

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ, ЭТИОПАТОГЕНЕЗ ОРГАННЫХ ПОРАЖЕНИЙ У ДЕТЕЙ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ ЛОКАЛЬНОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА

Лихобабина О.А., Бобровицкая А.И., Махмутов Р.Ф.,
Пошехонова Ю.В., Захарова Л.А.

Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького», РФ, г. Донецк

Резюме. Проведен поиск литературных источников в базах данных по ключевым словам «постковидный синдром» и «COVID-19», «SARS-CoV-2», «post-covid syndrome», «organ lesions», «pathogenesis», «treatment» с выбором типов статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период 2020-2022 гг. Для включения в статью рассматривались исследования, отражавшие современные представления об эпидемиологии, патогенезе, поздних проявлениях и осложнениях перенесенного COVID-19 со стороны органов и систем, направлениях их коррекции.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, дети

POST-COVID SYNDROME, ETIOPATOGENESIS OF ORGANS DEFECTS IN CHILDREN LIVING IN THE CONDITIONS OF LOCAL MILITARY CONFLICT

Likhobabina O.A., Bobrovitskaya A.I., Makhmutov R.F.,
Poshehonova J.V., Zakharova L.A.

State Educational Institution of Higher Professional Education «Donetsk National Medical University named after M. Gorky», RF, Donetsk

Summary. A search of literary sources in databases for the keywords "postcovid syndrome" and «COVID-19», «SARS-CoV-2», «post-covid syndrome», «organ lesions», «pathogenesis», «treatment» with a choice of article types «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review», published for the period 2020-2022. For inclusion in the article, studies were considered that reflected modern ideas about the epidemiology, pathogenesis, late manifestations and complications of COVID-19 from organs and systems, directions of their correction.

Keywords: COVID-19, post-covid syndrome, children

АКТУАЛЬНОСТЬ

Коронавирус SARS-CoV-2, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (COVID-19), привел к беспрецедентному росту заболеваемости и смертности во всем мире [9]. Последствия COVID-19, наблюдаемые в научных изданиях определены как «постострый» COVID-19, развиваются подостро, могут влиять на несколько органов и систем [12]. В литературе рассматривают

как остаточные явления перенесенной инфекции SARS-CoV-2 – утомляемость, одышку, боль в груди, когнитивные нарушения, артралгии, снижение качества жизни [4, 17, 35]. Развитию данных осложнений, вероятно, способствовало повреждение клеток, устойчивый иммунный ответ с выработкой воспалительных цитокинов и прокоагулянтное состояние крови, вызванные инфекцией SARS-CoV-2 [26, 34]. Выжившие после перенесенной

ранее коронавирусной инфекции SARS-CoV-1, вызывавшей эпидемию атипичной пневмонии SARS (2003 г.) и коронавирусной инфекции MERS-CoV, ассоциировавшейся со вспышкой ближневосточного респираторного синдрома (MERS) (2012 г.) имели широкий спектр стойких симптомов, усиливающих беспокойство клинически значимыми последствиями COVID-19 [1, 28].

В научных изданиях появилось новое определение «постострый» COVID-19 (рабочий термин), который включает стойкие и/или отсроченные симптомы или отдаленные осложнения спустя 4 недели от момента появления острых симптомов COVID-19 [11, 36]. В настоящее время имеется две категории болезни: подострый, длительный или продолжающийся симптоматический COVID-19, включающий симптомы и отклонения, присутствующие спустя 4–12 недель после острой фазы COVID-19; хронический или «постковидный синдром», включающий симптомы и аномалии, сохраняющиеся или присутствующие более 12 недель после начала острого COVID-19, не связанный с альтернативными диагнозами [11, 36].

