

Одышка у пациентов в постковидном периоде

В.И. Подзолков, М.В. Ветлужская[✉], И.Д. Медведев, А.А. Абрамова, Г.А. Кисленко

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

Аннотация

Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) может приводить к возникновению отдаленных последствий, в частности к постковидному синдрому, одним из частых проявлений которого является одышка. В постковидный период одышка может сохраняться от одного до нескольких месяцев и, возможно, лет, существенно влияя на качество жизни пациентов. В обзоре рассмотрены возможные факторы риска и причины одышки в постковидном периоде, включая повреждение легочной ткани, патологию сердечной-сосудистой системы, синдром гипервентиляции, дисфункцию вегетативной нервной системы, детренированность, анемию и пр. Представлен анализ ковид-ассоциированных причин одышки в зависимости от тяжести течения острой COVID-19. Показана важность мультидисциплинарного подхода в диагностике и лечении пациентов с одышкой после перенесенной COVID-19.

Ключевые слова: одышка, COVID-19, постковидный синдром, синдром гипервентиляции, постковидный легочный фиброз, синдром последствий интенсивной терапии

Для цитирования: Подзолков В.И., Ветлужская М.В., Медведев И.Д., Абрамова А.А., Кисленко Г.А. Одышка у пациентов в постковидном периоде. Терапевтический архив. 2024;96(7):706–712. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202785

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

REVIEW

Dyspnea in post-COVID-19 patients: A review

Valery I. Podzolkov, Maria V. Vetluzhskaya[✉], Ivan D. Medvedev, Antonina A. Abramova, Galina A. Kislenco

Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

Abstract

New coronavirus infection may lead to long-term consequences, particularly to post-COVID syndrome, one of the most common manifestations of which is dyspnea. Post-COVID-19 shortness of breath may persist from one to several months and even years that results in low quality of life of patients. The review highlights possible risk factors and causes of dyspnea in post-COVID period such as lung damage, cardiovascular pathology, hyperventilation syndrome, dysfunction of the autonomic nervous system, detraining, anemia, etc. The authors present data about COVID-19-associated causes of dyspnea and severity of acute COVID-19. The review emphasizes the importance of a multidisciplinary approach to the diagnosis and treatment of patients with shortness of breath in post-COVID-19 period.

Keywords: dyspnea, COVID-19, post-COVID syndrome, hyperventilation syndrome, post-COVID-19 pulmonary fibrosis, post intensive care syndrome

For citation: Podzolkov VI, Vetluzhskaya MV, Medvedev ID, Abramova AA, Kislenco GA. Dyspnea in post-COVID-19 patients: A review. Terapevticheskii Arkhiv (Ter. Arkh.). 2024;96(7):706–712. DOI: 10.26442/00403660.2024.07.202785

Одышка – одна из наиболее распространенных жалоб в клинической практике (КП), частота которой у взрослых в общей популяции составляет 10–49% [1]. Согласно определению Американского торакального общества одышка представляет собой «субъективное ощущение дискомфорта при дыхании, который имеет разные проявления и степень выраженности» [2]. Степень дыхательного дискомфорта не всегда коррелирует с тяжестью состояния

пациента и/или наличием органической патологии, однако оказывает существенное влияние на качество жизни (КЖ) пациента и его психоэмоциональный статус.

Пандемия новой коронавирусной инфекции (COVID-19) привела к повышенному интересу клиницистов к проблеме одышки, т.к. это один из наиболее частых симптомов, беспокоящих пациентов, перенесших COVID-19, причем речь, как правило, идет о хронической

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ветлужская Мария Владимировна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.
E-mail: vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru

Подзолков Валерий Иванович – д-р мед. наук, проф., зав. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Медведев Иван Дмитриевич – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Абрамова Антонина Аркадьевна – канд. мед. наук, доц. каф. факультетской терапии №2 Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

Кисленко Галина Андреевна – студентка Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского

[✉]Maria V. Vetluzhskaya. E-mail: vetluzhskaya_m_v@staff.sechenov.ru; ORCID: 0000-0001-9733-4813

Valery I. Podzolkov. ORCID: 0000-0002-0758-5609

Ivan D. Medvedev. ORCID: 0000-0003-4210-2841

Antonina A. Abramova. ORCID: 0000-0002-3311-6072

Galina A. Kislenco. ORCID: 0009-0003-7734-8830

одышке, сохраняющейся более 1 мес. По данным систематического обзора 2021 г., одышка наблюдалась у 61% из 5440 участников 25 обсервационных исследований и входила в тройку лидеров проявлений постковидного синдрома (ПКС) наряду с кардиалгией и усталостью, частота которых составила 89 и 65% соответственно [3]. Аналогичные данные описаны в систематическом обзоре 2022 г., включившем 13 клинических исследований: одышка беспокоила 14,55–71% пациентов в возрасте 15–67 лет [4].

По данным Всемирной организации здравоохранения, число заболевших COVID-19 к марту 2023 г. составило 682 041 292 в мире и 22 348 867 в России, соответственно, можно предполагать, что одышка после COVID-19 будет наблюдаться примерно у 99–484 млн людей [5]. Сохранение и/или появление симптомов более 4 нед после COVID-19 получило название «долгий ковид» (long COVID). При этом выделяют продолжающийся симптоматический COVID-19 (в течение 4–12 нед) и ПКС, который сохраняется >12 нед при отсутствии альтернативного диагноза (рис. 1) [6].

