

Значимость усталости у пациентов, перенесших COVID-19

П.Е. Колесников, А.А. Визель, д.м.н., проф.

Адрес для переписки: Александр Андреевич Визель, Lordara@inbox.ru

Для цитирования: Колесников П.Е., Визель А.А. Значимость усталости у пациентов, перенесших COVID-19. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (13): 40–46

DOI 10.33978/2307-3586-2023-19-13-40-46

Усталость – одно из ключевых проявлений постковидного синдрома. COVID-19 вызвал пандемию, охватившую земной шар и унесшую миллионы жизней. Однако после острой стадии инфекции многие пациенты не могут вернуть привычное состояние здоровья. Этот феномен получил название долгого COVID, или постковидного синдрома. В структуре данного синдрома усталость играет ведущую роль. Представлены результаты исследований эпидемиологии данного состояния, проанализированы потенциальные факторы риска, основные предполагаемые концепции патогенеза, а также методы профилактики и лечения усталости у пациентов, перенесших COVID-19. В частности, рассмотрена роль вакцинации в предотвращении и лечении долгого COVID-19.

Ключевые слова: постковидный синдром, долгий COVID, усталость, COVID-19

Введение

COVID-19 – инфекционное заболевание, вызываемое вирусом SARS-CoV-2. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), зарегистрировано свыше 480 млн подтвержденных случаев новой коронавирусной инфекции [1]. Однако у перенесших острую стадию заболевания не всегда наступает выздоровление. Некоторые симптомы могут продолжаться несколько месяцев. В литературе подобное состояние называют долгим COVID-19, или постковидным синдромом. Подобный феномен выявляют у 10–15% выживших [1]. Один из симптомов долгого COVID-19 – усталость [2]. До настоящего момента не сформулировано единого определения этого симптомокомплекса.

Согласно определению ВОЗ, долгий COVID-19 встречается у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, обычно через три месяца после начала инфекции, сопровождается симптомами, которые продолжают не менее двух месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом [3].

Многие исследователи предлагают более детализированную картину последствий COVID-19. Так, эксперты Национального института повышения качества охраны здоровья (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) разделяют состояние после коронавирусной инфекции на post-acute COVID-19 syndrome, если оно длится от четырех до 12 недель, и post-COVID-19 syndrome, если симптомы сохраняются свыше 12 недель [2]. Нам не удалось найти в литературе однозначного обоснования для выделения именно таких временных интервалов. Вероятно, подобное деление основано на мнении экспертов NICE.

С учетом гетерогенности изменений в организме на разных сроках после перенесенной инфекции COVID-19 были предложены более подробные классификации. Состояние после перенесенной коронавирусной инфекции подразделяют:

- ✓ на симптомы, потенциально связанные с инфекцией, продолжительностью до пяти недель;
- ✓ острый постковидный синдром продолжительностью 5–12 недель;

- ✓ долгий постковидный синдром – 12–24 недели;
- ✓ персистирующий постковидный синдром, если симптомы сохраняются свыше 24 недель [2].

По мнению авторов, первая фаза (переходная) необходима, чтобы отделить последствия, связанные с фактом госпитализации и лечения (длительный постельный режим, баротравма после искусственной вентиляции легких и др.), от последствий непосредственно инфицирования SARS-CoV-2. Долгий и персистирующий постковидные синдромы выделены для разделения пациентов с длительными, но постепенно уменьшающимися симптомами и пациентов с затяжным рефрактерным течением заболевания и меньшей вероятностью самостоятельного разрешения симптомов.

Эпидемиология

По многочисленным данным, усталость – наиболее частый симптом в структуре постковидного синдрома, напрямую не связанный с тяжестью острого COVID-19. В исследовании L. Huang и соавт. участвовало 1276 пациентов (681 (53%) мужчина, 595 (47%) женщин), перенесших госпитализацию по поводу инфекции COVID-19, медиана возраста составила 59 лет (межквартильный интервал – 49,0–67,0). Усталость и мышечная слабость были наиболее частыми симптомами и встречались у 52% больных на шестом месяце наблюдения и 20% – на 12-м месяце. Авторы пришли к выводу, что в течение года после острой инфекции у большинства выживших после COVID-19 со временем происходило достаточное физическое и функциональное восстановление, что позволяло им вернуться к работе и привычной жизни, однако их состояние здоровья было хуже, чем у пациентов контрольной группы [4].

Под наблюдением K. Stavem и соавт. находились 458 пациентов, получавших лечение амбулаторно (средний возраст – $49,5 \pm 15,3$ года, 56% женщин). Оценка проводилась в среднем на 117,5 день от начала симптомов (от 25-го до 75-го перцентиля – 105–135, диапазон – 41–200). Усталость, которую оценивали с помощью опросника CFQ-11, была выявлена у 212 (46%) пациентов. По мнению авторов, высокая распространенность усталости даже после легких случаев COVID-19 может иметь важное значение как для отдельных лиц, так и общества в целом. Лица, которые в большей степени подвержены риску постоянной усталости или других симптомов долгого COVID-19, могут нуждаться в индивидуальной программе наблюдения [5].