Пандемия COVID-19 имеет клинико-патогенетические и эпидемиологические особенности у детей и подростков. В связи с этим проживающие в условиях локального военного конфликта в Донбассе дети и подростки при диагностике постковидного состояния, особенно требуют оптимизации стратегических подходов, так как возможно развитие вторичных осложнений.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить эпидемиологические, патофизиологические особенности органоспецифических последствий COVID-19 у детей и научно обосновать их коррекцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен поиск литературных источников в базах данных по ключевым словам «постковидный синдром» и «COVID-19», «SARS-CoV-2», «post-covid чувствовали себя хуже, по сравнению с началом усталость, одышка, психологический дистресс, беспокойство, депрессия, нарушение концентрации внимания и сна

syndrome», «organ lesions», «pathogenesis», «treatment» с выбором типов статей «Clinical Trial», «Meta-Analysis», «Review», «Systematic Review», опубликованных за период 2020-2022 гг. Рассматривались исследования любого дизайна, отражавшие современные представления об эпидемиологии, патогенезе, поздних проявлениях и осложнениях перенесенного COVID-19 со стороны органов и систем, направлениях их коррекции.

В исследовании использовались анкетирование, физикальный осмотр, тест 6-ти минутной ходьбы, анализы крови, в отдельных случаях (легочные функциональные пробы, компьютерная томография грудной клетки и ультразвуковое исследование) для оценки сохраняющегося повреждения основного органа-мишени COVID-19 [17]. В проспективное, сплошное, контролируемое, когортное, исследование (через 60 дней после выписки из стационара) вошло 326 детей и подростков (девочек – 170 (52,66%), мальчиков – 156 (47,34%)), проживающих в условиях локального военного конфликта и пандемии COVID-19 инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За исследуемый период потребовалась повторная госпитализация 6,6% пациентов (сообщили о продолжающихся симптомах), 18,1% пожаловались на утяжеление или появлении новых симптомов. Наиболее часто отмечались утомляемость (52,8%), боль в суставах (27,1%), возникла одышка при подъеме по лестнице (22,7%), боль в груди (21,4%), кашель (15,4%), стойкая потеря вкуса и/или обоняния (13,1%), при этом (54,6%) обследованных продолжали испытывать три и более симптомов.

В данном исследовании снижение качества жизни при оценке по визуальной аналоговой шкале отмечалось у 43,9% пациентов. У 21,8% больных, перенесших легкую форму COVID-19 инфекцию в амбулаторных условиях, отмечалось сохранение симптомов в 2/3 случаев, а в 1/3 – отмечали 37,0% пациента, что согласуется с данными литературы [2, 10, 13, 16, 22, 23, 29].

Через 12 месяцев после установления

диагноза COVID-19 у 23,4% пациентов наблюдались сохраняющиеся симптомы. Наиболее часто упоминались утомляемость (20,1%), потеря вкуса или обоняния (16,2%), одышка (11,6%) и головная боль (9,3%). Остаточные проявления после заражения SARS-CoV-2 значительно распространены, в том числе среди детей и подростков (ранее здоровых), наблюдающихся в амбулаторных условиях, что требует продолжения длительного контроля их состояния [30, 37].

Преобладающие патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают прямую вирусную токсичность; повреждение эндотелия и микрососудистого русла; нарушение регуляции иммунной системы и стимуляцию гипервоспалительного состояния; гиперкоагуляцию крови с тромбозом; дезадаптацию ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) [12]. Определенное сходство последствий COVID-19, а также SARS и MERS следует объяснить филогенетическим сходством между патогенными коронавирусами. Перекрытие геномной последовательности SARS-CoV-2 составляет 79% с SARS-CoV-1 и 50% с MERS-CoV [20, 25]. Кроме того, SARSCoV-1 и SARS-CoV-2 имеют общий рецептор клетки-хозяина – АПФ2. Однако SARS-CoV-2 отличается более высоким сродством к АПФ2 по сравнению с SARS-CoV-1, что, вероятно, связано с различиями в рецептор-связывающем домене белка-«шипа», или S (spike)-белка, который опосредует связь с АПФ2. В отличие от других структурных генов только 73% аминокислот в рецептор-связывающем домене белка шипа SARS-CoV-2 имеет сходство с SARS-CoV-1 и обеспечивает SARS-CoV-2 более эффективное расщепление протеазами хозяина и способствует более успешному проникновению в клетки-мишени [32, 38]

Патофизиология «синдрома после интенсивной терапии» (post intensive care syndrome) является многофакторной: это микрососудистая ишемия и повреждение, иммобилизация и метаболические изменения во время критически тяжелого заболевания [22]. Кроме этого, выжившие после COVID-19 могут подвергаться повышенному риску развития

инфекционных заболеваний, вызванных бактериальными, грибковыми или другими патогенами [18].