Возникновение одышки после COVID-19 может быть обусловлено разными причинами и требует проведения тщательного дифференциального диагноза для выбора оптимальной тактики ведения пациента. Одной из причин многообразия постковидной одышки является мультиорганное поражение при COVID-19 за счет особенностей локализации рецепторов ангиотензинпревращающего фермента 2, являющихся входными воротами для вируса SARS-CoV-2 (вызывающего COVID-19), которых больше всего в дыхательных путях, эпителии альвеол легких, тонкого кишечника и почек, а также в эндотелии артерий и вен, гладкомышечном слое артерий [7]. Кроме того, существуют данные о возможности непосредственного инфицирования вирусом SARS-CoV-2 нейронов [8], что также может способствовать возникновению постковидных проявлений.

Основные гипотезы, объясняющие развитие ПКС, представлены на рис. 2.

Прямое повреждение вирусом, микро- и макрососудистый тромбоз, системное воспаление, развитие ковид-ассоциированной эндотелиальной дисфункции приводят к нарушениям функции дыхательной системы (ДС), сердечно-сосудистой системы (ССС) и нервной системы (НС) как в острый период COVID-19, так и в дальнейшем в виде отдаленных последствий, в том числе одышки.

Какие факторы увеличивают вероятность возникновения одышки в постковидный период (ПКП)?

Согласно данным систематического обзора 2022 г., включающего 119 клинических исследований, одышка после COVID-19 возникала чаще у женщин (22% по сравнению с 14% у мужчин; $p < 0,001$), лиц старше 50 лет (29% по сравнению с 21% у лиц моложе 50 лет; $p = 0,024$), жителей Европы и Северной Америки (31 и 23% соответственно по сравнению с 13% у жителей Азии; $p < 0,001$), после тяжелого течения COVID-19 (26% по сравнению с 16% при легкой и средней степени тяжести; $p < 0,001$) [9]. Одышку чаще диагностировали при очных визитах – в 33% случаев, по сравнению с онлайн-посещениями и телефонными визитами, а также при анализе электронных историй болезни, при которых ее выявляли в 23, 21 и 11% случаев соответственно ($p < 0,001$).

В ряде исследований показано, что риск развития одышки в ПКП выше у пациентов с ожирением и предшествующими сопутствующими заболеваниями, в частности при наличии в анамнезе хронической обструктивной болезни легких [10].



Рис. 1. Классификация постковидных проявлений.

Fig. 1. Classification of post-COVID manifestations.



Рис. 2. Возможные механизмы возникновения ПКС.

Fig. 2. Possible mechanisms of post-COVID syndrome occurrence.

Выявлена тенденция к снижению частоты одышки с течением времени. Так, в исследовании В. Zheng и соавт. (2022 г.) через 1–6 мес после COVID-19 одышку наблюдали у 28% пациентов, через 7–12 мес – у 20% ($p < 0,05$) [9]. Важно отметить, что развитие одышки в ПКП может быть обусловлено как декомпенсацией диагностированных ранее, до острого COVID-19, хронических заболеваний (ХЗ), так и манифестацией новых.

К наиболее частым причинам хронической одышки в КП врача-терапевта относят хроническую обструктивную болезнь легких, хроническую сердечную недостаточность, анемию. Сохранение и/или прогрессирование одышки в ПКП у пациентов с наличием данных заболеваний в анамнезе может быть обусловлено проявлением основного заболевания, что обуславливает необходимость их обследования по стандартам, рекомендованным при соответствующих нозологиях.

Можно выделить ковид-ассоциированные причины одышки (рис. 3).

У пациентов с легким/бессимптомным течением COVID-19 дискомфорт при дыхании обусловлен, как правило, функциональными нарушениями: синдромом

