



Саратовский государственный
медицинский университет
имени В. И. Разумовского

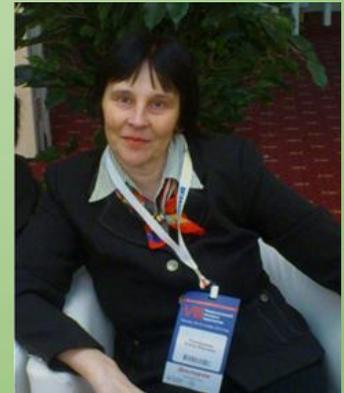


ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» МЗ России
Кафедра госпитальной терапии лечебного факультета
(зав. кафедрой профессор А.П.Ребров)

Постковидный синдром – актуальная проблема клинической практики



Ким М.С., Пономарева Е.Ю.



V международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь»
Донецк, 11-12 ноября 2021

Введение

- COVID-19, вызываемый вирусом SARS-CoV-2, в острой фазе характеризуется различными проявлениями: от бессимптомного течения до развития тяжелого острого респираторного дистресс-синдрома и полиорганной недостаточности.
- Описательные исследования во время первой волны пандемии в 2020 году показали, что по крайней мере 10-20% людей не полностью восстановились спустя три недели после эпизода острой инфекции¹.
- Хронические неврологические симптомы и усталость, связанные с синдромом пост-COVID-19, отличаются от неврологических осложнений острой фазы.

1. Office for National Statistics (ONS). The prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications.

URL: <https://www.ons.gov.uk/news/statementsandletters/theprevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>

Стадии течения инфекции COVID-19 и определение постковидного синдрома

- **Острый COVID-19:** признаки и симптомы COVID-19 на срок до 4 недель
- **Продолжающийся** симптоматический **COVID-19:** признаки и симптомы COVID-19, проявляющиеся в сроки от 4 до 12 недель
- **Постковидный синдром** – клиническое состояние, возникающее спустя несколько недель после эпизода острой инфекции COVID-19, закончившейся клиническим выздоровлением, характеризующееся неспецифической неврологической симптоматикой, кожными васкулитами, иногда – психическими отклонениями и нарушениями функций отдельных органов, продолжающееся более 12 недель и не объяснимое альтернативным диагнозом.

Постковидный синдром: отражение в МКБ-10

- **U08.9** Личный анамнез COVID-19 неуточненный (используется для записи о наличии более раннего эпизода COVID-19, подтвержденного или вероятного, который повлиял на состояние здоровья человека, но человек больше не болеет COVID-19).
- **U09.9** Состояние после COVID-19 (позволяет установить связь с COVID-19. Его нельзя использовать в случаях, когда еще присутствуют признаки острой инфекции COVID-19).

Постковидное состояние.

Постковидный синдром.

- **U10.9** Мультисистемный воспалительный синдром, связанный с COVID-19 неуточненный, имеющий связь по времени с COVID-19

Эпидемиология постковидного синдрома

Эпидемиология постковидного синдрома (ПКС) на данный момент недостаточно изучена вследствие отсутствия точного определения и критериев диагностики.

Имеются данные английского исследования, опубликованного в марте 2021 г.:

- из 47 780 человек, выписанных из стационаров с диагнозом COVID-19, на протяжении 140 дней наблюдения почти треть лиц (14 060 человек) были повторно госпитализированы и более 10% (5 875 человек) умерли, что, соответственно, в 4 и 8 раз чаще, чем в контрольной группе (47 780 пациентов, которым не был подтвержден диагноз острой инфекции COVID-19).

Эпидемиология постковидного синдрома

- По данным на сентябрь 2021 г. примерно 1,1 млн человек (1,7% от общего населения) в Великобритании сообщили о симптомах, сохраняющихся более четырех недель после первого проявления COVID-19, которые не объясняются другими причинами.
- Основные жалобы предъявлялись на усталость, одышку, мышечную слабость, нарушение концентрации внимания, нарушение обоняния.
- Указанные симптомы негативно влияли на повседневную деятельность 706 000 человек, из них 19% (211 000 человек) сообщили о значительном ее ограничении.
- 831 000 человек (77%) впервые заболели (или подозревали, что заболели) COVID-19 не менее 12 недель назад, а 405 000 человек (37%) перенесли острый период инфекции не менее одного года назад.