Тяжесть острого COVID-19, необходимость лечения в отделении интенсивной терапии и потребность в оксигенотерапии или инвазивной искусственной вентиляции легких, значительно связана с наличием (или сохранением) таких симптомов как одышка, утомляемость, мышечная слабость, посттравматическое стрессовое расстройство, со снижением показателя качества жизни, нарушением функции и рентгенологическими аномалиями в легких после COVID-19 [2, 6, 13, 17].

Спектр легочных проявлений среди выживших после COVID-19 охватывает ряд состояний от одышки (с зависимостью от оксигенотерапии или без нее) до затруднений отлучения от аппарата искусственной вентиляции легких и фиброзного поражения легких. По аналогии с выжившими после острого респираторного дистресс синдрома (ОРДС) другой этиологии одышка – наиболее частый стойкий симптом, выходящий за рамки острого COVID-19, встречающийся у 42–66% людей через 60–100 дней наблюдения [4, 7, 10, 13]. Спустя 6 месяцев после COVID-19 средняя дистанция 6-минутной ходьбы была ниже нормального справочного значения примерно в 24,5%, что аналогично показателю у выживших после SARS и MERS [1].

Снижение диффузионной способности легких – это нарушение, которое чаще всего наблюдается у перенесших COVID-19, и напрямую связано с тяжестью острого заболевания, что согласуется с исследованиями у выживших после SARS, MERS 9, гриппа H1N1 и ОРДС [15, 17, 19, 21, 24, 27].

Подобно пережившим ОРДС, у перенесших COVID-19 в 2,0% случаев обнаружены рестриктивные изменения легочной ткани (нарушения вентиляционной способности вследствие процессов, ограничивающих расправление легких) через 6 месяцев наблюдения [17]. Долгосрочные риски хронической тромбоэмболии легочной артерии и

последующей легочной гипертензии в настоящее время остаются неизвестными. Фибротические изменения в легких по данным компьютерной томографии, состоящие в основном из тракционных бронхоэктазов, наблюдались через 3 месяца после выписки из больницы у перенесших COVID-19 легкой или средней степени тяжести (20% и 45% случаев соответственно), в основном у нуждавшихся в оксигенотерапии. Согласно этим данным, дети и подростки при тяжелой острой COVID-19 инфекции (особенно нуждавшиеся в искусственной вентилизации легких), имеют самый высокий риск долгосрочных легочных осложнений, в том числе стойких (фиброз легких) [2, 17].

Вирусозависимые механизмы, включая проникновение SARS-CoV-2 в альвеолярные эпителиальные клетки и эндотелиальные клетки сосудов, и вируснезависимые механизмы, иммунологические повреждения, периваскулярное воспаление, способствуют разрушению эндотелиально-эпителиального барьера с вторжением моноцитов и нейтрофилов, выходу богатого белком экссудата в альвеолярное пространство и развитию ОРДС [21]. При вскрытии умерших от COVID-19 выявлялись все фазы диффузного альвеолярного повреждения с организацией и фибропролиферативными изменениями, проявляющегося в остром периоде болезни, что согласуется с развитием ОРДС другой этиологии [5, 8.] Также в легких отмечались области пролиферации миофибробластов, интрамурального фиброза и микрокистозных сот. Данное состояние, вероятно, спровоцировано: цитокинами (ИЛ-6) и трансформирующим фактором роста- β , которые участвуют в развитии легочного фиброза [26]. Это предрасполагает к бактериальной колонизации и последующей инфекции [14].