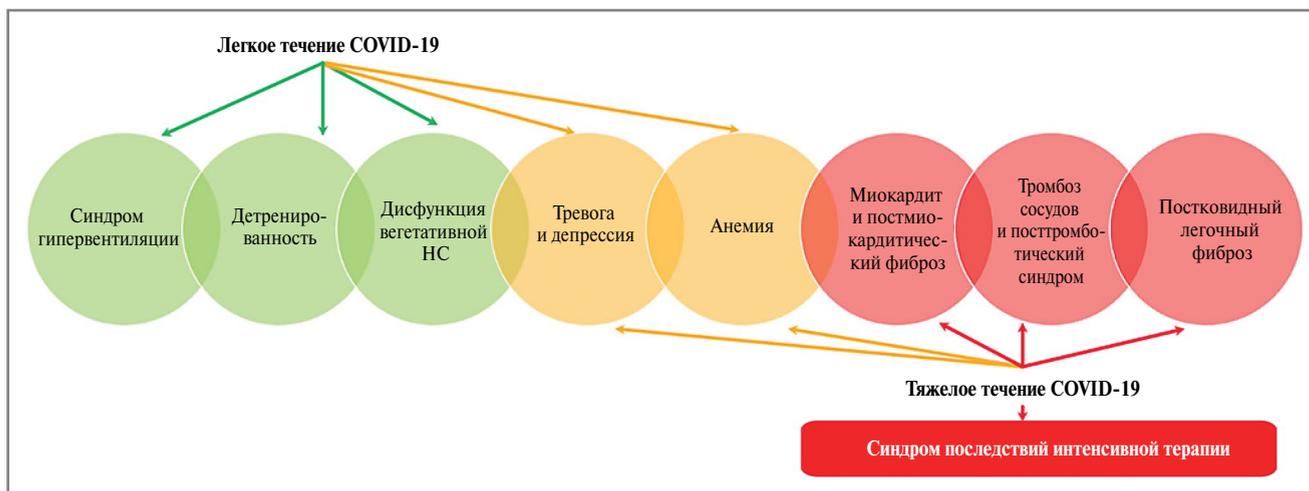


Рис. 3. Ковид-ассоциированные причины одышки в ПКП.

Fig. 3. COVID-associated causes of shortness of breath in post-COVID period.

гипервентиляции, детренированностью. Наряду с этим у пациентов может возникать дисфункция вегетативной НС (ДВНС).

Синдром гипервентиляции в ПКП

Причиной синдрома гипервентиляции считается избыточная стимуляция дыхательного центра в продолговатом мозге, что, соответственно, приводит к ощущению нехватки воздуха. Важно отметить, что у пациентов с ПКС после легкого течения COVID-19 провоцирующим фактором гипервентиляции является физическая нагрузка (ФН), при этом, как правило, отсутствуют изменения газового состава артериальной крови или признаки патологии ДС или ССС, которые могли бы привести к гипервентиляции [11]. Возможно, данный процесс связан с возникновением афферентных сигналов от скелетной мускулатуры, по аналогии с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости, проявления которого очень похожи на ПКС. Так, согласно данным К. Wirth и соавт. (2021 г.), у больных с миалгическим энцефаломиелитом возникают дисфункция митохондрий и нарушение микроциркуляции в скелетных мышцах [12], что может приводить к дискомфорту при дыхании.

Детренированность

Снижение толерантности к ФН наблюдается в той или иной степени у большинства пациентов после COVID-19, в связи с чем, согласно рекомендациям Европейского респираторного общества и Американского торакального общества, каждому пациенту в ПКП целесообразно проведение кардиопульмонального нагрузочного теста [13], анализ результатов которого позволяет предполагать, что основной причиной низкой переносимости ФН, наблюдаемой в 30–55% случаев после COVID-19, является именно детренированность, а не патология ДС или ССС [14–16]. Соответственно, для данных пациентов, как правило, характерно снижение КЖ при сохранении благоприятного прогноза.

Дисфункция вегетативной НС

В последние годы в качестве одной из возможных причин развития ДВНС рассматриваются аутоиммунные процессы, в частности образование аутоантител к рецепторам, сопря-

женным с G-белком (G-protein-coupled receptors – GPCRs), или к так называемым серпантинным рецепторам [17].

В ряде исследований подтверждена роль COVID-19 как триггера аутоиммунных реакций [18, 19], а согласно G. Wallukat и соавт. (2021 г.) аутоантитела к серпантинным рецепторам обнаружены у пациентов с клиникой ПКС [20], что объясняет появление ДВНС после перенесенного COVID-19 [21]. Интересно отметить схожесть клинических проявлений ПКС с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости после других вирусных инфекций, при которых также обсуждается роль ДВНС [22, 23].

Тревога и депрессия

Связь тревоги и депрессии с возникновением одышки обнаружена еще до пандемии COVID-19, причем не только у пациентов с ХЗ легких [24], но и в общей популяции [25].

Согласно данным систематического обзора и метаанализа (2022 г.), включавшего 151 исследование из 32 стран с участием 1 285 407 пациентов, частота психиатрических нарушений (в том числе депрессии, тревоги, посттравматического стрессового расстройства) в ПКП достигает 25,7% (95% доверительный интервал 21,4–30,2) [26].

По данным L. Premraj и соавт. (2022 г.), тревога и депрессия в ПКП встречались чаще у пациентов, получавших амбулаторное лечение острого COVID-19 – в 31 и 27% случаев соответственно, по сравнению с госпитализированными больными, у которых приведенные психиатрические проявления выявлены в 16 и 12% случаев [27]. При оценке влияния временного фактора на возникновение психиатрических проявлений, в частности при сравнении временных интервалов «3–6 мес» и «>6 мес» после COVID-19, обнаружена парадоксальная тенденция к увеличению распространенности тревоги и депрессии в отдаленные сроки [27].

Анемия в ПКП

В общей КП частой причиной одышки является анемия, основные причины которой в ПКП представлены на рис. 4.

