

COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром

А.А. Иванников, А.Н. Эсауленко, М.К. Васильченко, Х.Г. Алиджанова✉, С.С. Петриков

Учебный центр

ГБУЗ «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»

Российская Федерация, 129090, Москва, Б. Сухаревская пл., д. 3

✉ Контактная информация: Алиджанова Хафиза Гафуровна, доктор медицинских наук, старший преподаватель учебного центра ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ». Email: doctorhafiza@mail.ru

ЦЕЛЬ

Долгосрочный прогноз состояния пациентов, перенесших COVID-19, остается до конца не изученным. Рассмотрены данные о распространенности постковидного синдрома (ПКС), основных симптомах, особенностях течения, а также механизмах его развития и связь с коморбидностью. Поражение легких, сердца, мозга и других систем требует мультидисциплинарного ведения пациентов с ПКС.

Ключевые слова:

COVID-19, постковидный синдром, коморбидность

Для цитирования

Иванников А.А., Эсауленко А.Н., Васильченко М.К., Алиджанова Х.Г., Петриков С.С. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Часть II. Постковидный синдром. *Журнал им. Н.В. Склифосовского неотложной медицинской помощи*. 2021;10(2):248–258. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

Благодарность, финансирование

Исследование не имеет спонсорской поддержки

АГ — артериальная гипертония
 АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2
 АТII — ангиотензин II
 АФК — активные формы кислорода
 ВТЭ — венозная тромбоземболия
 ГЭБ — гематоэнцефалический барьер
 ИМ — инфаркт миокарда
 ОПП — острое повреждение почек
 ОРДС — острый респираторный дистресс-синдром
 ПКС — постковидный синдром
 ПЦР — полимеразная цепная реакция
 РААС — ренин-ангиотензин-альдостероновая система
 РНК — рибонуклеиновая кислота

СД — сахарный диабет
 СН — сердечная недостаточность
 ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания
 ССС — сердечно-сосудистая система
 СтМ — ствол мозга
 ФР — фактор риска
 ХБП — хроническая болезнь почек
 ЭД — эндотелиальная дисфункция
 СРБ — С-реактивный белок
 IL-6 — интерлейкин-6
 NICE — Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации Великобритании
 TNF- α — фактор некроза опухоли- α

ВВЕДЕНИЕ

Большинство людей с COVID-19 выздоравливают, однако у некоторых сохраняются длительные полиорганные симптомы и осложнения, и их количество возрастает [1]. Долгосрочный COVID или постковидный синдром (ПКС), или пост-острый COVID — относительно новая проблема, требующая междисциплинарного участия, признана медицинской общественностью и вызывает беспокойство [2]. Прогнозировать долгосрочные сердечные последствия с COVID-19 сложно. Генетическое сходство SARS-CoV-1 и SARS-CoV-2, а также опыт предыдущих вирусных вспышек, где при 12-летнем наблюдении у 40% пациентов выявлены сердечно-сосудистые нарушения, позволяют предположить долгосрочные последствия COVID-19 [3–4]. Около 10% пациентов с положительным ПЦР-тестом (ПЦР — полимеразная цепная реакция) на вирус SARS-CoV-2 не выздоравливают в течение более 3 недель, а меньшая часть — в течение месяцев [5]. Через 100 дней

после манифестации COVID-19 у 41% пациентов сохраняются стойкие симптомы, причем наиболее часто встречающимся симптомом является одышка (36%). Реже диагностируется снижение функции левого желудочка и признаки легочной гипертензии [6]. Долгосрочные последствия влияния COVID-19 на организм человека все еще неизвестны, но описанные симптомы после пандемии, вызванной вирусом SARS-CoV-2, настораживают и заставляют проводить длительное наблюдение пациентов [7–8]. Прогноз может зависеть не только от степени поражения легких в период острой фазы заболевания, но также и от внелегочных проявлений. Таким образом, первоначальный акцент на диагностике, неотложной медицинской помощи, изучении течения болезни и ее осложнений, а также профилактике сместился в сторону изучения изменений в организме выживших с долгосрочными последствиями [9–10].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ И ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Длительный COVID, или ПКС — мультисистемное заболевание лиц, перенесших COVID-19, у которых симптомы проявляются через 12 недель и более после постановки диагноза. Развивается ПКС независимо от изначальной тяжести болезни и возраста и длится от нескольких недель до месяцев. ПКС сопровождается широким спектром рецидивирующих симптомов, которые различаются по интенсивности и продолжительности и необязательно проявляются параллельно или последовательно [8, 11]. Национальный институт здравоохранения и повышения квалификации Великобритании (NICE), Шотландская межвузовская сеть рекомендаций и Королевский колледж врачей общей практики разработали «Быстрое руководство по COVID-19: управление долгосрочными последствиями», где ПКС определяется как совокупность признаков и симптомов, развившихся во время или после COVID-19, и сохраняющихся более 12 недель, которые не могут быть связаны с альтернативными диагнозами [12]. В 2020 г. ПКС внесен в Международный классификатор болезней МКБ-10. Предполагается, что ПКС может проявляться такими синдромами как: синдром постинтенсивной терапии, синдром поствирусной астении, синдром необратимого повреждения органов и долговременный COVID-19 [13].

ПКС включает стойкие симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением (фаза реконвалесценции), повреждением органов, неспецифическими эффектами госпитализации или длительной искусственной вентиляции, а также с социальной изоляцией [14]. Доступные данные о частоте (встречается в 2% — не менее чем 50% случаев) и эволюции ПКС немногочисленны и разнородны [7–9]. В Великобритании каждый десятый пациент имеет симптомы, длящиеся 12 недель и более [15]. Среди инфицированных SARS-CoV-2 80% имеют один или несколько долгосрочных симптомов [7–8]. Постострые симптомы COVID-19 сильно различаются. Даже легкое течение COVID-19 может быть связано с долгосрочными симптомами (кашель, субфебрильная температура и усталость), которые могут как рецидивировать, так и проходить полностью. Через 10–14 недель после начала заболевания ПКС диагностирован у 50,9% больных [7]. Лица с легким течением COVID-19, которые не были госпитализированы, имели стойкие или продолжительные симптомы. Анализ спектра и тяжести этих последствий показал: стойкая утомляемость наблюдалась у 39–73% обследованных, одышка — у 39–74%, снижение качества жизни — у 44–69%, нарушение функции легких, аномальные результаты компьютерной томографии, включая фиброз легких — у 39–83%, признаки периферического миокардита — у 3–26%, изменения микроструктуры и функциональной целостности мозга со стойкими неврологическими симптомами — у 55%, повышенная частота психиатрических диагнозов — у 5,8%; сохраняющаяся аносмия-дисгевзия — у 33–36% [16]. Выраженность неврологических и респираторных симптомов в целом уменьшалась через 16–18 недель после начала заболевания [7].