Наблюдение за перенесшими COVID-19 детей и подростков после выписки из стационара признается одним из приоритетных направлений исследований и создания руководств по лечению, однако пока находится на ранней стадии разработки

[33]. Использование в домашних условиях одобренных Food and Drug Administration устройств для пульсоксиметрии предлагается в качестве полезного инструмента наблюдения за пациентами с постоянными симптомами со стороны дыхательной системы. Однако доказательства, подтверждающие эффективность этих действий, в настоящее время отсутствуют [3]. Для пациентов при постоянной одышке предлагается оценка с помощью серийных легочных функциональных тестов, теста 6-ти минутной ходьбы, а также компьютерной томографии грудной клетки через 6 и 12 месяцев от начала COVID-19 [31].

ВЫВОДЫ

Таким образом, наблюдение за детьми и подростками, перенесшими COVID-19 инфекцию, особенно в условиях локального военного конфликта, должно быть обязательно, так как многим из них требуется комплексная междисциплинарная медицинская помощь. Кроме этого, признается необходимость оптимизации стратегических подходов к оценке постковидного состояния у детей и подростков для разработки моделей реабилитации и профилактики осложнений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C., Halpin S., Lewthwaite P., et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med.* 2020; 52(5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694
2. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2021; 76(4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086
3. Brigham E., O'Toole J., Kim S.Y., Friedman M., Daly L., et al. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): a multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors.

- Am. J. Med. 2021; 134(4): 462–467.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.009
4. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324(6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
5. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(10): 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
6. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaigen A., Beaufls E., Bourbao-Tournois C., et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(2): 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
7. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern Med.* 2021; 74(4): 576–578. DOI: 10.7326/M20-5661
8. De Michele S., Sun Y., Yilmaz M.M., Katsyv I., Salvatore M., et al. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(6): 748–760. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa156
9. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
10. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
11. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
12. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
13. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
14. Hendaus M.A., Jomha F.A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2021; 39(11): 4185–4191. DOI: 10.1080/07391102.2020.177211
15. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., Tomlinson G., Diaz-Granados N., et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802
16. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020; 6(1): 60. DOI: 10.1038/s41572-020-0201-1
17. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
18. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
19. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
20. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459ey
21. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(1): 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996
22. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 2019; 6(3): 233–246. DOI: 10.1002/ams2.415
23. Jacobs L.G., Gournas Paleoudis E., Lesky-Di Bari D., Nyirenda T., Friedman T., et al. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE.* 2020; 15(12): e0243882. DOI: 10.1371/journal.pone.0243882
24. Liu W., Peng L., Liu H., Hua S.

Pulmonary function and clinical manifestations of patients infected with mild influenza A virus subtype H1N1: a one-year follow-up. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0133698. DOI: 10.1371/journal.pone.0133698

25. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8

26. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 202(6): 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC

27. Méndez R., Latorre A., González-Jiménez P., Feced L., Bouzas L., et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2021; 18(7): 1253–1255. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL

28. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37

29. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect*. 2021; 82(3): 378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004

30. Nehme M., Braillard O., Chappuis F., Courvoisier D.S., Guessous I. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann. Intern. Med*. 2021; 174(9): 1252–1260. DOI: 10.7326/M21-0878

31. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(9): 839–842. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0

32. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581(7807): 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y

33. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and

RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n1

34. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768

35. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020; 69(30): 993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1

36. Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A., Haagmans B.L., Lamers M.M., et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun*. 2021; 12(1): 267. DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4

37. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4

38. Wrobel A.G., Benton D.J., Xu P., Roustan C., Martin S.R., et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2020; 27(8): 763–767. DOI: 10.1038/s41594-020-0468-7

REFERENCES

1. Ahmed H., Patel K., Greenwood D.C., Halpin S., Lewthwaite P., et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J. Rehabil. Med*. 2020; 52(5): jrm00063. DOI: 10.2340/16501977-2694

