adults. Clinical guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(3):3786. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2020-3-3786
21. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2020;25(11):4076. DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076 Stable ischemic heart disease. Clinical recommendations 2020 / Russian Society of Cardiology. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2020;25(11):4076. (In Russ.) DOI: 10.15829/29/1560-4071-2020-4076
22. Аракелян М.Г., Бокерия Л.А., Васильева Е.Ю. и др. Фибрилляция и трепетание предсердий. Клинические рекомендации 2020. Российский кардиологический журнал 2021;26(7):4594. DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594 Arakelyan M.G., Bockeria L.A., Vasilieva E.Yu. et al. Fibrillation and atrial flutter. Clinical Guidelines 2020. Rossijskij kardiologicheskij zhurnal = Russian Journal of Cardiology 2021;26(7):4594. (In Russ.) DOI: 10.15829/1560-4071-2021-4594
23. Бронхиальная астма. Клинические рекомендации 2021 / Российское респираторное общество, Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов, Союз педиатров России. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend Bronchial asthma. Clinical Recommendations 2021 / Russian Respiratory Society, Russian Association of Allergologists and Clinical Immunologists, Union of Pediatricians of Russia. (In Russ.) Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/clin_recomend
24. Хроническая обструктивная болезнь легких. Клинические рекомендации 2021 / Российское респираторное общество. Доступно по: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2 Chronic obstructive pulmonary disease. Clinical recommendations 2021 / Russian Respiratory Society. (In Russ.). Available at: https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/603_2
25. Гастрит и дуоденит. Клинические рекомендации 2021 / Российская гастроэнтерологическая ассоциация, Ассоциация «Эндоскопическое общество «РЭндО»». Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708> Gastritis and duodenitis. Clinical guidelines 2021 / Russian Gastroenterological Association, Association "Endoscopic Society "RAndO". (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/708>
26. Синдром раздраженного кишечника. Клинические рекомендации 2021 / Российская гастроэнтерологическая Ассоциация, Ассоциация колопроктологов России. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190> Irritable bowel syndrome. Clinical guidelines 2021 / Russian Gastroenterological Association, Association of Coloproctologists of Russia (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/190>
27. Лекарственные поражения печени у взрослых. Клинические рекомендации 2022 / Российское научное медицинское общество терапевтов, Научное общество гастроэнтерологов России. Доступно по: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/747> Drug-induced liver injury (DILI) in adults. Clinical guidelines 2022 / Russian Scientific Medical Society of Therapists, Scientific Society of Gastroenterologists of Russia. (In Russ.) Available at: <https://cr.minzdrav.gov.ru/recomend/747>
28. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. Eclinical Medicine 2021;38:101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
29. Munblit D., Bobkova P., Spiridonova E. et al. Risk factors for long-term consequences of COVID-19 in hospitalised adults in Moscow using the ISARIC Global follow-up protocol: StopCOVID cohort study. medRxiv 2021;2 Febr. DOI: 10.1101/2021.02.17.21251895
30. Garout M.A., Saleh S.A.K., Adly H.M. et al. Post-COVID-19 syndrome: assessment of short- and long-term post-recovery symptoms in recovered cases in Saudi Arabia. Infection 2022;50(6):1431–9. DOI:10.1007/s15010-022-01788-w
31. Lu S., Zhou Q., Huang L. et al. Effectiveness and safety of glucocorticoids to treat COVID-19: a rapid review and meta-analysis. Ann Transl Med 2020;8(10):627. DOI: 10.21037/atm-20-3307.
32. The WHO Rapid Evidence Appraisal for COVID-19 Therapies (REACT) Working Group. Association Between Administration of Systemic Corticosteroids and Mortality Among Critically Ill Patients With COVID-19: A Meta-analysis. JAMA 2020;324(13):1330–41. DOI: 10.1001/jama.2020.17023
33. Ефремов Д.О., Белобородов В.Б. Роль и место патогенетической терапии глюкокортикостероидными гормонами в лечении пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19). Терапевтический архив 2021;93(11):1395–400. DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184 Efremov D.O., Beloborodov V.B. The role and place of pathogenetic therapy with glucocorticosteroid hormones in the treatment of patients with novel coronavirus infection (COVID-19). Terapevticheskii Arkhiv = Therapeutic Archive 2021;93(11):1395–400. (In Russ.) DOI: 10.26442/00403660.2021.11.201184
34. Li J., Liao X., Zhou Y., et al. Association between glucocorticoids treatment and viral clearance delay in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. BMC Infect Dis 2021;21(1):1063. DOI:10.1186/s12879-021-06548-z
35. Глазанова Т.В., Шилова Е.Р. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Журнал инфектологии 2022;14(4):26–37. DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37 Glazanova T.V., Shilova E.R. Immune system disturbances after a new coronavirus infection COVID-19. Zhurnal infektologii = Journal Infectology. 2022;14(4):26–37. (In Russ.)). DOI:10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37
36. Борисова Е. О. Клиническая фармакология парентеральных форм глюкокортикостероидов. Лечебное дело 2007(3):17–23. Borisova E. O. Clinical pharmacology of parenteral forms of glucocorticosteroids. Lechebnoe delo = Medical Business 2007(3):17–23.
37. Malkova A., Kudryavtsev I., Starshinova A. et al. Post COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic/mild form. Pathogens 2021;10(11):1408. DOI:10.3390/pathogens10111408
38. Shuwa H.A., Shaw T.N., Knight S.B. et al. Alterations in T and B cell function persist in convalescent COVID-19 patients. Clin. Translational Report 2021;2(6):720–35. DOI:10.1016/j.medj.2021.03.013
39. Maamari K.A., Busaidi I.A., Kindi M.A. et al. Short and long-term immune changes in different severity groups of COVID-19 disease. Int J Inf Dis 2022;122:776–84. DOI:10.1016/j.ijid.2022.07.026
40. Haunhorst S., Bloch W., Javelle F. et al. A scoping review of regulatory T cell dynamics in convalescent COVID-19 patients – implications for Long COVID? medRxiv; 2022;4 Oct. DOI:10.1101/2022.10.04.22280642