ПКС чаще наблюдается у лиц среднего возраста и не зависит от тяжести течения COVID-19. Обнаружена статистически значимая связь возраста и ПКС с наличием таких проявлений, как одышка ($p=0,007$),

постоянный кашель ($p<0,001$), боль в суставах ($p<0,001$) и боль в груди ($p<0,001$) [4]. У египтян с тяжелой формой COVID-19 наблюдались более тяжелые поствосстановительные проявления, чем у лиц с более легкой формой заболевания. Исследованиями, проведенными в Италии, Великобритании и Египте, было установлено, что утомляемость является наиболее распространенным проявлением ПКС [8, 17]. Y.M. Zhao et al. [18] сообщили, что через 3 месяца после выписки из стационара у 64% переболевших наблюдались стойкие симптомы ПКС: у 71% — рентгенологические отклонения, у 25% — снижение диффузной емкости легких. В исследовании B. van den Borst et al. [19] через 3 месяца у 42% выписанных пациентов сохранялась сниженная диффузная способность легких в сочетании с другими симптомами ПКС. Через 6 месяцев у выживших после тяжелой формы болезни помимо различных симптомов также имели место серьезные нарушения диффузионной способности легких [20]. Независимыми предикторами развития ПКС у лиц с тяжелой пневмонией было расширение участков поражения легких, соответствующих повреждению в острой фазе заболевания, а также высокая частота сердечных сокращений [7]. B. Oronsky et al. [9] считают, что у выздоровевших после COVID-19 пациентов с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) состояние прогрессирует до развития фиброза легких, основными симптомами которого являются одышка, хронический сухой кашель, их лечение в значительной степени является поддерживающим. У них снижены толерантность к физической нагрузке, качество жизни и повышен риск смерти.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Предложены несколько патофизиологических путей формирования ПКС, включая вирусную инфильтрацию, образование микротромбов, а также подавление рецепторов АПФ2 (ангиотензинпревращающий фермент 2) [21–22]. В качестве одного из возможных механизмов развития ПКС рассматривают длительный воспалительный процесс и повторное инфицирование SARS-CoV-2 [22]. Пациенты, сумевшие «выдержать» начальный гипервоспалительный ответ, в том числе «цитокиновый шторм», могут перейти в стадию длительной иммуносупрессии. Кроме того, стойкий воспалительный ответ, равно как иммуносупрессия и постсептический катаболический процесс могут являться гипотетическими причинами развития ПКС. Подтверждением этой гипотезы является то, что постсептические пациенты склонны к латентной реактивации вируса [23–24], а многочисленные научные источники сообщают о рецидивах или реактивации SARS-CoV-2 у выздоровевших пациентов [25–27]. Точно так же, как и при сепсисе, пациенты с COVID-19 подвержены риску развития вторичных бактериальных и грибковых инфекций [28], что подчеркивает наличие иммуносупрессии и дисрегуляции.

Продолжительное воздействие SARS-CoV-2 может быть одним из основных механизмов ПКС. Вероятно, стойкая вирусемия вносит свой вклад в развитие ПКС из-за слабого или отсутствующего гуморального ответа, рецидива или повторного инфицирования, вос-

палительных и других иммунных реакций, а также психических факторов, таких как посттравматический стресс. SARS-CoV-2 обладает сильно структурированным геномом рибонуклеиновой кислоты (РНК), атрибутом, общим для других человеческих коронавирусов. Они способны к долговременному сохранению, возможно, благодаря плохо изученному влиянию, опосредованному структурой РНК, на врожденные и адаптивные иммунные ответы хозяина. Продолжительное выделение SARS-CoV-2 происходит независимо от тяжести заболевания или уровня вируснейтрализующих антител. Документально подтверждено присутствие РНК SARS-CoV-2 и экспрессированных вирусных белков в обонятельном нейронитии пациентов через 110–196 суток после первичного инфицирования COVID-19 [22].

Другой причиной ПКС считают стойкую дисфункцию ствола мозга (СтМ) [29]. СтМ имеет относительно высокую экспрессию АПФ2 по сравнению с другими областями мозга, и SARS-CoV-2 имеет к нему тропизм. Кроме того, при COVID-19 СтМ подвержен повреждению в результате патологической активации иммунной системы. Существуют доказательства того, что нейропептин-1, корецептор SARS-CoV-2, может экспрессироваться в СтМ. При аутопсии РНК и белки SARS-CoV-2 были обнаружены в стволе. СтМ содержит множество отдельных ядер и частей, которые регулируют дыхательные, сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные и неврологические процессы, что может быть связано с длительным COVID. Поскольку нейроны не регенерируют быстро, дисфункция ствола может быть длительной и, следовательно, длительными могут быть проявления COVID-19. Дисфункция СтМ также связана с такими расстройствами, как хроническая боль и мигрень, миалгический энцефаломиелит или синдром хронической усталости.

Несмотря на то, что приведенные выше патологические состояния протекают в разных системах организма, они характеризуются рядом общих типовых патофизиологических процессов.

ХРОНИЧЕСКАЯ ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ДИСФУНКЦИЯ

Эндоthелиальная дисфункция (ЭД) является одним из центральных звеньев в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ). Ее роль в инициировании каскада событий, ведущих к атеросклерозу и атеротромбозу, позволяет рассматривать эндотелий как интегратор сердечно-сосудистого риска: механизмы, с помощью которых эпидемиологически подтвержденные факторы риска (ФР) ССЗ приводят к атеросклерозу, лучше всего можно исследовать на уровне эндотелия [30]. Было высказано предположение о том, что ЭД обеспечивает связь между такими заболеваниями, как артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП), сахарный диабет (СД), а также высоким риском сердечно-сосудистых событий, которые проявляются у пациентов с этими состояниями. ФР ССЗ, такие как АГ, могут вызывать ЭД и даже разрушение эндотелия, что в итоге приводит к запустеванию сосудов микроциркуляторного русла и, как следствие, к ишемии тканей с последующим развитием дистрофических состояний в органах. У пациентов с ХБП продолжающееся повреждение эндотелия капиллярной системы мозгового вещества почек и сопутствующее разражение сосудов считаются цент-

ральными процессами, ведущими к прогрессирующему повреждению почек [31]. Хроническое нарушение системной функции эндотелия у пациентов с сердечно-сосудистыми и метаболическими нарушениями, усугубляемое воздействием SARS-CoV-2, может объяснить неблагоприятные исходы COVID-19. Хроническая ЭД и/или прямое цитотоксическое воздействие на клетки эндотелия могут способствовать патогенезу пневмонии и ОРДС, а также вызвать нарушения в микроциркуляторном русле миокарда, приводя к его повреждению. Лимфопению и гипоальбуминемию, наблюдаемую у пациентов с тяжелой формой COVID-19, частично можно объяснить нарушением целостности эндотелиального барьера в сосудистых или лимфатических капиллярах. Повреждение эндотелия также может вызывать активацию каскада коагуляции, на что указывает наличие высоких уровней в плазме D-димера у пациентов с тяжелым течением COVID-19. Наконец, COVID-19 может провоцировать ЭД сосудов, присутствующих в легких, сердце, а также почках и печени, способствуя тем самым индукции повреждения тканей на этих уровнях [32].