2. Arnold D.T., Hamilton F.W., Milne A., Morley A.J., Viner J., et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax*. 2021; 76(4): 399–401. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216086

3. Brigham E., O’Toole J., Kim S.Y.,

- Friedman M., Daly L., et al. The Johns Hopkins Post-Acute COVID-19 Team (PACT): a multidisciplinary, collaborative, ambulatory framework supporting COVID-19 survivors. *Am. J. Med.* 2021; 134(4): 462–467.e1. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.12.009
4. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *J. Am. Med. Assoc.* 2020; 324(6): 603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603
 5. Carsana L., Sonzogni A., Nasr A., Rossi R.S., Pellegrinelli A., et al. Pulmonary post-mortem findings in a series of COVID-19 cases from northern Italy: a two-centre descriptive study. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(10): 1135–1140. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30434-5
 6. Carvalho-Schneider C., Laurent E., Lemaignen A., Beaufls E., Bourbao-Tournois C., et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin. Microbiol. Infect.* 2021; 27(2): 258–263. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.09.052
 7. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., Malani A.N., Prescott H.C. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann. Intern Med.* 2021; 74(4): 576–578. DOI: 10.7326/M20-5661
 8. De Michele S., Sun Y., Yilmaz M.M., Katsyv I., Salvatore M., et al. Forty postmortem examinations in COVID-19 patients. *Am. J. Clin. Pathol.* 2020; 154(6): 748–760. DOI: 10.1093/ajcp/aqaa156
 9. Dong E., Du H., Gardner L. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time. *Lancet Infect. Dis.* 2020; 20(5): 533–534. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30120-1
 10. Garrigues E., Janvier P., Kherabi Y., Le Bot A., Hamon A., et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J. Infect.* 2020; 81: e4–e6. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.08.029
 11. Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *Brit. Med. J.* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
 12. Gupta A., Madhavan M.V., Sehgal K., Nair N., Mahajan S., et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat. Med.* 2020; 26(7): 1017–1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
 13. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., Adams A., Harvey O., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation. *J. Med. Virol.* 2021; 93(2): 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368
 14. Hendaus M.A., Jomha F.A. COVID-19 induced superimposed bacterial infection. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2021; 39(11): 4185–4191. DOI: 10.1080/07391102.2020.177211
 15. Herridge M.S., Tansey C.M., Matté A., Tomlinson G., Diaz-Granados N., et al. Functional disability 5 years after acute respiratory distress syndrome. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364(14): 1293–1304. DOI: 10.1056/NEJMoa1011802
 16. Hosey M.M., Needham D.M. Survivorship after COVID-19 ICU stay. *Nat. Rev. Dis. Prim.* 2020; 6(1): 60. DOI: 10.1038/s41572-020-0201-1
 17. Huang C., Huang L., Wang Y., Li X., Ren L., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021; 397(10270): 220–232. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8
 18. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020; 395(10223): 497–506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
 19. Huang Y., Tan C., Wu J., Chen M., Wang Z., et al. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir. Res.* 2020; 21(1): 163. DOI: 10.1186/s12931-020-01429-6
 20. Hu B., Guo H., Zhou P., Shi Z.-L. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat. Rev. Microbiol.* 2021; 19(3): 141–154. DOI: 10.1038/s41579-020-00459ey
 21. Huppert L.A., Matthay M.A., Ware L.B. Pathogenesis of acute respiratory distress syndrome. *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2019; 40(1): 31–39. DOI: 10.1055/s-0039-1683996
 22. Inoue S., Hatakeyama J., Kondo Y., Hifumi T., Sakuramoto H., et al. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions. *Acute Med. Surg.* 2019; 6(3): 233–246. DOI: 10.1002/ams2.415
 23. Jacobs L.G., Gournay Paleoudis E., Lesky-Di Bari D., Nyirenda T., Friedman T., et al. Persistence of symptoms and quality of life at