Метаанализ 63 исследований (общее число участников – 257 348) показал, что усталость – один из наиболее распространенных симптомов после перенесенной инфекции COVID-19. С третьего по шестой месяц наблюдения этот симптом был выявлен в 32% случаев, с шестого по девятый месяц – в 36%, с девятого по 12-й месяц – в 37%, после года наблюдения – в 41% случаев. Из вы-

бранных исследований шесть включали контрольные группы: распространенность усталости в период от шести до девяти месяцев была выше у пациентов, перенесших COVID-19. Авторы указали, что в исследованиях, включенных в анализ, отсутствовала единая терминология симптомов, что могло приводить к группировке множества симптомов под общими терминами. Кроме того, исследования обладали высокой степенью гетерогенности, что ограничивало возможности статистического анализа [6].

Факторы риска

В литературе встречаются противоречивые данные о факторах, предрасполагающих к развитию долгого COVID-19. Так, при анализе 204 случаев установлено, что пациенты с длительным течением COVID-19 значительно старше ($68,79 \pm 12,08$ против $63,77 \pm 13,71$ года; $p < 0,001$) и, как правило, женщины (120 против 241; $p = 0,001$) по сравнению с пациентами без постковидного синдрома. Кроме того, они чаще страдали артериальной гипертензией (83% против 75%; $p = 0,031$) и диабетом (40% против 31%; $p = 0,024$) [6].

В уже упомянутом исследовании L. Huang и соавт. у женщин риск развития усталости был выше (отношение шансов (ОШ) 1,43; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 1,04–1,96). Терапия системными глюкокортикостероидами (ГКС) в острой фазе инфекции была связана с повышенным риском развития усталости или мышечной слабости (ОШ 1,51, 95% ДИ 1,05–2,16), тогда как внутривенное введение иммуноглобулинов в острой фазе снижало риск усталости или мышечной слабости (ОШ 0,65; 95% ДИ 0,43–0,98) [4].

По данным K. Stavem и соавт., ожирение, женский пол и выраженность симптомов в острой фазе COVID-19 связаны с длительным сохранением усталости у пациентов, получающих амбулаторное лечение [5].

Напротив, в систематическом обзоре (1978 исследований) не выявлено взаимосвязи между возрастом и вероятностью развития долгого COVID-19 (ОШ 0,86; 95% ДИ 0,73–1,03; $p = 0,17$). Подтверждена роль пола в возникновении постковидного синдрома: у женщин он регистрируется чаще, чем у мужчин (ОШ 1,48; 95% ДИ 1,17–1,86; $p = 0,01$). Наличие в анамнезе заболеваний легких, ожирения или пересадки органов также является фактором риска развития долгого COVID-19. Однако авторы указывают на ограничения работы – отсутствие общепринятого определения постковидного синдрома и вероятность взаимосвязи ряда симптомов с простым фактом госпитализации, но не с инфицированием COVID-19 [8].

В ретроспективном исследовании данных электронных медицинских карт 236 379 пациентов (средний возраст – 46,3 года, 55,6% женщин), перенесших COVID-19, усталость в период от одного до 180 дней выявлена у 12,82%. Показано, что более высокому риску подвержены женщины, молодые пациенты

и пациенты с тяжелым течением инфекции. Дизайн исследования (ретроспективный анализ электронных медицинских карт) позволил сравнить симптомы пациентов, перенесших COVID-19, с симптомами пациентов, переболевших гриппом. Абсолютное увеличение риска любого симптома постковидного синдрома по сравнению с симптомами после перенесенного гриппа составило 16,60% (95% ДИ 15,84–17,33). Однако не исключено, что после COVID-19 пациенты с большей вероятностью сообщают о симптомах (а медицинские работники с большей вероятностью ставят диагнозы) по сравнению с пациентами, переболевшими грипп [9].

Патогенез

В настоящее время изучается множество механизмов, потенциально приводящих к развитию постковидного синдрома.

Иммунные нарушения

J. Klein и соавт. изучали особенности иммунитета после коронавирусной инфекции. Участники исследования были разделены на две группы – основную (долгий COVID-19) и контрольную (выздоровевшие без постковидного синдрома). Группы были сопоставимы по среднему возрасту, соотношению полов и доле госпитализированных пациентов. Все пациенты основной группы статистически не отличались по сроку наблюдения и перенесли острую фазу COVID-19 приблизительно в одно время (7–17 недель 2020 г.), что позволяет судить о схожести штаммов, вызвавших заболевание. Анализ симптомов показал, что усталость встречалась у 87% пациентов группы с долгим COVID-19. Анализ клеток периферической крови выявил значительную разницу в популяциях циркулирующих иммунных клеток. Уровни неклассических моноцитов (участвующих в противовоспалительной активности, сосудистом гомеостазе), В-клеток, секретирующих интерлейкин (ИЛ) 4/ИЛ-6, CD4-Т-клеток, были значительно выше среди участников с долгим COVID-19. Напротив, уровень кортизола был приблизительно на 50% ниже, чем у пациентов без постковидного синдрома. Таким образом, зафиксированы значительные биологические различия между участниками с длительным COVID-19 и пациентами контрольной группы [10].