Оценка продолжительности симптомов ПКС (результаты опроса МГНОТ, 2021)

В марте 2021 г. Московским городским научным обществом терапевтов проведен опрос с целью определения **длительности постковидного синдрома**. Использован автоматизированный опросник, количество респондентов – 231 человек.

- Симптомы в течение 1-2 месяцев после перенесенной острой инфекции отметили 28 человек (12%),
- 3-4 месяцев – 79 человек (34%),
- 5-6 месяцев – 91 человек (39,4%),
- 9-10 месяцев – 21 человек (9%)
- 11-12 месяцев – 12 человек (5,1%).

Патогенез постковидного синдрома

Прямое действие

Тропность SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ2, которые экспрессируются нейронами, глиальными клетками, эндотелиоцитами, дыхательным эпителием, паренхимой легких, почками, тонким кишечником

Цитокиновый шторм

Гиперпродукция IFN- α , IFN- γ , IL-1 β , IL-6, IL-12, IL-18, IL-33, TNF- α , GM-CSF и др.

Аутоагрессия

Высокий уровень CD27-IgD- В-клеток (связаны с аутоиммунными заболеваниями, такими как рассеянный склероз), CD8+ Т-клеток; повышенная продукция Th1 и Th17; нарушенный ответ В-клеток вследствие дисбаланса IL-6/IL-10

Тромбообразование

Васкулит с микротромбозами и микроциркуляторными нарушениями

Клинические проявления ПКС

Сердечно-сосудистая система

- Загрудинные боли
- Чувство стеснения в груди
- Сердцебиение

Дыхательная система:

- Кашель
- Одышка

Нервная система:

- Головная боль
- Головокружение
- Шум в ушах
- Аносмия/агевзия
- Нарушения сна
- Парестезии
- Мышечные боли
- Когнитивные нарушения (нарушения памяти, концентрации внимания)
- Психические нарушения (тревожность, депрессия)

Желудочно-кишечный тракт

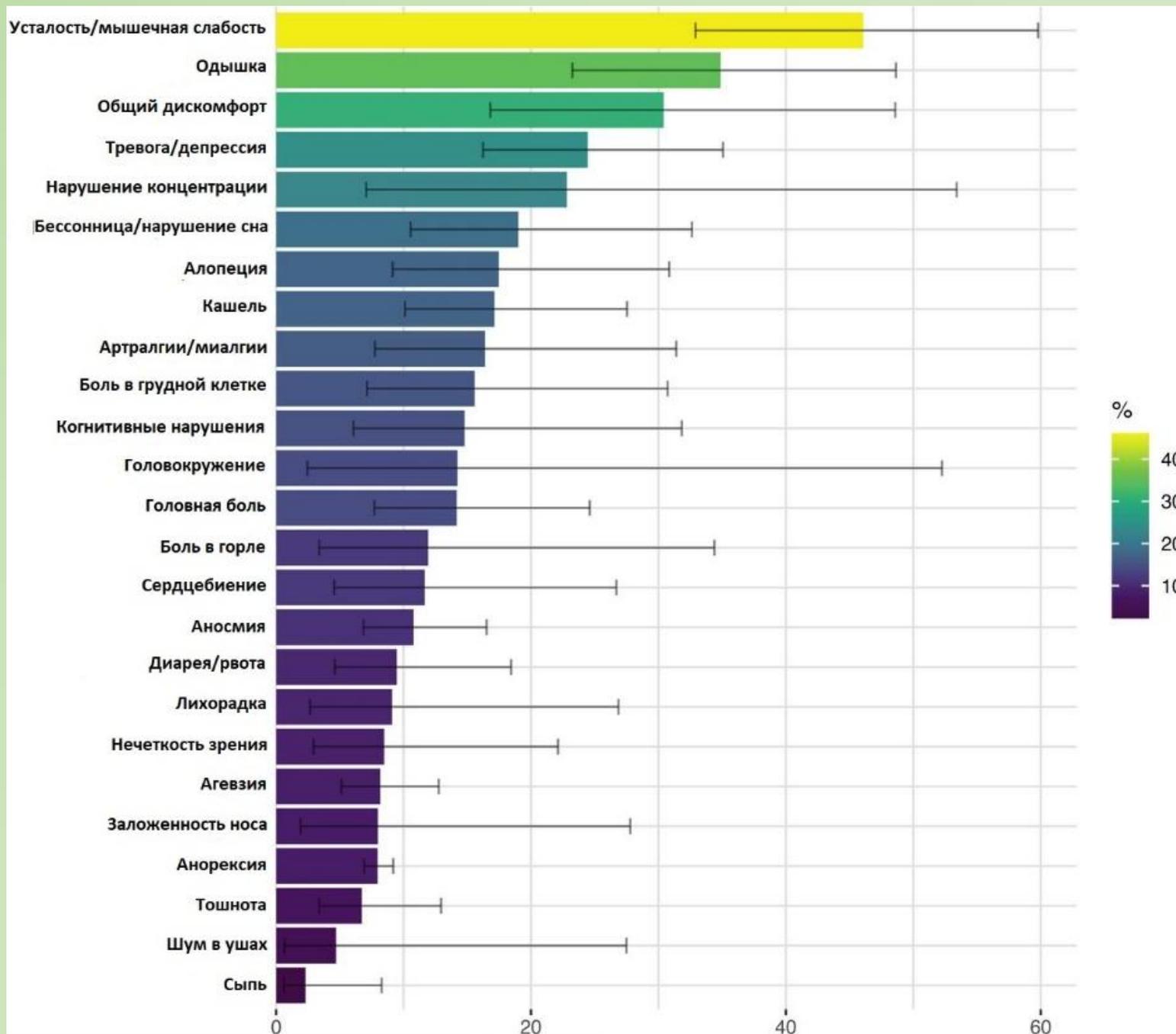
- Боли в животе
- Тошнота
- Диарея
- Отсутствие аппетита

