

## КАРДИОЛОГИЯ / CARDIOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.49>

## ФАКТОРЫ РИСКА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Обзор

Фролова Е.С.<sup>1,\*</sup>, Веселовский П.П.<sup>2</sup>, Веселовская Н.Г.<sup>3</sup><sup>1</sup> ORCID : 0009-0004-9513-3224;<sup>2</sup> ORCID : 0009-0002-7913-9541;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-8654-7020;<sup>1,3</sup> Алтайский краевой кардиологический диспансер, Барнаул, Российская Федерация<sup>2</sup> Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Российская Федерация

\* Корреспондирующий автор (frolovaec[at]mail.ru)

**Аннотация**

В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что пандемия COVID-19 коренным образом изменила жизнь всего человечества. Миллионы пациентов по всему миру перенесли COVID-19 в разной форме: от легкой до крайне тяжелой. За время существования пандемии стало очевидно, что у некоторой части пациентов после завершения острой фазы данного заболевания остаются последствия, которые, в ряде случаев, приводят к необратимым структурным изменениям в организме и выраженному снижению качества жизни. Затяжное течение COVID-19 получило название «лонг ковид» или «постковидный синдром» (ПКС). Симптомы и степень тяжести течения ПКС весьма разнообразны, а группа пациентов крайне неоднородна. В связи с этим, вопрос диагностики и лечения ПКС во всем мире остается открытым. Вследствие этого, актуальным вопросом является поиск и изучение неинвазивных или малоинвазивных лабораторных биомаркеров тяжелого течения ПКС. Выявление клинически значимых биомаркеров позволит оценить риск ПКС и разработать персонализированный подход к лечению и реабилитации пациентов.

**Ключевые слова:** COVID-19, постковидный синдром, биомаркер.**RISK FACTORS FOR POSTCOVID SYNDROME**

Review article

Frolova Y.S.<sup>1,\*</sup>, Veselovskii P.P.<sup>2</sup>, Veselovskaya N.G.<sup>3</sup><sup>1</sup> ORCID : 0009-0004-9513-3224;<sup>2</sup> ORCID : 0009-0002-7913-9541;<sup>3</sup> ORCID : 0000-0001-8654-7020;<sup>1,3</sup> Altai regional cardiological dispensary, Barnaul, Russian Federation<sup>2</sup> Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

\* Corresponding author (frolovaec[at]mail.ru)

**Abstract**

It is now safe to say that the COVID-19 pandemic has fundamentally changed the lives of all humanity. Millions of patients around the world have experienced COVID-19 in various forms, from mild to extremely severe. Over the course of the pandemic, it has become evident that a certain proportion of patients, after the acute phase of the disease has ended, are left with consequences that, in some cases, lead to irreversible structural changes in the body and a marked reduction in the quality of life. The protracted course of COVID-19 has been called "long covid" or "postcovid syndrome" (PCS). The symptoms and severity of the course of PCS are very diverse, and the group of patients is extremely heterogeneous. In this regard, the issue of diagnosis and treatment of PCS worldwide remains open. Consequently, the search and study of non-invasive or minimally invasive laboratory biomarkers of severe PCS is an urgent issue. Identification of clinically significant biomarkers will allow to assess the risk of PCS and develop a personalized approach to treatment and rehabilitation of patients.

**Keywords:** COVID-19, postcovid syndrome, biomarker.**Введение**

В настоящее время, несмотря на то, что пик пандемии COVID-19 позади, система здравоохранения большинства стран мира продолжает испытывать значительную нагрузку, поскольку миллионы людей сталкиваются с последствиями перенесенной COVID-19 инфекции. Зачастую пациенты не могут вернуться к привычному образу жизни, так как у них сохраняются разнообразные симптомы, такие как одышка, кашель, головная боль, сохранение субфебрильной температуры, тахикардия, миалгия, артралгия, астения, снижение толерантности к физической нагрузке, нарушения сна, тревожность и даже депрессия [1]. Все эти проявления имеют разную степень выраженности и, в ряде случаев, ведут к стойкому снижению качества жизни и утрате трудоспособности. Пролонгированное течение встречается, в том числе, и у пациентов с легким течением острой фазы заболевания. Затяжное течение COVID-19 получило название «лонг ковид» (от англ. long – длительный), «длительный ковид» или «постковидный синдром» (ПКС) [2]. Поэтому одной из актуальных задач здравоохранения является поиск и изучение биомаркеров, которые бы помогли стратифицировать группу пациентов с тяжелым течением ПКС.