Таким образом, признание роли ЭД в патофизиологии COVID-19 у пациентов с кардиометаболическими нарушениями является актуальным и может предложить потенциально новую цель для терапевтического воздействия, направленного на минимизацию тяжести инфекции в популяции коморбидных пациентов [33].

ИНТЕРЛЕЙКИН-6 (IL-6)

IL-6, а также ряд других провоспалительных цитокинов участвуют в патогенезе различных заболеваний [34]. IL-6 вырабатывается эндотелиальными клетками, фибробластами, моноцитами и макрофагами в ответ на различные стимулы при системном воспалении [35]. Уровни IL-6 увеличиваются с возрастом и связаны с более высокой смертностью среди людей старше 65 лет как от ССЗ, так и от других причин [36]. Классический путь передачи сигнала IL-6 включает связывание IL-6 с его рецептором на клетках и последующую регенерацию клеток, гематопоез, синтез и высвобождение C-реактивного белка (СРБ) и других белков острой фазы [37]. IL-6, участвуя в сосудистой воспалительной реакции, инициирует и потенцирует процесс атеросклероза и дегенерации фиброзной бляшки, приводя к его последующей дестабилизации. Проведенные исследования показали, что более высокие концентрации IL-6 связаны с ухудшением состояния сосудов у лиц без клинических проявлений атеросклеротического поражения и риском развития инфаркта миокарда (ИМ) в будущем [38]. Кроме того, IL-6 выступает как активатор каскада коагуляции. Гипотеза о том, что IL-6 может являться одним из звеньев патофизиологического пересечения между процессами воспаления, дисфункцией эндотелия и протромботическими состояниями, инициировала ряд исследований, в которых была описана связь между высоким уровнем циркулирующего IL-6 и повышенным риском сердечно-сосудистых событий [39]. Помимо этого, IL-6 является индуктором экспрессии матриксных металлопротеиназ, участвующих в индуцировании синтеза коллагена, что приводит к прогрессирующему фиброзу с последующим ремоделированием миокарда, которые, как известно, вносят вклад в механизм развития сердечной недостаточности (СН) [38].

В систематическом обзоре *E. Coomes et al.* было продемонстрировано, что уровни *IL-6* в сыворотке крови значительно повышаются при тяжелом течении *COVID-19*. Метаанализ доступных данных показывает, что такие повышенные уровни в значительной степени связаны с неблагоприятными клиническими исходами, включая поступление в отделение реанимации и интенсивной терапии, развитие ОРДС и смерть. У пациентов с осложненным течением *COVID-19* уровень *IL-6* в сыворотке крови был почти в 3 раза выше, чем у пациентов с неосложненным течением заболевания [40].

СКЛОННОСТЬ К ТРОМБООБРАЗОВАНИЮ

Сопутствующая коморбидность у пациентов с *COVID-19* характеризуется повышенной склонностью к протромботическим состояниям в результате дисрегуляции в системе как первичного, так и вторичного звена гемостаза. Так, механизмы, регулирующие реактивность тромбоцитов, с возрастом становятся многофакторными (например, генетика, несостоятельный контроль глюкозы, дислипидемия и окислительный стресс). Точные пути, связывающие воспаление с функцией тромбоцитов, еще полностью не определены. Несмотря на это, воспалительные цитокины, такие как *TNF-α* (фактор некроза опухоли-α), *IL-1*, *IL-8* и *IL-6*, могут изменять функцию тромбоцитов. Например, *IL-6* участвует в изменении оси мегакариоцитов/тромбоцитов, потенциально приводя к полиплоидизации и последующему тромбопоэзу со сдвигом в сторону протромботического фенотипа и более высокого среднего объема тромбоцитов. Кроме того, экспрессируемые тромбоцитами рецепторы *gp130* могут связываться с *IL-6* и растворимым рецептором *IL-6 α (sIL-6Rα)*, активируя внутриклеточную передачу сигнала, в результате чего происходит повышение их реактивности [41].

ЭД связана с повышением протромботического потенциала артериальной и венозной систем. Было показано, что СД, который является установленным ФР развития атеросклеротических ССЗ, связан с протромботическим состоянием, возникающим из-за дисрегуляции первичного звена гемостаза, вызванного ЭД и активацией тромбоцитов. СД усиливает окислительный стресс и снижает экспрессию защитных эндотелиальных факторов, особенно оксида азота. АГ, которая является одним из наиболее важных ФР атеротромботических заболеваний, вероятно также связана с повышенным риском венозной тромбоэмболии (ВТЭ). Кроме того, метаболический синдром значительно повышает риск развития этих состояний. Активация системы коагуляции как в артериальном, так и в венозном русле связана с повышенным уровнем провоспалительных и проатерогенных медиаторов (лептина, *TNF-α*, *IL-6*) у пациентов с метаболическим синдромом. Другие неклассические ФР, такие как гипергомоцистеинемия, вызывающие повреждение эндотелия, представляют собой потенциальный риск развития как атеросклероза, так и ВТЭ [32].

ПОВЫШЕННЫЙ УРОВЕНЬ АНГИОТЕНЗИНА II

С течением времени было накоплено много данных, свидетельствующих о том, что ангиотензин II (АТII) участвует в патогенезе атеросклероза, ремоделирования сосудов и миокарда, а также застойной СН. Одним из наиболее важных эффектов активации АТ1-

рецепторов, особенно в сердечно-сосудистой системе (ССС), является выработка и высвобождение активных форм кислорода (АФК). Избыточная продукция АФК вовлечена во многие патофизиологические состояния ССС, включая гиперхолестеринемию, СД, АГ и СН [42]. АТII способствует снижению биодоступности оксида азота. Таким образом, фармакологическое воздействие на ренин-ангиотензин-альдостероновую систему (РААС) может быть подходящим средством управления ЭД [43]. АТII участвует в процессах роста клеток, апоптоза, миграции и дифференцировки клеток, ремоделировании внеклеточного матрикса, регулирует экспрессию генов и может активировать множественные внутриклеточные сигнальные пути, приводящие к повреждению тканей. В почках, сердце и сосудах АТII вызывает воспалительный ответ, стимулируя экспрессию провоспалительных хемокинов, ответственных за накопление иммунокомпетентных клеток в тканях [44]. Воспалительный процесс, происходящий в стенках сосудов, способствует инициации и прогрессированию атеросклероза, а также вносит свой вклад в сосудистые осложнения АГ и/или СД. Кроме того, АТII влияет на увеличение продукции *IL-6* и экспрессии генов в клетках гладкой мускулатуры, макрофагах, мезангиальных клетках. С другой стороны, под действием *IL-6* также усиливается образование ангиотензиногена в сосудистой стенке и, таким образом, увеличивается локальное образование АТII, поддерживающее сосудистое воспаление. Отдельно стоит обозначить, что физиологически АТII вызывает активацию и агрегацию тромбоцитов, уравнивая антитромботические свойства эндотелия [45]. Считается, что чрезмерная активация РААС напрямую вызывает повреждение сосудов при СД. Активация РААС и последующая регуляция по типу положительной обратной связи уровня АТII вызывают повышенную задержку жидкости и натрия и повышают тонус сосудов, что предрасполагает пациентов к повреждению эндотелия, почек, сердца и нервной системы [46]. Уровень АТII в плазме пациентов с *COVID-19* был заметно повышен и коррелировал с вирусной нагрузкой и повреждением легких. В частности известно, что АТII способствует увеличению проницаемости микрососудов, индуцирует транскрипцию тканевого фактора в эндотелиальных клетках и активирует тромбоциты. Кроме того, АТII может запускать высвобождение компонентов системы комплемента из эндотелиальных клеток, что еще раз подтверждает ключевую роль эндотелия в патогенезе венозного и артериального тромбоза у пациентов с *COVID-19* [47].

КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

У пациентов, перенесших *COVID-19*, в промежуточной и долгосрочной перспективе поражаются многие системы организма:

- сердечно-сосудистая система: кардит;
- бронхолегочная система: нарушение функции легких;
- мочевыделительная система: острое повреждение почек;
- центральная нервная система: anosmia, дисгевзия, нарушение сна, трудности с концентрацией внимания, проблемы с памятью;
- дерматология: сыпь, выпадение волос;

— психическая сфера: депрессия, беспокойство, перепады настроения, панические атаки.

Е.М. Amenta et al. [48] предлагают разделить пост-острые проявления на три категории: (1) остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции; (2) органная дисфункция, которая сохраняется после первоначального выздоровления; и (3) новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции.

T. Greenhalgh et al. [15] разделили больных с ПКС на три группы: с серьезными осложнениями (артериальные/венозные тромбозы); неспецифическими симптомами (астения, одышка) и пациентов, нуждающихся в интенсивной терапии.

Миокардит, перикардит, СН, ИМ, аритмии и тромбоз легочной артерии могут развиваться через несколько недель после острого COVID-19 и чаще встречаются у пациентов с ранее существовавшими ССЗ [49]. По данным магнитно-резонансной томографии сердца, у 60% выздоровевших, независимо от тяжести COVID-19, диагностирована картина воспаления миокарда [50].

Механизмы, определяющие сердечно-сосудистые осложнения при ПКС, включают прямую вирусную инвазию, дисрегуляцию в системе АПФ/АПФ2, хронический воспалительный ответ, влияющий на структурную целостность миокарда, перикарда и проводящей системы сердца. У выздоровевших пациентов может повышаться кардиометаболическая потребность, как это отмечалось при долгосрочном наблюдении выживших после SARS. Это может быть связано со снижением энергетического резерва кардиомиоцитов, применением кортикостероидов и нарушением регуляции РААС. Фиброз или рубцевание миокарда, а также кардиомиопатия, вызванная вирусной инфекцией, могут привести к рецидивирующим аритмиям. COVID-19 может также провоцировать развитие аритмий из-за повышенного катехоламинергического состояния, а также повышенного уровня в крови провоспалительных цитокинов, таких как *IL-6*, *IL-1* и *TNF-α*, которые могут изменять потенциалы действия кардиомиоцитов, модулируя экспрессию ионных каналов кардиомиоцитов [51]. У переболевших высока вероятность развития повреждения миокарда, связанного с кардиотоксичностью применяемых лекарственных препаратов, таких как: азитромицин, хлорохин/гидроксихлорохин (нарушения сердечной проводимости, проявляющиеся в том числе удлинением интервала QT); тоцилизумаб (повышение уровня холестерина); лопинавир/ритонавир (увеличение интервала PR и QT, ингибирование активности CYP3A4) [9].

Воспаление, связанное с COVID-19, увеличивает проницаемость гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), тромбоз и коагулопатию, которые способствуют дальнейшему распространению неврологических повреждений [52]. При нарушении ГЭБ (вследствие цитокинового шторма или прямого вирусного поражения нервной ткани) индуцируется образование рубца. Известно, что ФР когнитивных нарушений являются пожилой возраст, черепно-мозговая травма, ожирение, АГ, курение и СД [53]. Кроме того, исходное снижение нейрокогнитивных способностей может усугубляться как во время, так и после воспалительных состояний [54].

Аносмия-дисгевзия чаще наблюдалась у лиц младше 65 лет (24,9%) при сравнении со старшей возрастной группой (13,5%) [7]. Долгосрочный прогноз, включая неврологические симптомы, такие как головная боль, усталость, головокружение, потеря памяти, спутанность сознания и трудности с концентрацией внимания, связан с последствиями инфекции COVID-19 [55]. Более 30% людей, переживших COVID-19, имеют жалобы на потерю памяти [56]. Влияние инфекции SARS-CoV-2 на возникновение и прогрессирование нейropsychических симптомов нейровоспалительного происхождения может иметь серьезные последствия в долгосрочном периоде. Неврологическая симптоматика, проявляющаяся в виде развития депрессии различной степени тяжести, нарушения сна, тревоги, вероятно, связана с нейровоспалительным воздействием COVID-19 [57]. Делирий при COVID-19 встречается в 2 раза чаще, чем при других состояниях [58]. Делирий связан с неблагоприятными исходами, включая высокую летальность, увеличение продолжительности пребывания в стационаре, долгосрочное когнитивное и функциональное снижение и риск повторной госпитализации. Патофизиология делирия при COVID-19 и его отдаленные результаты, вероятно, многофакторны. Первостепенными в развитии делирия являются нейровоспаление и повреждение сосудов, второстепенными — гипертермия, гипоксия, обезвоживание, а также сопутствующие метаболические нарушения [59–60]. По данным *B.C. Mcloughlin et al.*, через 4 недели от начала заболевания у 42% (средний возраст 61 год, 72% мужчины) пациентов с COVID-19 диагностирован делирий [60]. Одна из групп самого высокого риска тяжелых проявлений COVID-19 — это пациенты старше 65 лет, которые часто имеют легкие когнитивные нарушения и уже подвергнуты повышенному риску делирия в результате лежащей в основе «нейрокогнитивной слабости» [61–62]. Среди большого числа бессимптомных пациентов или пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, наблюдаются продолжительные, сохраняющиеся в течение нескольких месяцев последствия, такие как мышечные боли, головокружение, головные боли, усталость и анносмия, что подчеркивает необходимость постоянного контроля неврологов и врачей общей практики [63]. Необходимо учитывать, что многие из этих симптомов могут исчезнуть со временем, и поэтому их распространенность зависит от момента оценки.