Системные проявления

- Усталость
- Лихорадка
- Артралгии
- Боли в горле, в ушах

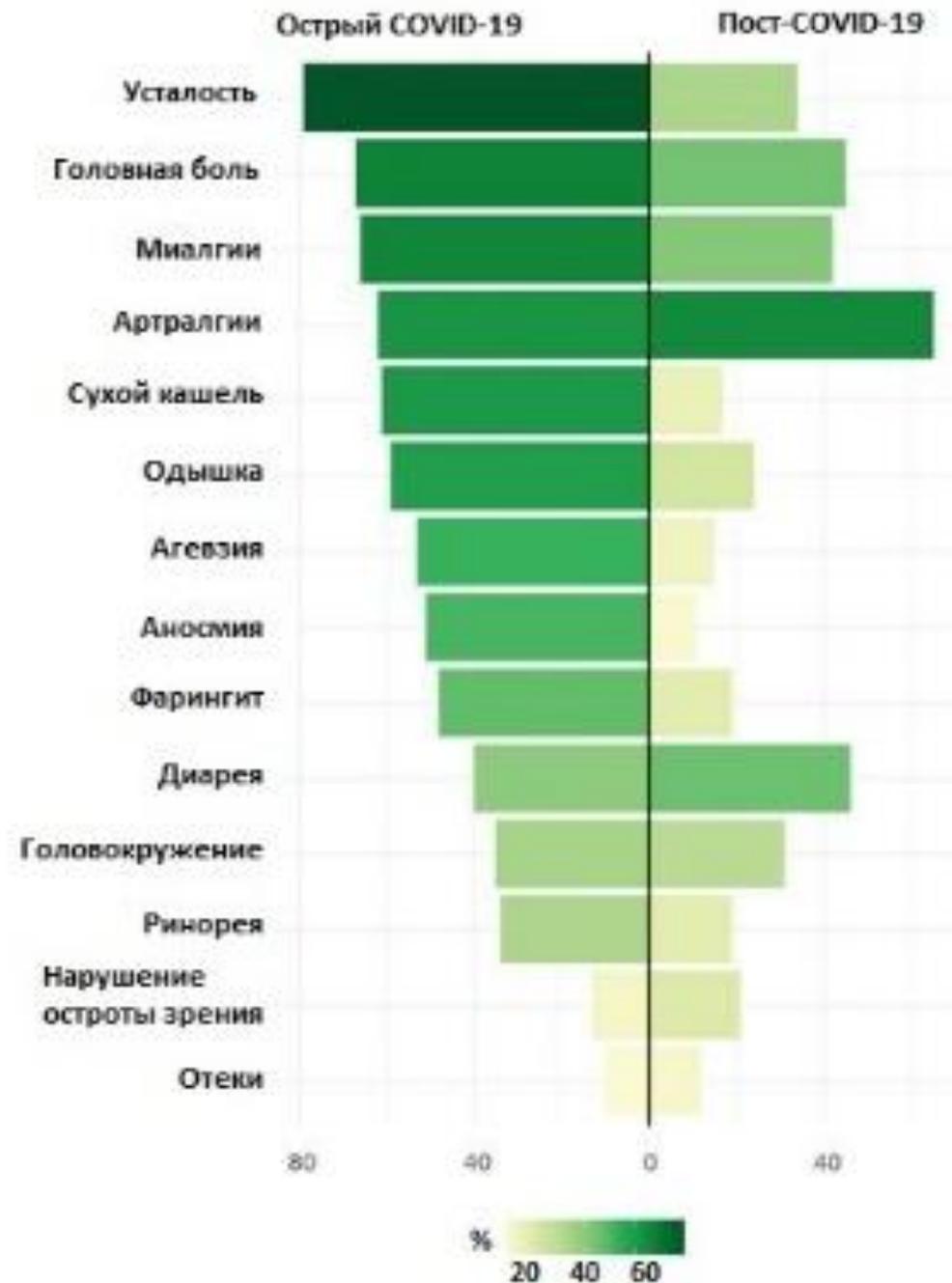
Частота различных проявлений постковидного синдрома

Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.* 2021;20(11):102947.



Сравнение частоты симптомов при острой COVID-инфекции и постковидном синдроме

Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, et al. Post-COVID syndrome.
A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev.*
2021;20(11):102947.



Предполагаемые факторы гетерогенности постковидного синдрома:

- 1. Остаточные симптомы, сохраняющиеся после острой фазы инфекции**
- 2. Полиорганные повреждения, сохраняющиеся после первоначального выздоровления:**
 - Миокардит, аритмии
 - Пневмония/фиброз легких
 - Тромбоэмболия
 - Нефропатии
 - Нарушения со стороны ЦНС: инсульт, энцефалопатия, судороги
- 3. Последствия длительной госпитализации или интубации:**
 - Синдром постинтенсивной терапии
- 4. Последствия остаточного воспаления:**
 - Васкулит
 - Аутоиммунные реакции
- 5. Обострение предшествующих сопутствующих заболеваний**
- 6. Синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит**
- 7. Посттравматическое стрессовое расстройство и фактор социальной изоляции**

Классификация ПКС по клиническим проявлениям (МГНОТ, 2021)

1. Постковидный тромбоваскулит различных отделов нервной системы (постковидный менингоэнцефалит):

- с поражением центральной, периферической и вегетативной нервной системы (в том числе двигательные и чувствительные нарушения);
- с поражением кардиоваскулярного сегмента метасимпатической нервной системы;
- с поражением энтерального сегмента метасимпатической нервной системы (регуляции пищеварительной системы);
- с дыхательной дисфункцией;
- с дисфункцией мочеотделения;
- с гормональной дисфункцией;
- с дисфункцией высшей нервной деятельности.

Классификация ПКС по клиническим проявлениям (МГНОТ, 2021)

2. **Ипохондрический вариант постковидного синдрома** – выраженное беспокойство относительно своего состояния с постоянным ожиданием смерти, развития необратимых осложнений, предъявление навязчивых жалоб; негативная оценка рекомендаций врача.
3. **Постковидный васкулит микро- и макрососудов в бассейне кожи и ее придатков**
4. **Вторичные функционально-морфологические изменения тканей и систем** (легочная, почечная, печеночная недостаточность, последствия тромбоза глубоких вен нижних конечностей, инсульта, инфаркта миокарда, тромбоэмболии легких).
5. **Отдельные синдромы аутоиммунных реакций:** синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера, Кавасаки-подобный синдром и др.