В ряде исследований показано, что вирус SARS-CoV-2 может поражать клетки-предшественники эритропоэза [28, 29], что в свою очередь приводит к изменениям структуры эритроцитов, например к повышению индекса RDW (ширины распределения эритроцитов) [30] и сниже-

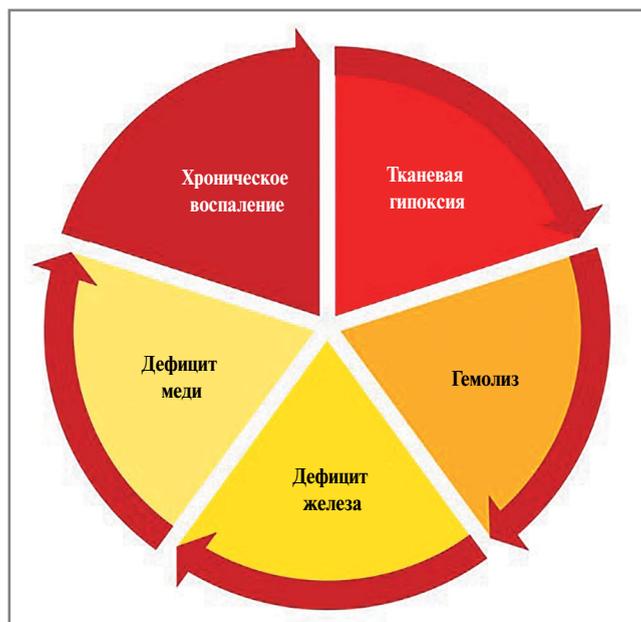


Рис. 4. Основные причины анемии после COVID-19.

Fig. 4. The main causes of anemia after COVID-19.

нию способности эритроцитов связывать кислород с последующим развитием тканевой гипоксии [31].

Кроме того, у больных COVID-19 повышен риск развития гемолитической анемии [32, 33], что обусловлено наличием на поверхности эритроцитов специфических рецепторов, с которыми может связываться SARS-CoV-2, в частности белка CD-147 (кластера дифференцировки 147) и анион-транспортного белка 3 (Band 3 protein). Гемолиз возникает либо вследствие прямого цитотоксического эффекта, либо за счет образования аутоантител с последующим разрушением клетки [34]. В исследовании A. Algassim и соавт. (2021 г.) аутоиммунная гемолитическая анемия выявлена у 9% госпитализированных пациентов с COVID-19 и у 14,7% больных, проходивших лечение в отделении интенсивной терапии, при этом снижение уровня гемоглобина менее 120 г/л связывали с неблагоприятным прогнозом и увеличением длительности госпитализации [35].

Наличие хронического воспаления с высокими уровнями таких маркеров, как интерлейкин-6, С-реактивный белок, гепсидин, у больных, перенесших COVID-19, может приводить к развитию анемии и ХЗ, в частности за счет негативного влияния воспалительных цитокинов на клеточ-предшественники эритропоэза [36].

В ряде исследований показано, что у 90% пациентов, госпитализированных по поводу острого COVID-19, обнаружен низкий уровень сывороточного железа [37, 38]. При этом у 30% пациентов дефицит железа сохраняется через 60 дней после заболевания [39].

Наряду с перечисленными еще одной из причин развития анемии может быть передозировка цинк-содержащих витаминов и биодобавок за счет формирования дефицита меди и/или дефицита железа [40].

Одышка у пациентов после тяжелого течения острого COVID-19

При тяжелом течении COVID-19 одышка возникает чаще [41]. В этом случае, как правило, выявляются структурные поражения органов: постковидный легочный фиброз (ПЛФ), тромбоз сосудов легких и посттромбоэмбо-

лический синдром, миокардит и постмиокардитический фиброз. Отдельно в качестве причин одышки после тяжелого течения COVID-19 и лечения в условиях реанимации можно выделить синдром «после-интенсивной терапии».

Постковидный легочный фиброз

ПЛФ является одним из самых тяжелых и неблагоприятных последствий COVID-19. Согласно данным систематического обзора 2022 г. с включением 13 исследований и 2018 пациентов, распространенность ПЛФ достигала 44,9% [42]. Приведенные данные сопоставимы с частотой ЛФ после эпидемий других коронавирусов: SARS-CoV и MERS-CoV – 62 и 33 % соответственно [43, 44].

Распространенность ПЛФ зависит от возраста: средний возраст пациентов с данной патологией и без нее составил 59 и 48,5 года соответственно ($p=0,0033$). Факторами риска ПЛФ являются ковид-ассоциированная пневмония, острый респираторный дистресс-синдром, сепсис, связанный с COVID-19, тромбоз легочной артерии (ТЭЛА), а также искусственная вентиляция легких, т.е. тяжелое течение острого COVID-19 [45].

Риск развития ПЛФ достоверно выше у пациентов с такими косвенными проявлениями тяжелого течения COVID-19, как длительная госпитализация, лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, терапия антибиотиками и стероидами [42].

Тромбоз сосудов легких и посттромбоэмболический синдром

Доказано, что в острый период COVID-19 у пациентов повышен риск венозных тромбозов (ВТЭО) – тромбоза глубоких вен и ТЭЛА, которые выявляются примерно у 5–15% пациентов [46]. Хотя частота ВТЭО достигает максимума в острый период COVID-19 – 46,4 случая на 100 тыс. населения, а затем существенно снижается в ПКП – до 1,4 через 91–80 дней после COVID-19, риск развития данных осложнений остается повышенным даже в ПКП. По данным V. Lo Re 3rd и соавт. (2010 г.), риск тромбоза глубоких вен через 90 дней после острого COVID-19 выше по сравнению с гриппом (отношение шансов 1,89) [47]. К факторам риска ВТЭО после выписки из стационара относят ВТЭО в анамнезе, уровень С-реактивного белка перед выпиской >10 мг/мл и D-димера (маркера тромбообразования) >3 мкг/мл [48].