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМОРБИДНОСТИ В РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМОРБИДНОСТИ В РАЗВИТИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Коморбидность является важнейшим фактором течения и прогноза COVID-19, что доказывает статистика: 80% пациентов с коморбидностью переносят инфекцию в тяжелой форме [64]. Коморбидность, увеличивая восприимчивость пациентов к инфекционным заболеваниям, в том числе к COVID-19, является риском развития как тяжелого течения, так и ПКС. У коморбидных пациентов причинами ПКС считают устойчивое повреждение тканей, персистенция вируса и хроническое воспаление. Установить причинно-следственную связь между COVID-19 и симп-

томами, развивающимися после острой фазы заболевания, довольно трудно, поскольку имеющиеся в анамнезе пациентов хронические заболевания и ПКС могут иметь общие предрасполагающие ФР, такие как пожилой возраст, исходные АГ и/или СД, курение, алиментарная недостаточность или ожирение, исходная иммуносупрессия и т.д. При наличии АГ воспалительный процесс протекает интенсивнее, а также имеет место повышенный риск смерти от COVID-19 по сравнению с пациентами без гипертонии [65]. Метаанализ, проведенный R. Pranata et al. (2020), показал, что ХБП увеличивает риск развития тяжелой формы COVID-19 и смерти примерно в 3 раза. Результаты этого исследования подтверждают теорию о взаимосвязи АГ, СД, возраста и ХБП с тяжелым течением COVID-19. У людей с ХБП повышенный уровень циркулирующего АПФ2 ассоциирован с нерегулируемой повышенной активностью АПГ и полиорганной недостаточностью. Это свидетельствует о том, что наличие ХБП на ранней стадии увеличивает риск неблагоприятного исхода при COVID-19; тем не менее, необходимые дальнейшие исследования этой взаимосвязи [66]. По мнению S.K. Kunutsor et al. (2020), ранее существовавшая ХБП связана с тяжелым течением и повышенным риском смертельного исхода при COVID-19, она также является независимым ФР острого почечного повреждения (ОПП). Мониторинг маркеров функции почек во время госпитализации с COVID-19 может помочь в выявлении пациентов с высоким риском неблагоприятных исходов с целью более раннего и агрессивного вмешательства [67]. В многочисленных исследованиях показано, что секреция IL-6 умеренно повышена при хроническом слабо выраженном воспалительном процессе, характерном для ХБП. Этот факт полностью нашел отражение в проведенном исследовании, где при ХБП было статистически значимое увеличение содержания IL-6. В свою очередь удалось продемонстрировать достоверную взаимосвязь между величиной расчета скорости клубочковой фильтрации и содержанием IL-6 сыворотки крови [68].

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Диагностика длительного COVID-19 сопряжена со множеством проблем [5]. Для диагностики ПКС, по мнению C. Fernández-de-las-Peñas et al. [69], необходимо сочетание двух условий: 1) должна существовать временная взаимосвязь между симптомами и COVID-19; 2) симптомы должны появиться после заражения SARS-CoV-2 (новые симптомы пост-COVID, которых

ранее не было). Таким образом, клиницисты и исследователи должны выяснить, связаны ли симптомы с потенциальной инфекцией SARS-CoV-2. В руководстве NICE [12] предлагается следующая классификация: острый COVID-19 (симптомы до 4 недель), продолжающийся симптоматический COVID (симптомы от 4 до 12 недель) и пост-COVID (симптомы, развившиеся во время или после инфекции и продолжающиеся более 12 недель). В то же время C. Fernández-de-las-Peñas et al. [71] предложили свою классификацию ПКС:

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

Наличие стойких, длительных симптомов у пациентов с анамнезом COVID-19 и положительным результатом ПЦР делают диагноз ПКС очевидным. Однако пациенты с симптомами COVID-19 и отрицательными результатами ПЦР представляют собой реальную проблему в повседневной клинической практике. Значительная часть инфицированных SARS-CoV-2 протекает бессимптомно, а развитие длительных симптомов COVID-19 у людей с бессимптомным течением усугубляет диагностическую путаницу. Сложно отличить острый COVID-19 от ПКС при длительной продолжительности симптомов [5]. Наиболее важными лабораторными данными в диагностике ПКС считаются лимфопения, высокий уровень в крови ферритина, D-димера, СРБ и мозгового натрийуретического пептида [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Долгосрочный прогноз пациентов, перенесших COVID-19, остается до конца не изученным. Постковидный синдром — это мультисистемное состояние, которое, по данным ряда авторов, развивается через 12 недель после выздоровления. Постковидный синдром может проявляться одним или несколькими симптомами, ассоциированными с поражением органов и систем организма. Независимо от тяжести поражения и возраста у части пациентов развивается фиброз легких, сердца, мозга. Коморбидность является триггером для интенсификации уже имеющихся патологических процессов. Наиболее вероятно лечение и реабилитация лиц с постковидным синдромом будут сосредоточены на сердечно-легочных последствиях.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. NIHR Themed Review: Living with Covid19. October 2020. Available at: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/> [Accessed April 08, 2021] https://doi.org/10.3310/themedreview_41169
2. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e68–e70. PMID: 33144403 <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0204>
3. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. PMID: 32449782 <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
4. Iqbal A, Iqbal K, Arshad Ali S, Azim D, Farid E, Baig MD, et al. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus*. 2021;13(2):e13080. PMID: 33680620 <https://doi.org/10.7759/cureus.13080>
5. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):145–146. PMID: 33341598 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025>
6. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19 – an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10:2003481. PMID: 33305539 <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020> Online ahead of print
7. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. PMID: 33450302 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>

8. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute Covid-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. PMID: 32644129 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
9. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Feb 20:1–9. PMID: 33609255 <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3> Online ahead of print.
10. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e928996. PMID: 33177481 <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>
11. Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020;111(1):10–12. PMID: 33403997 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
12. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. PMID: 33453162 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
13. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020;371:m3981. PMID: 33055076 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3981>
14. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol*. 2021;93(2):673–674. PMID: 32852801 <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
15. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. PMID: 32784198 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
16. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdin D, Scaff C, et al. COVID-19 Sequelae in adults aged less than 50 years: A Systematic Review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101995. PMID: 33631340 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
17. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2020 Sep 29:e13746. PMID: 32991035 <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746> Online ahead of print
18. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25:100463. PMID: 32838236 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
19. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 21:ciaa1750. PMID: 33220049 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750> Online ahead of print.
20. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. PMID: 33428867 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
21. Seeherman S, Suzuki YJ. Suzuki Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1659. PMID: 33562193 <https://doi.org/10.3390/ijms22041659>
22. Simmonds P, Williams S, Harvala H. Understanding the outcomes of COVID-19—does the current model of an acute respiratory infection really fit? *J Gen Virol*. 2021;102(3). PMID: 33331810 <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001545>
23. Biradar V, Moran JL. SIRS, Sepsis and Multiorgan Failure. In: Fritridge R, Thompson M, (eds). *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists*. Adelaide (AU): Barr Smith Press; 2011. p. 315–330.
24. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819. PMID: 24919177 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098819> eCollection 2014.
25. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. PMID: 32283147 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063>
26. Zhang L, Li C, Zhou Y, Wang B, Zhang J. Persistent viral shedding lasting over 60 days in a mild COVID-19 patient with ongoing positive SARS-CoV-2. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(5):1141–1144. PMID: 32489935 <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.08>
27. Molina LP, Chow SK, Nickel A, Love JE. Prolonged detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an obstetric patient with antibody seroconversion. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):838–841. PMID: 32701763 <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004086>
28. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):147–157. PMID: 32391658 <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
29. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573–580. PMID: 33538586 <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00793>
30. Steyers CM 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11324–11349. PMID: 24968272 <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
31. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(19–20):1412–1420. PMID: 20598675 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>
32. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):e132–e133. PMID: 32420587 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>
33. Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial dysfunction and venous thrombosis. *Angiology*. 2018;69(7):564–567. PMID: 28954526 <https://doi.org/10.1177/0003319717732238>
34. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20190347. PMID: 32267936 <https://doi.org/10.1084/jem.20190347>
35. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G. Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(2):111–126. PMID: 26658771 <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0377-3>
36. Reiss AB, Siegart NM, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin Lipidology*. 2017;12(1):14–23. <https://doi.org/10.1080/17584299.2017.1319787>
37. Kälsch AI, Scharnagl H, Kleber ME, Windpassinger C, Sattler W, Leipe J, et al. Long- and short-term association of low-grade systemic inflammation with cardiovascular mortality in the LURIC study. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):358–373. PMID: 31263995 <https://doi.org/10.1007/s00592-019-01516-9>
38. Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Lukas MA, Bode C, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID-TIMI 52 (stabilization of plaque using darapladib — thrombolysis in myocardial infarction 52) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005637. PMID: 29066436 <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005637>
39. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascu Pharmacol*. 2020;135:106806. PMID: 33035661 <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106806>
40. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9. PMID: 32845568 <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
41. Price J, Lord JM, Harrison P. Inflammaging and platelet hyperreactivity: a new therapeutic target. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):3–5. PMID: 31894663 <https://doi.org/10.1111/jth.14670>
42. Wassmann S, Nickenig G. The role of the AT1 receptor in the cardiovascular continuum. *Eur Heart J Suppl*. 2004;6(Suppl_H):h3–h9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/6.suppl_h.h3
43. Schmieder RE. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J Hypertens Suppl*. 2006;24(2):S31–35. PMID: 16601559 <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220101.57896.cd>
44. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247–257. PMID: 20597104 <https://doi.org/10.1002/emmm.201000080>
45. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit*. 2005;11(6):RA194–205. PMID: 15917731
46. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*. 2012;30(2):375–383. PMID: 22179088 <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834f04b6>
47. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. PMID: 32403217 <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
48. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. PMID: 33403218 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
49. Ng WH, Tiph T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021;12(1):e03647–20. PMID: 33563817 <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>
50. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. PMID: 33483331 <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>

51. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Mar 22. PMID: 33753937 <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z> Online ahead of print.
52. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1965–1973. PMID: 22903241 <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2678-x>
53. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718–726. PMID: 26045020 <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
54. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):840–851. PMID: 23831959 <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.004>
55. Nordvig AS, Rimmer KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract*. 2020 June 30. Available at: <https://cp.neurology.org/content/early/2020/06/30/CPJ.0000000000000897/> [Accessed April 08, 2021] <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>
56. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Guze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. PMID: 32853602 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
57. Junhua M, Zhang Q, Gong X, Li L, Zhang Z, Wang J, et al. Analysis of psychological and sleep state of medical staff with novel coronavirus pneumonia. *Herald Med*. 2020;39(3):345–349. <https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.017>
58. Geriatric Medicine Research Collaborative. Delirium is prevalent in older hospital inpatients and associated with adverse outcomes: results of a prospective multi-centre study on World Delirium Awareness Day. *BMC Med*. 2019;17(1):229. PMID: 31857711 <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1458-7>
59. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhratsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;229(3):e13473. PMID: 32223077 <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
60. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):857–862. PMID: 32666303 <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00353-8>
61. Safavyntia SA, Arora S, Pryor KO, García PS. An update on postoperative delirium: clinical features, neuropathogenesis, and perioperative management. *Curr Anesthesiol Rep*. 2018;8(3):252–262. PMID: 30555281
62. Safavyntia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry*. 2019;9:752. PMID: 30705643 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00752>
63. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. PMID: 33257910 <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
64. Вербовой А.Ф., Цанова И.А., Вербовая Н.И. Медицина XXI века: в фокусе коморбидность. *Университетская медицина Урала*. 2017;3(2):27–31.
65. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jun 25:1–8. PMID: 32838147 <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4> Online ahead of print.
66. Pranata R, Supriyadi R, Huang I, Permana H, Lim MA, Yonas E, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1179548420959165. PMID: 32994700 <https://doi.org/10.1177/1179548420959165>
67. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;52(7):345–353. PMID: 32643418 <https://doi.org/10.1080/07855890.2020.1790643>
68. Муркамилов И.Т., Айтбаев К.А., Фомин В.В., Муркамилова Ж.А., Сабиров И.С., Райимжанов З.Р. и др. Провоспалительные цитокины у больных с хронической болезнью почек: в фокусе Интгрейкин-6. *Архивъ внутренней медицины*. 2019;(6):428–433. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433>
69. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. PMID: 33807869 <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>

REFERENCES

1. NIHR Themed Review: Living with Covid19. October 2020. Available at: <https://evidence.nihr.ac.uk/themedreview/living-with-covid19/> [Accessed Apr 08, 2021] https://doi.org/10.3310/themedreview_41169
2. O'Sullivan O. Long-term sequelae following previous coronavirus epidemics. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):e68–e70. PMID: 33144403 <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0204>
3. Ahmed H, Patel K, Greenwood DC, Halpin S, Lewthwaite P, Salawu A, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) and Middle East respiratory syndrome (MERS) coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5):jrm00063. PMID: 32449782 <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
4. Iqbal A, Iqbal K, Arshad Ali S, Azim D, Farid E, Baig MD, et al. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus*. 2021;13(2):e13080. PMID: 33680620 <https://doi.org/10.7759/cureus.13080>
5. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(1):145–146. PMID: 33341598 <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.12.025>
6. Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B, et al. Cardiopulmonary recovery after COVID-19—an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J*. 2020 Dec 10:2003481. PMID: 33305539 <https://doi.org/10.1183/13993003.03481-2020> Online ahead of print
7. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. PMID: 33450302 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
8. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. PMID: 32644129 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>
9. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, et al. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2021 Feb 20:1–9. PMID: 33609255 <https://doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3> Online ahead of print.
10. Wang F, Kream RM, Stefano GB. Long-term respiratory and neurological sequelae of COVID-19. *Med Sci Monit*. 2020;26:e928996. PMID: 33177481 <https://doi.org/10.12659/MSM.928996>
11. Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020;111(1):10–12. PMID: 33403997 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
12. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID. *Lancet Respir Med*. 2021;9(2):129. PMID: 33453162 [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00031-X](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00031-X)
13. Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020;371:m3981. PMID: 33055076 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3981>
14. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol*. 2021;93(2):673–674. PMID: 32852801 <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
15. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute Covid-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. PMID: 32784198 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
16. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdin D, Scaff C, et al. COVID-19 Sequelae in adults aged less than 50 years: A Systematic Review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101995. PMID: 33631340 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
17. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2020 Sep 29:e13746. PMID: 32991035 <https://doi.org/10.1111/ijcp.13746> Online ahead of print
18. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. 2020;25:100463. PMID: 32838236 <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2020.100463>
19. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H, et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2020 Nov 21:ciaa1750. PMID: 33220049 <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750> Online ahead of print.

20. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021;397(10270):220–232. PMID: 33428867 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8)
21. Seeherman S, Suzuki YJ. Suzuki Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1659. PMID: 33562193 <https://doi.org/10.3390/ijms22041659>
22. Simmonds P, Williams S, Harvala H. Understanding the outcomes of COVID-19—does the current model of an acute respiratory infection really fit? *J Gen Virol*. 2021;102(3). PMID: 33331810 <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001545>
23. Biradar V, Moran JL. SIRS, Sepsis and Multiorgan Failure. In: Fitridge R, Thompson M, (eds). *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists*. Adelaide (AU): Barr Smith Press; 2011. p. 315–330.
24. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819. PMID: 24919177 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098819> eCollection 2014.
25. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. PMID: 32283147 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063>
26. Zhang L, Li C, Zhou Y, Wang B, Zhang J. Persistent viral shedding lasting over 60 days in a mild COVID-19 patient with ongoing positive SARS-CoV-2. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(5):1141–1144. PMID: 32489935 <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.08>
27. Molina LP, Chow SK, Nickel A, Love JE. Prolonged detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an obstetric patient with antibody seroconversion. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):838–841. PMID: 32701763 <https://doi.org/10.1097/AOG.00000000000004086>
28. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):147–157. PMID: 32391658 <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
29. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573–580. PMID: 33538586 <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.0c00793>
30. Steyers CM 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11324–11349. PMID: 24968272 <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
31. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(19–20):1412–1420. PMID: 20598675 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>
32. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):e132–e133. PMID: 32420587 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>
33. Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial dysfunction and venous thrombosis. *Angiology*. 2018;69(7):564–567. PMID: 28954526 <https://doi.org/10.1177/0003519717732238>
34. Kang S, Narazaki M, Metwally H, Kishimoto T. Historical overview of the interleukin-6 family cytokine. *J Exp Med*. 2020;217(5):e20190347. PMID: 32267936 <https://doi.org/10.1084/jem.20190347>
35. Minciullo PL, Catalano A, Mandraffino G, Casciaro M, Crucitti A, Maltese G, Inflammaging and anti-inflammaging: the role of cytokines in extreme longevity. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2016;64(2):111–126. PMID: 26658771 <https://doi.org/10.1007/s00005-015-0377-3>
36. Reiss AB, Siegert NM, De Leon J. Interleukin-6 in atherosclerosis: atherogenic or atheroprotective? *Clin Lipidology*. 2017;12(1):14–23. <https://doi.org/10.1080/17584299.2017.1319787>
37. Kälsch AI, Scharnagl H, Kleber ME, Windpassinger C, Sattler W, Leipe J, et al. Long- and short-term association of low-grade systemic inflammation with cardiovascular mortality in the LURIC study. *Clin Res Cardiol*. 2020;109(3):358–373. PMID: 31263995 <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01516-9>
38. Fanola CL, Morrow DA, Cannon CP, Jarolim P, Lukas MA, Bode C, et al. Interleukin-6 and the risk of adverse outcomes in patients after an acute coronary syndrome: observations from the SOLID-TIMI 52 (stabilization of plaque using darapladib — thrombolysis in myocardial infarction 52) trial. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(10):e005637. PMID: 29066436 <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.005637>
39. Gager GM, Biesinger B, Hofer F, Winter MP, Hengstenberg C, Jilma B, et al. Interleukin-6 level is a powerful predictor of long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndrome. *Vascul Pharmacol*. 2020;135:106806. PMID: 33035661 <https://doi.org/10.1016/j.vph.2020.106806>
40. Coomes EA, Haghbayan H. Interleukin-6 in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Rev Med Virol*. 2020;30(6):1–9. PMID: 32845568 <https://doi.org/10.1002/rmv.2141>
41. Price J, Lord JM, Harrison P. Inflammaging and platelet hyperreactivity: a new therapeutic target. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):3–5. PMID: 31894663 <https://doi.org/10.1111/jth.14670>
42. Wassmann S, Nickenig G. The role of the AT1 receptor in the cardiovascular continuum. *Eur Heart J Suppl*. 2004;6(Suppl_H):h3–h9. https://doi.org/10.1093/eurheartj/6.suppl_h.h3
43. Schmieder RE. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J Hypertens Suppl*. 2006;24(2):S31–35. PMID: 16601559 <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220101.57896.cd>
44. Benigni A, Cassis P, Remuzzi G. Angiotensin II revisited: new roles in inflammation, immunology and aging. *EMBO Mol Med*. 2010;2(7):247–257. PMID: 20597104 <https://doi.org/10.1002/emmm.201000080>
45. Cheng ZJ, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit*. 2005;11(6):RA194–205. PMID: 15917731
46. Soro-Paavonen A, Gordin D, Forsblom C, Rosengard-Barlund M, Waden J, Thorn L, et al. Circulating ACE2 activity is increased in patients with type 1 diabetes and vascular complications. *J Hypertens*. 2012;30(2):375–383. PMID: 22179088 <https://doi.org/10.1097/hjh.0b013e32834f04b6>
47. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. PMID: 32403217 <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>
48. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, El Sahly HM, Atmar RL, Kulkarni PA. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. PMID: 33403218 <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>
49. Ng WH, Tipih T, Makoah NA, Vermeulen JG, Goedhals D, Sempa JB, et al. Comorbidities in SARS-CoV-2 Patients: a Systematic Review and Meta-Analysis. *mBio*. 2021;12(1):e03647–20. PMID: 33563817 <https://doi.org/10.1128/mBio.03647-20>
50. Shah W, Hillman T, Playford ED, Hishmeh L. Managing the long-term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021;372:n136. PMID: 33483331 <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>
51. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Mar 22. PMID: 33753937 <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z> Online ahead of print.
52. Girard TD, Ware LB, Bernard GR, Pandharipande PP, Thompson JL, Shintani AK, et al. Associations of markers of inflammation and coagulation with delirium during critical illness. *Intensive Care Med*. 2012;38(12):1965–1973. PMID: 22903241 <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2678-x>
53. Baumgart M, Snyder HM, Carrillo MC, Fazio S, Kim H, Johns H. Summary of the evidence on modifiable risk factors for cognitive decline and dementia: a population-based perspective. *Alzheimers Dement*. 2015;11(6):718–726. PMID: 26045020 <https://doi.org/10.1016/j.jalz.2015.05.016>
54. Robertson DA, Savva GM, Kenny RA. Frailty and cognitive impairment—a review of the evidence and causal mechanisms. *Ageing Res Rev*. 2013;12(4):840–851. PMID: 23831959 <https://doi.org/10.1016/j.arr.2013.06.004>
55. Nordvig AS, Rimmer KT, Willey JZ, Thakur KT, Boehme AK, Vargas WS, et al. Potential neurological manifestations of COVID-19. *Neurol Clin Pract*. 2020 June 30. Available at: <https://cp.neurology.org/content/early/2020/06/30/CPJ.0000000000000897/> [Accessed Apr 08, 2021] <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000897>
56. Garrigues E, Janvier P, Kherabi Y, Le Bot A, Hamon A, Gouze H, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect*. 2020;81(6):e4–e6. PMID: 32853602 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>
57. Junhua M, Zhang Q, Gong X, Li L, Zhang Z, Wang J, et al. Analysis of psychological and sleep state of medical staff with novel coronavirus pneumonia. *Herald Med*. 2020;39(3):345–349. <https://doi.org/10.3870/j.issn.1004-0781.2020.03.017>
58. Geriatric Medicine Research Collaborative. Delirium is prevalent in older hospital inpatients and associated with adverse outcomes: results of a prospective multi-centre study on World Delirium Awareness Day. *BMC Med*. 2019;17(1):229. PMID: 31837711 <https://doi.org/10.1186/s12916-019-1458-7>
59. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol (Oxf)*. 2020;229(3):e13473. PMID: 32230777 <https://doi.org/10.1111/apha.13473>
60. Mcloughlin BC, Miles A, Webb TE, Knopp P, Eyres C, Fabbri A, et al. Functional and cognitive outcomes after COVID-19 delirium. *Eur Geriatr Med*. 2020;11(5):857–862. PMID: 32666303 <https://doi.org/10.1007/s41999-020-00553-8>