Разновидности ПКС в зависимости от лабораторного/инструментального подтверждения

- с лабораторным или инструментальным подтверждением эпизода острого COVID-19;
- с лабораторным подтверждением воспаления, внутрисосудистой коагуляции крови, наличие иных маркеров, например, изменений гормонального статуса;
- с инструментальным подтверждением (морфологические и функциональные маркеры изменения мозговых тканей и функций);
- без лабораторного и инструментального подтверждения.

Рекомендации по диагностике ПКС

- Диагностика постковидного синдрома строится на учете клинических признаков заболевания.
- В анамнез должны войти¹:
 - История подозреваемой или подтвержденной острой инфекции COVID-19;
 - Характер и тяжесть предыдущих и текущих симптомов;
 - Время появления и продолжительность симптомов с момента начала острого течения COVID-19;
 - Сведения о сопутствующих заболеваниях.
- Моносимптомность для постковидного синдрома не характерна. Чаще отмечаются несколько симптомов заболевания, которые в некоторых случаях могут сменять друг друга.
- Патогномоничных симптомов для этого состояния нет.
- Следует выделять симптомы, характерные для специфических проявлений постковидного синдрома, имеющих нозологическую привязанность (синдром Гийена-Барре, Kawasaki-подобный синдром)².

1. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline, December 2020.

2. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96.

Диагностика ПКС: лабораторные маркеры

- **В настоящий момент четких лабораторных критериев постковидного синдрома нет.**
- Для оценки воспалительных изменений и активации свертывания крови проводится минимальный общедоступный набор лабораторный исследований:
 - общий анализ крови,
 - СРБ,
 - фибриноген,
 - ферритин,
 - Д-димер,
 - РФМК (растворимые фибрин-мономерные комплексы).
- **Отсутствие изменений в указанных исследованиях не отвергает диагноза постковидный синдром.**
- В настоящее время отсутствуют данные о чувствительности и специфичности других методов оценки провоспалительного статуса и нарушений гемостаза при постковидном синдроме.

Диагностика ПКС: инструментальные методы

Инструментальная диагностика при постковидном синдроме сводится к следующему:

- **исключение поражений органов и систем:**
 - оценка сатурации кислородом крови, оценка функции газообмена;
 - рентгенологическое исследование/КТ легких для исключения (или оценки степени) фиброза,
 - ЭКГ, холтеровское мониторирование (для оценки нарушений ритма), ЭхоКГ для исключения признаков поражения миокарда,
 - общий анализ мочи; при необходимости - УЗИ почек и мочевого пузыря,
 - копрограмма, бактериологическое исследование кала, эндоскопические исследования кишечника.
- **оценка функции нервной системы:**
 - электроэнцефалография,
 - электромиография,
 - любые исследования глаз,
 - исследование органа слуха.
- **МРТ и КТ исследования головного и спинного мозга.**

Подходы к терапии и реабилитации при ПКС

- На данный момент лечение постковидного синдрома полностью не разработано и преимущественно осуществляется по патогенетическому и симптоматическому направлениям.
- Следует отметить **НЕЖЕЛАТЕЛЬНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ НЕГАТИВНЫХ МЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ** – тех методов, которые не имеют доказательств эффективности, не обоснованы патогенетически и могут нанести вред, превышающий или сопоставимый с получаемой пользой.
- **К НЕГАТИВНЫМ ТЕХНОЛОГИЯМ при постковидном синдроме следует отнести:**
 - применение минералов: цинка, магния;
 - применение витаминов: витамин D, витамин С, все витамины группы В, включая витамин В12, фолиевая кислота (витамин В9), без наличия абсолютных показаний;
 - метиленовый синий;
 - использование методов физической активности (ходьба, бег, велоспорт и иные нагрузочные методы);
 - использование бань и саун;
 - использование ультрафиолетового облучения (в т.ч. локального) и инсоляции.



Нередко способствуют развитию обострений!

Принципы реабилитации пациентов с ПКС

При лечении постковидного синдрома большое значение придается немедикаментозным методам и медицинской реабилитации.