## Основные результаты и обсуждение

Патофизиология развития ПКС до конца не изучена. Известно, что, попадая в организм человека, вирус SARS-COV-2, вызывающий развитие COVID-19, поражает многие органы и ткани, что в ряде случаев ведет к развитию острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) и полиорганной недостаточности (ПОН). Важная роль принадлежит именно АПФ2, который представлен в альвеолярных клетках легких, что при инфицировании COVID-19 и развитии отдаленного периода заболевания ведет к развитию легочного фиброза и нарушению дыхательной функции [3]. Наряду с клетками легких, клетки эндотелия сосудов также имеют высокий уровень экспрессии АПФ 2, что ведет к нарушению целостности сосудистого барьера, высокому риску тромботических осложнений даже в отдаленном периоде заболевания [4].

Другим патогенетическим механизмом, приводящим к ПКС, является перенесенный оксидативный стресс, который ведет к слабому иммунному ответу и неполной ликвидации вируса, что обуславливает его длительное персистирование с клиническими проявлениями [5]. В этой ситуации часть вирусных частиц продолжает взаимодействовать с антигенами организма хозяина, что поддерживает хроническую воспалительную реакцию и образуется порочный круг.

В связи с большим количеством симптомов и отсутствием точных диагностических критериев, а также недостаточным опытом наблюдения за данными пациентами во всем мире вопрос терминологии и определения точных временных рамок ПКС, а также диагностики и лечения остается открытым.

Специалисты из Национального института здравоохранения и передового опыта (англ. National Institute for Health and Care Excellence) в Англии предложили классификацию, основанную на временных рамках течения COVID-19. Согласно ей выделяют три периода COVID-19: острый (до 4 недель от появления симптомов и обнаружения вируса), продолжающийся симптомный COVID-19 (симптомы, сохраняющиеся от 4 до 12 недель) и постковидный синдром (симптомы, длящиеся свыше 12 недель, не объяснимые альтернативным диагнозом, способные меняться со временем, возникать и вновь исчезать) [6]. Ряд других исследователей утверждают, что данная классификация не совсем корректна и предлагают говорить о ПКС при сохранении симптомов свыше 4 недель. С течением времени и появлением новых данных об особенностях отдаленного периода после COVID-19 предлагается такой термин, как «хронический COVID-19», который подразумевает сохранение симптомов более 12 недель от момента заражения.

Известно, что группа пациентов с ПКС весьма неоднородна, поэтому существуют трудности в глобальной оценке ситуации. Известно, что одним из факторов риска развития ПКС, наряду с женским полом, пожилым возрастом, наличием бронхиальной астмы и СД2 типа, является ожирение. Важность этого фактора становится особенно актуальной в свете мировой тенденции к гиподинамии и непрерывному росту числа людей с избыточной массой тела. Американская ассоциация сердца (АНА) представила обновленные данные, посвященные сердечно-сосудистым заболеваниям, где была подчеркнута высокая распространенность ожирения, метаболического синдрома, неправильного питания и отсутствия физической активности среди детей и взрослых в США [7]. Кроме того, частота развития постковидного синдрома значительно выше среди женщин по сравнению с мужчинами. В настоящее время хорошо изучен тот факт, что ожирение способствует развитию воспаления и эндотелиальной дисфункции, что может снизить кардиометаболический резерв и способствовать развитию ПКС. Многочисленные популяционные и проспективные когортные исследования демонстрируют независимую связь между наличием ожирения и постковидного синдрома. Так, *Thompson et al* в проспективном исследовании, включившем 6907 пациентов (средний возраст 19-63 лет) продемонстрировали, что вероятность развития ПКС у пациентов с избыточной массой тела или ожирением на 25% выше, чем у людей с нормальной массой тела [8].

Разнообразие клинических симптомов и отсутствие точных диагностических критериев значительно затрудняют диагностику и лечение ПКС. В настоящее время одним из наиболее актуальных направлений является изучение неинвазивных или малоинвазивных биомаркеров тяжелого течения ПКС [9]. Клинически значимые биомаркеры могут служить ценными индикаторами состояния пациента после перенесенной инфекции COVID-19, а также позволять оценить степень тяжести течения ПКС.