Миокардит и постмиокардитический фиброз

Согласно данным мультицентрового ретроспективного исследования с участием 56 963 пациентов распространенность миокардита составила 2,4–4,1 на 1 тыс. госпитализированных с COVID-19 пациентов [49].

В проспективном исследовании V. Puntmann и соавт. (2022 г.) с оценкой клинических данных и результатов магнитно-резонансной томографии сердца на 109 и 329-й день после диагностированного COVID-19 обнаружено, что у пациентов с сердечно-сосудистыми жалобами на первом визите чаще определяли признаки миокардита и перикардита, при этом на втором визите жалобы сохранялись у 53%, а новые симптомы появились у 5% больных [50].

Данные по долгосрочным проявлениям приведенного сердечно-сосудистого осложнения COVID-19 достаточно ограничены, однако, согласно рекомендациям Американской коллегии кардиологов, профессиональным спортсменам целесообразно ограничить ФН в течение 3–6 мес после ковид-ассоциированного миокардита [51]. В когортном исследовании с участием 100 пациентов в ПКП повышен-

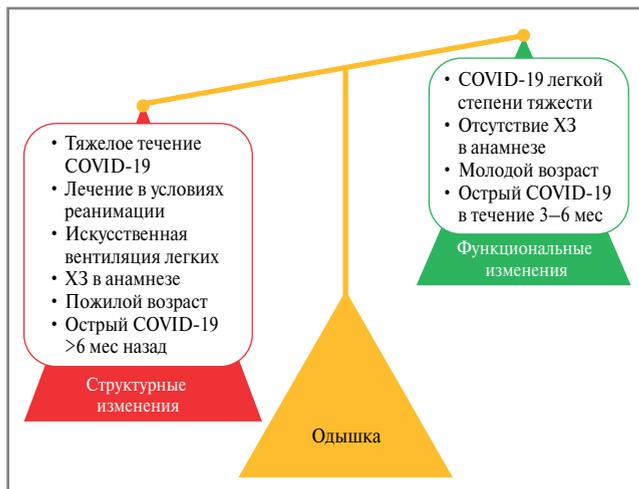


Рис. 5. Факторы, повышающие и/или понижающие вероятность структурных или функциональных изменений как причины одышки в ПКП.

Fig. 5. Factors that increase and/or decrease the likelihood of structural or functional changes as a cause of dyspnea in post-COVID period.

ные сигналы на T1-взвешенных изображениях выявлены в 73%, на T2-взвешенных изображениях – в 60%, фиброз миокарда – в 32% случаев [52].

Наряду с ковид-ассоциированным повреждением миокарда в настоящее время описаны случаи мРНК вакциноопосредованного миокардита. Так, по данным Ø. Karlstad и соавт. (2022 г.), выявлено 107 случаев у 23,1 млн вакцинированных в Дании, Финляндии, Норвегии и Швеции [53]. При этом отдаленный прогноз у них в целом благоприятный, а преимущества вакцинации, по мнению исследователей, выше риска развития данного осложнения [54].

Причиной одышки может стать синусовая тахикардия [55], которая часто наблюдается при COVID-19. Так, согласно данным В.И. Подзолкова и соавт. (2021 г.) данная аритмия выявлена у каждого 5-го пациента, госпитализированного с COVID-19 [56].

Синдром последствий интенсивной терапии

Приведенный синдром, описанный у пациентов, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии, может наблюдаться в течение многих месяцев. Причиной длительно сохраняющейся одышки у таких пациентов могут быть нейромышечные проявления (полимионопатия критических состояний и респираторная нейропатия), когнитивно-ментальные нарушения (тревога, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство), а также длительная иммобилизация [57, 58].

В когортных исследованиях у пациентов после тяжелого COVID-19 и лечения в условиях отделения реанима-

ции и интенсивной терапии достоверно чаще наблюдали депрессию, тревогу и посттравматическое стрессовое расстройство, причем даже через 6 мес после выписки из стационара [59, 60].

Соответственно, одышка является одной из самых распространенных жалоб после перенесенного COVID-19, выявление причин которой требует проведения тщательного дифференциального диагноза и оценки вероятности функциональных/органических изменений в ПКП (рис. 5).

Для осуществления диагностического поиска, наряду с тщательным физикальным осмотром и такими рутинными лабораторно-инструментальными методами исследования при одышке, как общий анализ крови, панель обмена железа (железа сыворотки, ферритина, трансферрина), коагулограмма, сатурация крови кислородом, обзорная рентгенография органов грудной клетки, электрокардиография, трансторакальная эхокардиография, спирометрия, целесообразно провести кардиопульмональный тест, компьютерную томографию легких (при подозрении на интерстициальные болезни легких), магнитно-резонансную томографию сердца (при подозрении на миокардит), компьютерную томографическую ангиографию (при подозрении на ТЭЛА), функциональные тесты – пробу с 6-минутной ходьбой, ортостатическую пробу, а также следует использовать опросники для оценки КЖ (EQ 5D, SF-36 и пр.), уровня тревоги и депрессии (Госпитальную шкалу HADS, GAD-7, PHQ-9 и пр.), вероятности синдрома гипервентиляции (Наймигенский опросник).