- 35 days after hospitalization for COVID-19 infection. *PLoS ONE*. 2020; 15(12): e0243882. DOI: 10.1371/journal.pone.0243882
24. Liu W., Peng L., Liu H., Hua S. Pulmonary function and clinical manifestations of patients infected with mild influenza A virus subtype H1N1: a one-year follow-up. *PLoS ONE*. 2015; 10(7): e0133698. DOI: 10.1371/journal.pone.0133698
25. Lu R., Zhao X., Li J., Niu P., Yang B., et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet*. 2020; 395(10224): 565–574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8
26. McElvaney O.J., McEvoy N.L., McElvaney O.F., Carroll T.P., Murphy M.P., et al. Characterization of the inflammatory response to severe COVID-19 illness. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2020; 202(6): 812–821. DOI: 10.1164/rccm.202005-1583OC
27. Méndez R., Latorre A., González-Jiménez P., Feced L., Bouzas L., et al. Reduced diffusion capacity in COVID-19 survivors. *Ann. Am. Thorac. Soc*. 2021; 18(7): 1253–1255. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202011-1452RL
28. Moldofsky H., Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011; 11: 37. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37
29. Moreno-Pérez O., Merino E., Leon-Ramirez J.M., Andres M., Ramos J.M., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J. Infect*. 2021; 82(3): 378–383. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.01.004
30. Nehme M., Braillard O., Chappuis F., Courvoisier D.S., Guessous I. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting. *Ann. Intern. Med*. 2021; 174(9): 1252–1260. DOI: 10.7326/M21-0878
31. Raghu G., Wilson K.C. COVID-19 interstitial pneumonia: monitoring the clinical course in survivors. *Lancet Respir. Med*. 2020; 8(9): 839–842. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30349-0
32. Shang J., Ye G., Shi K., Wan Y., Luo C., et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* 2020; 581(7807): 221–224. DOI: 10.1038/s41586-020-2179-y
33. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of COVID-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *Brit. Med. J*. 2021; 372: n136. DOI: 10.1136/bmj.n1
34. Tang N., Li D., Wang X., Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J. Thromb. Haemost*. 2020; 18(4): 844–847. DOI: 10.1111/jth.14768
35. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., Billig Rose E., Shapiro N.I., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network - United States, March-June 2020. *Morb. Mortal. Wkly Rep*. 2020; 69(30): 993–998. DOI: 10.15585/mmwr.mm6930e1
36. Van Kampen J.J.A., van de Vijver D.A.M.C., Fraaij P.L.A., Haagmans B.L., Lamers M.M., et al. Duration and key determinants of infectious virus shedding in hospitalized patients with coronavirus disease-2019 (COVID-19). *Nat. Commun*. 2021; 12(1): 267. DOI: 10.1038/s41467-020-20568-4
37. Williamson E.J., Walker A.J., Bhaskaran K., Bacon S., Bates C., et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020; 584(7821): 430–436. DOI: 10.1038/s41586-020-2521-4
38. Wrobel A.G., Benton D.J., Xu P., Roustan C., Martin S.R., et al. SARS-CoV-2 and bat RaTG13 spike glycoprotein structures inform on virus evolution and furin-cleavage effects. *Nat. Struct. Mol. Biol*. 2020; 27(8): 763–767. DOI: 10.1038/s41594-020-0468-7

Сведения об авторах:

Лихобабина Ольга Александровна

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- доцент кафедры общественного здоровья, здравоохранения, экономики здравоохранения, кандидат медицинских наук, доцент.
– почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Бобровицкая Антонина Ивановна

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- профессор кафедры детских инфекционных болезней, доктор медицинских наук, профессор.
– почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003

Махмутов Равил Фаткулислямович

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- доцент кафедры педиатрии № 2, доктор медицинских наук, доцент.
– почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003
- e-mail: ravil@dkt.dn.ua

Пошехонова Юлия Владимировна

- Государственная образовательная организация высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького» ДНР, г. Донецк,
- доцент кафедры пропедевтики педиатрии, кандидат медицинских наук, доцент.
– почтовый адрес: пр. Ильича, 16, г. Донецк, 83003