В настоящее время ведется изучение диагностической значимости 193 биомаркеров, уровень которых может отражать степень тяжести ПКС в 28 исследованиях. Так 113 биомаркеров (58,5%) были достоверно связаны с длительными симптомами COVID-19 [10].

Исследования по изучению биомаркеров ПКС проводились в разное время, в разных странах мира и включали в себя разное число пациентов, что значительно усложняет создание универсальной группы скрининговых показателей развития ПКС. Для облегчения понимания биологических механизмов и патогенеза действия биомаркеров (n=113), их условно можно разделить на шесть групп, в зависимости от их биологической функции. В первую группу вошли цитокины и хемокины (38, 33,6%), во вторую биохимические маркеры (24, 21,2%), третью сосудистые маркеры (20, 17,7%), в четвертую группу маркеры, связанные с нервной системой (6, 5,3%). Пятую и шестую группы составили белки острой фазы (5, 4,4%) и другие показатели крови соответственно (20, 17,7%) [11].

Так цитокины и хемокины, являются наиболее значимыми в перспективе разработки скрининговых методов исследования. Согласно сразу нескольким исследованиям, у пациентов с ПКС наблюдались более высокие уровни провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин-17 (IL-17), интерлейкин-4 (IL-4), фактор некроза опухоли альфа (TNF- $\alpha$ ) [12]. Белки острой фазы (С-реактивный белок и ферритин) у данной группы пациентов также были повышены. При наличии у пациентов со стороны бронхолегочной системы осложнений, в том числе формирование пневмофиброза, наблюдался более высокий уровень трансформирующего фактора роста бета (TGF- $\beta$ ). Это многофункциональный цитокин, который играет решающую роль в восстановлении и регенерации тканей после воздействия на них травмирующего агента. Однако, при развитии у человека легочной вирусной инфекции повреждение эпителиальных клеток может индуцировать чрезмерную активацию макрофагов M2 для секреции TGF- $\beta$ , стимулируя пролиферацию фибробластов и синтез коллагена и приводя к одному из самых

тяжелых осложнений COVID-19 – легочному фиброзу [13]. В результате, основными жалобами таких пациентов становится одышка, сухой интенсивный кашель, в ряде случаев, появляется потребность в кислородотерапии и неуклонно снижается качество жизни [14].

В результате развития цитокинового шторма повреждается не только легочная ткань, но и другие ткани и органы, такие как миокард. Цитокины вызывают повреждение миокарда, и необратимое ремоделирование, в результате чего развивается гипертрофия и фиброз стенок левого желудочка. Соответственно, снижается сократительная способность миокарда и развивается сердечная недостаточность. Основным цитокином, вызывающим вышеописанное повреждение, является трансформирующий фактор роста-бета 1 [15].

Тяжелое системное воспаление и существенное повреждение тканей при остром COVID-19 усиливается под действием провоспалительных цитокинов и хемокинов, которые вовлечены во множество патофизиологических механизмов, таких как транспорт лейкоцитов, цитокиновый шторм и некроз нормальных тканей. Поэтому, IL-6, СРБ, TNF- $\alpha$ , ферритин, а также ряд других лабораторных показателей были связаны с тяжестью заболевания и смертностью от COVID-19 [16]. Эти же маркеры остаются повышенными при развитии ПКС.

Среди биохимических маркеров можно выделить лактатдегидрогеназу, уровень которой также коррелировал с тяжестью течения ПКС. Повышенный уровень маркеров, связанных с ангиогенезом, таких как фактор роста эндотелия и ангиопэтин-2 также были связаны с более тяжелым течением ПКС [17].

ПКС отличается широким разнообразием клинических проявлений, поэтому необходим многолетний опыт наблюдения таких пациентов для полного понимания патофизиологии и методов лечения данной патологии.

### Заключение

Несмотря на множество гипотез и исследований, патофизиология развития ПКС до сих пор не ясна. ПКС многолик в разнообразии симптомов и неоднородности клинической характеристики пациентов, что делает разработку диагностики и лечения ПКС актуальной. В результате анализа имеющихся данных можно сделать вывод, что ряд цитокинов – маркеров воспаления (IL-6, СРБ, ферритин, TNF- $\alpha$ , TGF- $\beta$ ) – связаны с развитием ПКС и коррелируют со степенью тяжести клинических проявлений.