Раскрытие интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Disclosure of interest. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: В.И. Подзолков – разработка концепции, окончательное утверждение рукописи; М.В. Ветлужская – разработка концепции, написание статьи, редактирование; И.Д. Медведев, А.А. Абрамова, Г.А. Кисленко – сбор данных, написание статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the work: V.I. Podzolkov – concept development, final approval of the manuscript; M.V. Vetluzhskaya – concept development, article writing, editing; I.D. Medvedev, A.A. Abramova, G.A. Kislenco – data collection, article writing.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Список сокращений

ВТЭО – венозные тромбоемболические осложнения
ДВНС – дисфункция вегетативной нервной системы
ДС – дыхательная система
КЖ – качество жизни
КП – клиническая практика
НС – нервная система
ПКП – постковидный период
ПКС – постковидный синдром

ПЛФ – постковидный легочный фиброз
ССС – сердечно-сосудистая система
ТЭЛА – тромбоэмболия легочной артерии
ФН – физическая нагрузка
ХЗ – хроническое заболевание
COVID-19 – коронавирусная инфекция
SARS-CoV-2 – вирус, вызывающий коронавирусную инфекцию

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Karki P. Prevalence and cause of Dyspnea in a general population: The Tromsø Study. HEL-3950 Master's thesis in Public Health September. Available at: <https://munin.uit.no/bitstream/handle/10037/8313/thesis.pdf?sequence=2&isAllowed=y>. Accessed: 26.12.2023.
2. Parshall MB, Schwartzstein RM, Adams L, et al. An official American Thoracic Society statement: update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(4):435-52. DOI:10.1164/rccm.201111-2042ST
3. Cabrera Martimbiano AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract*. 2021;75(10):e14357. DOI:10.1111/ijcp.14357
4. d'Ettoire G, Gentilini Cacciola E, Santinelli L, et al. Covid-19 sequelae in working age patients: A systematic review. *J Med Virol*. 2022;94(3):858-68. DOI:10.1002/jmv.27399
5. Статистика коронавируса в мире. Режим доступа: <https://gogov.ru/covid-19/world>. Ссылка активна на 26.12.2023 [Statistika koronavirusa v mire. Available at: <https://gogov.ru/covid-19/world>. Accessed: 26.12.2023 (in Russian)].
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567261>. Accessed: 26.12.2023.
7. Cardiology, United States American College. COVID-19 Clinical Guidance for the Cardiovascular Care Team. Available at: <https://www.acc.org/~media/665AFA1E710B4B3293138D14BE8D1213.pdf>. Accessed: 26.12.2023.
8. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18-22. DOI:10.1016/j.bbi.2020.03.031
9. Zheng B, Daines L, Han Q, et al. Prevalence, risk factors and treatments for post-COVID-19 breathlessness: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166). DOI:10.1183/16000617.0071-2022
10. Awatade NT, Wark PAB, Chan ASL, et al. The Complex Association between COPD and COVID-19. *J Clin Med*. 2023;12(11). DOI:10.3390/jcm12113791
11. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Dyspnea in Post-COVID Syndrome following Mild Acute COVID-19 Infections: Potential Causes and Consequences for a Therapeutic Approach. *Medicina (Kaunas)*. 2022;58(3). DOI:10.3390/medicina58030419
12. Wirth KJ, Scheibenbogen C. Pathophysiology of skeletal muscle disturbances in Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS). *J Transl Med*. 2021;19(1):162. DOI:10.1186/s12967-021-02833-2
13. Bai C, Chotirmall SH, Rello J, et al. Updated guidance on the management of COVID-19: from an American Thoracic Society/European Respiratory Society coordinated International Task Force (29 July 2020). *Eur Respir Rev*. 2020;29(157). DOI:10.1183/16000617.0287-2020
14. Rinaldo RF, Mondoni M, Parazzini EM, et al. Deconditioning as main mechanism of impaired exercise response in COVID-19 survivors. *Eur Respir J*. 2021;58(2). DOI:10.1183/13993003.00870-2021
15. Jahn K, Sava M, Sommer G, et al. Exercise capacity impairment after COVID-19 pneumonia is mainly caused by deconditioning. *Eur Respir J*. 2022;59(1). DOI:10.1183/13993003.01136-2021
16. Gao Y, Chen R, Geng Q, et al. Cardiopulmonary exercise testing might be helpful for interpretation of impaired pulmonary function in recovered COVID-19 patients. *Eur Respir J*. 2021;57(1). DOI:10.1183/13993003.04265-2020