Основными направлениями в реабилитации пациентов с пост-COVID-19 являются:

- реабилитация респираторной функции;
- реабилитация мышечной функции;
- реабилитация неврологических, психологических и когнитивных функций;
- нутритивная реабилитация;
- реабилитация коморбидных расстройств;
- коррекция нарушений сна;
- преодоление стресса, беспокойства, депрессии.

Принципы лекарственной коррекции психоневрологических нарушений при ПКС¹

- При нарушениях сна для улучшения процесса засыпания рекомендуется **мелатонин** (3 мг 1 раз/сут за 30-40 минут до сна). Также используется препарат **тразодон**, восстанавливающий физиологическую архитектуру сна. Применяется по 50 мг за 30–60 минут до сна.
- При бессоннице и сопутствующей депрессивной симптоматике суточная доза тразодона может быть постепенно увеличена до 300 мг. При депрессии с тревогой или без нее рекомендуется титрование дозы тразодона: повышение на 50 мг/сут каждые 3–4 дня.
- Для купирования головокружения рекомендуется применение **беттагистина** в суточной дозе 48 мг
- Для купирования проявлений тревоги, в т.ч. сопровождающихся вегетативными проявлениями, усталостью, апатией, рекомендовано использование дневного анксиолитика и вегетокорректора **тофизопама** по 50-300 мг/сут, средняя терапевтическая доза – 150 мг/сут².

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96.
2. Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет*. 2021

Принципы терапии постковидного тромбоваскулита

- Постковидный тромбоваскулит нервной системы и постковидный васкулит кожи и ее придатков предлагается лечить по одинаковой схеме.
- Используются прямые оральные антикоагулянты (**апиксабан** 5 мг 2р/сут, или **ривароксабан** 10 мг 2р/сут, или **дабигатрана этексилат** по 110 мг 2р/сут). Длительность применения ПОАК обычно не менее 1 месяца.
- **Эффективность** составляет 73,2% (при анализе 219 пациентов, получавших антикоагулянтную терапию «в полной дозе» не менее 2 недель), еще у 11,3% имеется положительная динамика. У 15,5% больных нет достаточной эффективности терапии.
- При отсутствии положительной динамики при применении антикоагулянтов в течение 2-3 недель назначается гормональная терапия (**преднизолон** в дозе 30 мг/сут однократно, или **метилпреднизолон** 24 мг/сут). Продолжительность лечения – 2-3 недели до достижения позитивного эффекта.

Принципы лекарственной терапии кардиологических симптомов ПКС

- Для лечения **артериальной гипертензии** в постковидном периоде предпочтительно применение **комбинированного сочетания селективного β -блокатора (бисопролол) и дигидропиридинового блокатора кальциевых каналов (амлодипин)¹.**
- Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании рекомендует использование при таких возможных проявлениях постковидного периода, как **стенокардия, нарушения сердечного ритма, острый коронарный синдром**. Рационально применение **комбинации β -блокаторов и дигидропиридиновых антагонистов кальциевых каналов**, предпочтение следует отдавать фиксированным лекарственным формам².
- При появлении **постуральной ортостатической тахикардии** оптимальным средством купирования является назначение **ивабрадина³**.

1. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П.А. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021; 7-8: 3-96.

2. Acute coronary syndromes (including myocardial infarction) in adults; NICE Quality Standard, November 2020

3. Подзолков В.И., Брагина А.Е., Тарзиманова А.И., Васильева Л.В., Батракова Е.В., Лобова Н.В., Быкова Е.Е., Хачуроева М.М. Постковидный синдром и тахикардия: теоретические основы и опыт лечения. *Рациональная Фармакотерапия в Кардиологии*. 2021;17(2):256-262.

Заключение

- Постковидный синдром – актуальная проблема современной клинической практики, имеющая большое распространение и значительно ограничивающая повседневную активность реконвалесцентов, перенесших инфекцию COVID-19;
- Для постковидного синдрома характерна гетерогенность и мультиорганность симптомов, что требует мультидисциплинарного взаимодействия специалистов в вопросах лечения и реабилитации пациентов;
- Необходимо дальнейшее изучение патогенеза инфекции COVID-19 и непосредственно постковидного синдрома для совершенствования возможностей диагностики, лечения, разработки программ и этапов реабилитации.

Спасибо за внимание!