### Конфликт интересов

Не указан.

### Рецензия

Сообщество рецензентов Международного научно-исследовательского журнала

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.49.1>

### Conflict of Interest

None declared.

### Review

International Research Journal Reviewers Community  
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.144.49.1>

### Список литературы / References

1. Raman B. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D.A. Bluemke, T.F. Lüscher [et al.] // *Eur Heart J*. — 2022 Mar 14. — 43(11). — 1157-1172. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.
2. Lechner-Scott J. Long COVID or post COVID-19 syndrome / J. Lechner-Scott, M. Levy, C. Hawkes [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. — 2021 Oct. — 55:103268. — DOI: 10.1016/j.msard.2021.103268.
3. Лескова И.В. Ожирение в России: современный взгляд под углом социальных проблем / И.В. Лескова, Е.В. Ершова, Е.А. Никитина [и др.] // *Ожирение и метаболизм*. — 2019. — 16(1):20-26. — DOI: 10.14341/omet9988.
4. Кравчук Е.Н. Ожирение и Covid-19 / Е.Н. Кравчук, А.Е. Неймарк, А.Ю. Бабенко [и др.] // *Артериальная гипертензия*. — 2020. — 26(4):440-446. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446.
5. Рафина А.О. Проблема ожирения: современные тенденции в России и в мире / А.О. Рафина, С.Д. Руненко, Е.Е. Ачкасов // *Вестник РАМН*. — 2016. — 71(2):154–159. — DOI: 10.15690/vramn655.
6. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. — London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE). — 2020 Dec 18. — PMID: 33555768.
7. World Health Organization. — URL: <https://www.who.int/home> (accessed: 10.04.2024).
8. Mansell V. Long COVID and older people / V. Mansell, S. Hall Dykgraaf, M. Kidd // *Lancet Healthy Longev*. — 2022. — 3(12):e849-e854. — DOI:10.1016/S2666-7568(22)00245-8
9. Lai Y.J. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review / Y.J. Lai, S.H. Liu, S. Manachevakul [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2023. — 10:1085988. — DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988.
10. Subramanian A. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults / A. Subramanian, K. Nirantharakumar, S. Hughes [et al.] // *Nat Med*. — 2022. — 28:1706–14. — DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
11. Stefanou M. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review / M. Stefanou, L. Palaiodimou, E. Bakola [et al.] // *Ther Adv Chronic Dis*. — 2022. — 13:20406223221076890. — DOI: 10.1177/20406223221076890
12. Colarusso C. Post- COVID-19 patients who develop lung fibrotic-like changes have lower circulating levels of IFN- $\beta$  but higher levels of IL-1 $\alpha$  and TGF- $\beta$  / C. Colarusso, A. Maglio, M. Terlizzi [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — 9:1931. — DOI: 10.3390/biomedicines9121931
13. Huang X. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS / X. Huang, H. Xiu, S. Zhang [et al.] // *Mediators Inflamm*. — 2018. — 1264913. — DOI: 10.1155/2018/1264913

14. Ali M. Role of circulatory miRNA-21 and associated signaling pathways in the pathogenesis of pulmonary fibrosis among individuals recovered after COVID-19 infection / M. Ali, F. Abdullah, A. Naveed [et al.] // *Human Gene*. — 2022. — 34:201093. — DOI: 10.1016/j.humgen.2022.201093
15. Conway E. Understanding COVID-19-associated coagulopathy / E. Conway, N. Mackman, R. Warren [et al.] // *Nat Rev Immunol*. — 2022. — 22:639–49. — DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9.
16. Subramaniam S. Tissue factor in COVID-19-associated coagulopathy / S. Subramaniam, H. Kothari, M. Bosmann // *Thromb Res*. — 2022. — 220:35–47. — DOI: 10.1016/j.thromres.2022.09.025.
17. Maamar M. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study / M. Maamar, A. Artime, E. Pariente [et al.] // *Curr Med Res Opin*. — 2022. — 38:901–9. — DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991.