17. Halpert G, Amital H, Shoenfeld Y. Dysregulation of G protein-coupled receptors of the autonomic nervous system, adrenergic and muscarinic acetylcholine receptors, in patients with autoimmune dysautonomic-related disorders. *Brain Behav Immun Health*. 2020;4:100056. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100056
18. Dotan A, Shoenfeld Y. Perspectives on vaccine induced thrombotic thrombocytopenia. *J Autoimmun*. 2021;121:102663. DOI:10.1016/j.jaut.2021.102663
19. Dotan A, Mahroum N, Bogdanos DP, Shoenfeld Y. COVID-19 as an infectome paradigm of autoimmunity. *J Allergy Clin Immunol*. 2022;149(1):63-4. DOI:10.1016/j.jaci.2021.11.009
20. Wallukat G, Hohberger B, Wenzel K, et al. Functional autoantibodies against G-protein coupled receptors in patients with persistent Long-COVID-19 symptoms. *J Transl Autoimmun*. 2021;4:100100. DOI:10.1016/j.jtauto.2021.100100
21. Dotan A, David P, Arnheim D, Shoenfeld Y. The autonomic aspects of the post-COVID19 syndrome. *Autoimmun Rev*. 2022;21(5):103071. DOI:10.1016/j.autrev.2022.103071
22. Goodman BP, Khoury JA, Blair JE, Grill MF. COVID-19 Dysautonomia. *Front Neurol*. 2021;12:624968. DOI:10.3389/fneur.2021.624968
23. Ursini F, Ciaffi J, Mancarella L, et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey. *RMD Open*. 2021;7(3). DOI:10.1136/rmdopen-2021-001735
24. Neuman A, Gunnbjörnsdóttir M, Tunsäter A, et al. Dyspnea in relation to symptoms of anxiety and depression: A prospective population study. *Respir Med*. 2006;100(10):1843-9. DOI:10.1016/j.rmed.2006.01.016
25. Currow DC, Chang S, Reddel HK, et al. Breathlessness, Anxiety, Depression, and Function-The BAD-F Study: A Cross-Sectional and Population Prevalence Study in Adults. *J Pain Symptom Manage*. 2020;59(2):197-205.e2. DOI:10.1016/j.jpainsymman.2019.09.021
26. Zeng N, Zhao YM, Yan W, et al. A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry*. 2023;28(1):423-33. DOI:10.1038/s41380-022-01614-7
27. Premraj L, Kannapadi NV, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*. 2022;434:120162. DOI:10.1016/j.jns.2022.120162
28. Hueriga Encabo H, Grey W, Garcia-Albornoz M, et al. Human Erythroid Progenitors Are Directly Infected by SARS-CoV-2: Implications for Emerging Erythropoiesis in Severe COVID-19 Patients. *Stem Cell Reports*. 2021;16(3):428-36. DOI:10.1016/j.stemcr.2021.02.001
29. Elahi S. Hematopoietic responses to SARS-CoV-2 infection. *Cell Mol Life Sci*. 2022;79(3):187. DOI:10.1007/s00018-022-04220-6
30. Grau M, Ibershoff L, Zacher J, et al. Even patients with mild COVID-19 symptoms after SARS-CoV-2 infection show prolonged altered red blood cell morphology and rheological parameters. *J Cell Mol Med*. 2022;26(10):3022-30. DOI:10.1111/jcmm.17320
31. Cosic I, Cosic D, Loncarevic I. RRM Prediction of Erythrocyte Band3 Protein as Alternative Receptor for SARS-CoV-2. *Virus Appl Sci*. 2020;10(11):4053. DOI:10.3390/app10114053
32. AbouYabis AN, Bell GT. Hemolytic Anemia Complicating COVID-19 Infection. *J Hematol*. 2021;10(5):221-7. DOI:10.14740/jh906
33. Taherifard E, Taherifard E, Movahed H, Mousavi MR. Hematologic autoimmune disorders in the course of COVID-19: a systematic review of reported cases. *Hematology*. 2021;26(1):225-39. DOI:10.1080/16078454.2021.1881225
34. Al-Kuraishy HM, Al-Gareeb AI, Kaushik A, et al. Hemolytic anemia in COVID-19. *Ann Hematol*. 2022;101(9):1887-95. DOI:10.1007/s00277-022-04907-7
35. Algassim AA, Elghazaly AA, Alnahdi AS, et al. Prognostic significance of hemoglobin level and autoimmune hemolytic anemia in SARS-CoV-2 infection. *Ann Hematol*. 2021;100(1):37-43. DOI:10.1007/s00277-020-04256-3
36. Suriawinata E, Mehta KJ. Iron and iron-related proteins in COVID-19. *Clin Exp Med*. 2023;23(4):969-91. DOI:10.1007/s10238-022-00851-y
37. Zhao K, Huang J, Dai D, et al. Serum Iron Level as a Potential Predictor of Coronavirus Disease 2019 Severity and Mortality: A Retrospective Study. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(7):ofaa250. DOI:10.1093/ofid/ofaa250
38. Nai A, Lorè NI, Pagani A, et al. Hepcidin levels predict Covid-19 severity and mortality in a cohort of hospitalized Italian patients. *Am J Hematol*. 2021;96(1):E32-5. DOI:10.1002/ajh.26027
39. Sonnweber T, Boehm A, Sahanic S, et al. Persisting alterations of iron homeostasis in COVID-19 are associated with non-resolving lung pathologies and poor patients' performance: a prospective observational cohort study. *Respir Res*. 2020;21(1):276. DOI:10.1186/s12931-020-01546-2
40. Jeng SS, Chen YH. Association of Zinc with Anemia. *Nutrients*. 2022;14(22). DOI:10.3390/nu14224918

41. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(6):892-6. DOI:10.1016/j.cmi.2021.02.019
42. Hama Amin BJ, Kakamad FH, Ahmed GS, et al. Post COVID-19 pulmonary fibrosis; a meta-analysis study. *Ann Med Surg (Lond).* 2022;77:103590. DOI:10.1016/j.amsu.2022.103590
43. Antonio GE, Wong KT, Hui DS, et al. Thin-section CT in patients with severe acute respiratory syndrome following hospital discharge: preliminary experience. *Radiology.* 2003;228(3):810-5. DOI:10.1148/radiol.2283030726
44. Das KM, Lee EY, Singh R, et al. Follow-up chest radiographic findings in patients with MERS-CoV after recovery. *Indian J Radiol Imaging.* 2017;27(3):342-9. DOI:10.4103/ijri.IJRI_469_16
45. Харарезов Д.А., Лазутин Ю.Н., Мирзоян Э.А., и др. Фиброз легких как следствие COVID-19. Обзор литературы. *Современные проблемы науки и образования.* 2022;2:143 [Kharagezov DA, Lazutin YN, Mirzoyan EA, et al. Fibrosis of the lungs as a consequence of COVID-19. Literature review. *Modern Problems of Science and Education.* 2022;2:143 (in Russian)]. DOI:10.17513/spno.31592
46. Al-Ani F, Chegade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res.* 2020;192:152-60. DOI:10.1016/j.thromres.2020.05.039
47. Lo Re V 3rd, Dutcher SK, Connolly JG, et al. Association of COVID-19 vs Influenza With Risk of Arterial and Venous Thrombotic Events Among Hospitalized Patients. *JAMA.* 2022;328(7):637-51. DOI:10.1001/jama.2022.13072
48. Li P, Zhao W, Kaatz S, et al. Factors Associated With Risk of Postdischarge Thrombosis in Patients With COVID-19. *JAMA Netw Open.* 2021;4(11):e2135397. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.35397
49. Ammirati E, Lupi L, Palazzini M, et al. Prevalence, Characteristics, and Outcomes of COVID-19-Associated Acute Myocarditis. *Circulation.* 2022;145(15):1123-39. DOI:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817
50. Puntmann VO, Martin S, Shchendrygina A, et al. Long-term cardiac pathology in individuals with mild initial COVID-19 illness. *Nat Med.* 2022;28(10):2117-23. DOI:10.1038/s41591-022-02000-0
51. Writing Committee, Gluckman TJ, Bhavne NM, et al. 2022 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Cardiovascular Sequelae of COVID-19 in Adults: Myocarditis and Other Myocardial Involvement, Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection, and Return to Play: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2022;79(17):1717-56. DOI:10.1016/j.jacc.2022.02.003
52. Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-73. DOI:10.1001/jamacardio.2020.3557
53. Karlstad Ø, Hovi P, Husby A, et al. SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600-12. DOI:10.1001/jamacardio.2022.0583
54. Luk A, Clarke B, Dahdah N, et al. Myocarditis and Pericarditis After COVID-19 mRNA Vaccination: Practical Considerations for Care Providers. *Can J Cardiol.* 2021;37(10):1629-34. DOI:10.1016/j.cjca.2021.08.001
55. Ruzieh M, Moustafa A, Sabbagh E, et al. Challenges in Treatment of Inappropriate Sinus Tachycardia. *Curr Cardiol Rev.* 2018;14(1):42-4. DOI:10.2174/1573403X13666171129183826
56. Подзолков В.И., Тарзиманова А.И., Брагина А.Е., и др. Поражение сердечно-сосудистой системы у больных с коронавирусной инфекцией SARS-CoV-2. Часть 1: предикторы развития неблагоприятного прогноза. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии.* 2021;17(6):825-30 [Podzolkov VI, Tarzimanova AI, Bragina AE, et al. Damage to the Cardiovascular System in Patients with SARS-CoV-2 Coronavirus Infection. Part 1: Predictors of the Development of an Unfavorable Prognosis. *Rational Pharmacotherapy in Cardiology.* 2021;17(6):825-30 (in Russian)]. DOI:10.20996/1819-6446-2021-11-03
57. Белкин А.А. Синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром). *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.* 2018;2:12-23 [Belkin AA. Syndrome Effects of Intensive Therapy – Post Intensive Care Syndrome (PICS). *Alexander Saltanov Intensive Care Herald.* 2018;2:12-23 (in Russian)]. DOI:10.21320/1818-474X-2018-2-12-23
58. Sankar K, Gould MK, Prescott HC. Psychological Morbidity After COVID-19 Critical Illness. *Chest.* 2023;163(1):139-47. DOI:10.1016/j.chest.2022.09.035
59. Imran J, Nasa P, Alexander L, et al. Psychological distress among survivors of moderate-to-critical COVID-19 illness: A multicentric prospective cross-sectional study. *Indian J Psychiatry.* 2021;63(3):285-9. DOI:10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_1074_20
60. Magnúsdóttir I, Lovik A, Unnarsdóttir AB, et al. Acute COVID-19 severity and mental health morbidity trajectories in patient populations of six nations: an observational study. *Lancet Public Health.* 2022;7(5):e406-16. DOI:10.1016/S2468-2667(22)00042-1

Статья поступила в редакцию / The article received: 26.01.2024



OMNIDOCTOR.RU