Вклад авторов:

Н.С. Асфандиярова: разработка проекта, сбор материала (анкетирование пациентов, исследование клеточного иммунитета), написание статьи;

Е.В. Филиппов: написание статьи;

О.В. Дашкевич: сбор материала (обследование пациентов);

А.Г. Якубовская: сбор материала (обследование пациентов);

К.А. Мосейчук: сбор материала (обследование пациентов);

Н.С. Журавлева.: сбор материала (обследование пациентов);

С.А. Куликов: сбор материала (обследование пациентов);

Е.Н. Федяева: сбор материала (идентификация антител к коронавирусу)

Authors' contributions:

N.S. Asfandiyarova: project development, collection of the material (patient questionnaire collection, cellular immunity study), writing the article text;

E.V. Philippov: writing article text;

O.V. Dashkevich: collection of the material (clinical examination of patients);

A.G. Yakubovskaya: collection of material (clinical examination of patients);

K.A. Moseychuk: collection of material (clinical examination of patients);

N.S. Zhuravleva: collection of material (clinical examination of patients);

S.A. Kulikov: collection of material (clinical examination of patients);

E.N. Fedyeva: collection of material (identification of antibodies to coronavirus)

ORCID авторов / ORCID of authors

Н.С. Асфандиярова / N.S. Asfandiyarova: <https://orcid.org/0000-0002-2025-8119>

Е.В. Филиппов / E.V. Philippov: <https://orcid.org/0000-0002-7688-7176>

О.В. Дашкевич / O.V. Dashkevich: <https://orcid.org/0000-0002-6383-5078>

А.Г. Якубовская / A.G. Yakubovskaya: <https://orcid.org/0000-0002-6994-1947>

К.А. Мосейчук / K.A. Moseychuk: <https://orcid.org/0000-0002-4444-2439>

Н.С. Журавлева / N.S. Zhuravleva: <https://orcid.org/0000-0002-9478-3629>

С.А. Куликов / S.A. Kulikov: <https://orcid.org/0000-0001-8264-6689>

Е.Н. Федяева / E.N. Fedyeva: <https://orcid.org/0000-0003-1301-3997>

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

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

Финансирование. Тема НИР утверждена 8.04.2021 г. на заседании научно-планового совета ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 8).

Funding. The research topic was approved at the meeting of scientific planning council of I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Ministry of Health of Russia on April 8, 2021 (Protocol No 8).

Протокол исследования одобрен комитетом по биомедицинской этике ФГБОУ ВО «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России (протокол № 9 от 05.04.2021 г.).

The study protocol was approved by the committee on biomedical ethics of I.P. Pavlov Ryazan State Medical University of Health of Russia (Protocol No 9 of April 5, 2021).

Статья поступила: 26.09.2022. Принята в печать: 30.12.2022.

Article submitted: 26.09.2022. Accepted for publication: 30.12.2022.