### Список литературы на английском языке / References in English

1. Raman B. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus / B. Raman, D.A. Bluemke, T.F. Lüscher [et al.] // *Eur Heart J*. — 2022 Mar 14. — 43(11). — 1157–1172. — DOI: 10.1093/eurheartj/ehac031.
2. Lechner-Scott J. Long COVID or post COVID-19 syndrome / J. Lechner-Scott, M. Levy, C. Hawkes [et al.] // *Mult Scler Relat Disord*. — 2021 Oct. — 55:103268. — DOI: 10.1016/j.msard.2021.103268.
3. Leskova I.V. Ozhirenie v Rossii: sovremennyy vzglyad pod uglom social'nyh problem [Revival in Russia: a modern view from the angle of social problems] / I.V. Leskova, E.V. Ershova, E.A. Nikitina [et al.] // *Ozhirenie i metabolism [Obesity and metabolism]*. — 2019. — 16(1):20–26. — DOI: 10.14341/omet9988 [in Russian].
4. Kravchuk E.N. Ozhirenie i Covid-19 [Obesity and Covid-19] / E.N. Kravchuk, A.E. Nejmark, A.YU. Babenko [et al.] // *Arterial'naya gipertenziya [Arterial hypertension]*. — 2020. — 26(4):440446. — DOI: 10.18705/1607-419X-2020-26-4-440-446 [in Russian].
5. Razina A.O. Problema ozhireniya: sovremennye tendencii v Rossii i v mire [The problem of obesity: current trends in Russia and in the world] / A.O. Razina, S.D. Runenko, E.E. Achkasov // *Vestnik RAMN [Bulletin of RAMN]*. — 2016. — 71(2):154–159. — DOI: 10.15690/vramn655 [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 Dec 18. — PMID: 33555768.
7. World Health Organization. — URL: <https://www.who.int/home> (accessed: 10.04.2024).
8. Mansell V. Long COVID and older people / V. Mansell, S. Hall Dykgraaf, M. Kidd // *Lancet Healthy Longev*. — 2022. — 3(12):e849–e854. — DOI:10.1016/S2666-7568(22)00245-8
9. Lai Y.J. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review / Y.J. Lai, S.H. Liu, S. Manachevakul [et al.] // *Front Med (Lausanne)*. — 2023. — 10:1085988. — DOI: 10.3389/fmed.2023.1085988.
10. Subramanian A. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults / A. Subramanian, K. Nirantharakumar, S. Hughes [et al.] // *Nat Med*. — 2022. — 28:1706–14. — DOI: 10.1038/s41591-022-01909-w.
11. Stefanou M. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review / M. Stefanou, L. Palaiodimou, E. Bakola [et al.] // *Ther Adv Chronic Dis*. — 2022. — 13:20406223221076890. — DOI: 10.1177/20406223221076890
12. Colarusso C. Post-COVID-19 patients who develop lung fibrotic-like changes have lower circulating levels of IFN- $\beta$  but higher levels of IL-1 $\alpha$  and TGF- $\beta$  / C. Colarusso, A. Maglio, M. Terlizzi [et al.] // *Biomedicines*. — 2021. — 9:1931. — DOI: 10.3390/biomedicines9121931
13. Huang X. The role of macrophages in the pathogenesis of ALI/ARDS / X. Huang, H. Xiu, S. Zhang [et al.] // *Mediators Inflamm*. — 2018. — 1264913. — DOI: 10.1155/2018/1264913
14. Ali M. Role of circulatory miRNA-21 and associated signaling pathways in the pathogenesis of pulmonary fibrosis among individuals recovered after COVID-19 infection / M. Ali, F. Abdullah, A. Naveed [et al.] // *Human Gene*. — 2022. — 34:201093. — DOI: 10.1016/j.humgen.2022.201093
15. Conway E. Understanding COVID-19-associated coagulopathy / E. Conway, N. Mackman, R. Warren [et al.] // *Nat Rev Immunol*. — 2022. — 22:639–49. — DOI: 10.1038/s41577-022-00762-9.
16. Subramaniam S. Tissue factor in COVID-19-associated coagulopathy / S. Subramaniam, H. Kothari, M. Bosmann // *Thromb Res*. — 2022. — 220:35–47. — DOI: 10.1016/j.thromres.2022.09.025.
17. Maamar M. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study / M. Maamar, A. Artime, E. Pariente [et al.] // *Curr Med Res Opin*. — 2022. — 38:901–9. — DOI: 10.1080/03007995.2022.2042991.