61. Safavynia SA, Arora S, Pryor KO, García PS. An update on postoperative delirium: clinical features, neuropathogenesis, and perioperative management. *Curr Anesthesiol Rep*. 2018;8(3):252–262. PMID: 30555281
62. Safavynia SA, Goldstein PA. The role of neuroinflammation in postoperative cognitive dysfunction: moving from hypothesis to treatment. *Front Psychiatry*. 2019;9:752. PMID: 30705643 <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00752>
63. Goërtz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, Vaes AW, Meys R, Machado FVC, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020;6(4):00542–2020. PMID: 33257910 <https://doi.org/10.1183/23120541.00542-2020>
64. Verbovov AF, Tsanova IA, Verbovaya NI. Meditsina XXI veka: v fokuse komorbidnost'. *Universitetskaya meditsina Urala*. 2017;3(2):27–31. (in Russ.)
65. Sanyaolu A, Okorie C, Marinkovic A, Patidar R, Younis K, Desai P, et al. Comorbidity and its Impact on Patients with COVID-19. *SN Compr Clin Med*. 2020 Jun 25:1–8. PMID: 32838147 <https://doi.org/10.1007/s42399-020-00363-4> Online ahead of print.
66. Pranata R, Supriyadi R, Huang I, Permana H, Lim MA, Yonas E, et al. The association between chronic kidney disease and new onset renal replacement therapy on the outcome of COVID-19 patients: a meta-analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2020;14:1179548420959165. PMID: 32994700 <https://doi.org/10.1177/1179548420959165>
67. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020;52(7):345–353. PMID: 32643418 <https://doi.org/10.1080/07853890.2020.1790643>
68. Murkamilov IT, Aitbae KA, Fomin VV, Murkamilova ZA, Sabirov IS, Rayimzhanov ZR, et al. Pro-inflammatory cytokines in patients with chronic kidney disease: interleukin-6 in focus. *The Russian Archives of Internal Medicine*. 2019;9(6):428–433. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2019-9-6-428-433>
69. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. PMID: 33807869 <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Иванников Александр Александрович

клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, ivannikov_a95@mail.ru;

30%: сбор и обработка материала, написание текста, редактирование

Эсауленко Анна Николаевна

клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-4940-9574>, aesaulekko95@mail.ru;

24%: сбор и обработка материала

Васильченко Мария Кирилловна

клинический ординатор по специальности «кардиология», ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-4831-7977>, maryvasil25@mail.ru;

22%: сбор и обработка материала, написание текста

Алиджанова Хафиза Гафуровна

доктор медицинских наук, старший преподаватель учебного центра, ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0002-6229-8629>, doctorhafiza@mail.ru;

12%: концепция, дизайн, анализ литературы, редактирование

Петриков Сергей Сергеевич

член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, директор ГБУЗ «НИИ СП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ»;

<https://orcid.org/0000-0003-3292-8789>, petrikovss@sklif.mos.ru;

12%: концепция, дизайн, редактирование, утверждение рукописи

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов

COVID-19 and Cardiovascular System. Part II. Post-COVID Syndrome

A.A. Ivannikov, A.N. Esaulenko, M.K. Vasilchenko, Kh.G. Alidzhanova✉, S.S. Petrikov

Training center

N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine of the Moscow Healthcare Department
3 B. Sukharevskaya square, Moscow, 129090, Russian Federation

✉ **Contacts:** Khafiza G. Alidzhanova, Doctor of Medical Sciences, Senior Researcher of the Training Center N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine.
Email: doctorhafiza@mail.ru

ABSTRACT Long-term consequences of COVID-19 remain the subject of active research interest. In this article the Post-COVID-19 syndrome (PCS) main features and symptoms are considered, its incidence and link with comorbidity is presented and the possible mechanisms are discussed. Due to the damage COVID-19 has on lungs, heart, brain and other systems, patients with PCS require multidisciplinary management.

Keywords: COVID-19, postcovid syndrome, comorbidity

For citation Ivannikov A.A., Esaulenko A.N., Vasilchenko M.K., Alidzhanova Kh.G., Petrikov S.S. COVID-19 and Cardiovascular System. Part II. Post-COVID Syndrome. *Russian Sklifosovsky Journal of Emergency Medical Care*. 2021;10(2):248–258. <https://doi.org/10.23934/2223-9022-2021-10-2-248-258> (in Russ.)

Conflict of interest Authors declare lack of the conflicts of interests

Acknowledgments, sponsorship The study had no sponsorship

Affiliations

Aleksandr A. Ivannikov

Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine;
<https://orcid.org/0000-0002-9738-1801>, ivannikov_a95@mail.ru;
30%, collecting and processing material, text writing, editing

Anna N. Esaulenko	Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-4940-9574 , aesaulenko95@mail.ru ; 24%, collection and processing of material
Maria K. Vasilchenko	Cardiology Clinical Resident, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-4831-7977 , maryvasil25@mail.ru ; 22%, collecting and processing material, writing text
Khafiza G. Alidzhanova	Doctor of Medical Sciences, Senior Lecturer, Training Center, N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0002-6229-8629 , doctorhafiza@mail.ru ; 12%, concept, design, literature analysis, editing
Sergei S. Petrikov	Corresponding Member of RAS, Doctor of Medical Sciences, Director of the N.V. Sklifosovsky Research Institute for Emergency Medicine; https://orcid.org/0000-0003-3292-8789 , petrikovss@sklif.mos.ru ; 12%, concept, design, editing, manuscript approval

Received on 14.04.2021

Review completed on 19.05.2021

Accepted on 19.05.2021

Поступила в редакцию 14.04.2021

Рецензирование завершено 19.05.2021

Принята к печати 19.05.2021