В другом исследовании (n = 146, 60% мужчин, 40% женщин, медиана возраста – 64 года) у 76 (73%) пациентов спустя шесть месяцев после острой фазы COVID-19 выявлены симптомы (чаще усталость – 54,8% случаев), обусловленные более слабой начальной воспалительной реакцией (оценивалась на основании уровней С-реактивного белка (СРБ) и ферритина в острой фазе) и замедленным формированием меньшего количества нейтрализующих антител. Нейтрализующие антитела имеют решающее значение для контроля вирусных инфекций, менее

интенсивный иммунный ответ может привести к неполному контролю репликации вируса и в конечном итоге к более выраженным длительным симптомам [11].

Воспалительная реакция

Восьмимесячное сравнительное исследование с участием 31 пациента с долгим COVID-19 (наличие усталости/одышки/боли в груди через четыре месяца после инфицирования) и 31 здорового донора, сдавших образцы до декабря 2019 г., выявило повышенный уровень активности врожденных иммунных клеток, отсутствие наивных Т- и В-клеток и повышенную продукцию интерферона (ИФН) β и ИФН- λ 1. Комбинация медиаторов воспаления ИФН- β , РТХ3, ИФН- γ , ИФН- λ 2/3 и ИЛ-6 ассоциировалась с долгим COVID-19 с точностью 78,5–81,6% [12].

В Италии проведен анализ воспалительного ответа у пациентов с долгим COVID-19 (121 пациент, средний возраст – 45,7 года, усталость зафиксирована у 54,4% женщин и 42,8% мужчин). Оценивались уровни СРБ в сыворотке, ферритина, лактатдегидрогеназы, фибриногена, D-димера, количество нейтрофилов и лимфоцитов и их соотношение (NLR). Вялотекущее воспаление (определяемое как СРБ более 0,3, но менее 1,0 мг/дл, повышение фибриногена и соотношения NLR) было связано с развившимся долгим COVID-19. По мнению авторов работы, патофизиологической связью между нейтрофилами и усталостью может быть продукция активных форм кислорода активированными нейтрофилами, вызывающая окислительное повреждение тканей [13].

Нейровоспаление

Нейровоспаление в структуре постковидного синдрома рассматривают как отдельный вариант патогенеза синдрома усталости. Нейровоспаление характерно для широкого спектра неврологических расстройств и может влиять на ГАМКергическую передачу при неврологических расстройствах. В небольшом исследовании с участием 12 пациентов, перенесших COVID-19 и отмечавших усталость (задокументирована по шкале Fatigue Rating Scale) спустя 13 недель, наблюдалось нарушение в работе интракортикальных ГАМКергических цепей, связанных с первичной моторной корой (M1). По мнению авторов, нейровоспаление обусловлено активацией микроглии и астроцитарных клеток. ГАМК служит основным тормозным нейротрансмиттером в нервной системе человека и играет фундаментальную роль почти во всех процессах кодирования и обработки информации в головном мозге [14].

Эндотелиальная дисфункция

Выраженный воспалительный ответ, вызванный инфекцией SARS-CoV-2, способен вызывать дисфункцию эндотелия [15]. Например, цитокины,

такие как фактор некроза опухоли альфа и ИЛ-1 β , оказывают провоспалительное влияние на эндотелий, могут быть задействованы в сосудистой дисфункции COVID-19 и приводить к коагулопатии.

В российском исследовании с участием 31 пациента, перенесшего легкую форму COVID-19, обнаружены свидетельства прямого повреждающего действия на эндотелий сосуда: при электронной микроскопии на мембране эндотелиальных клеток наблюдались множественные отверстия с сопоставимым диаметром нуклеокапсида SARS-CoV-2. Повреждение увеличивало проницаемость клеток, что приводило к отеку тканей, воспалению, активации тромбоцитов и усилению тромбоза [16].

Аутовоспаление

В некоторых исследованиях (309 пациентов, 52% из них отмечали усталость) имели место повышенные уровни аутоантител при долгом COVID-19, включая аутоантитела к АПФ2 (рецептор для проникновения SARS-CoV-2), β 2-адренорецепторам, мускариновым рецепторам, рецепторам ангиотензина II. У ряда пациентов с COVID-19 выявлены высокие уровни других аутоантител, в том числе к тканям (соединительная ткань, компоненты внеклеточного матрикса, сосудистый эндотелий, факторы свертывания крови и тромбоциты), системам органов (включая легкие, центральную нервную систему, кожу и желудочно-кишечный тракт), иммуномодулирующим белкам (цитокины, хемокины, компоненты комплемента) [17].

Персистенция вируса

В нескольких исследованиях указывалось на возможную персистенцию вируса как на причину длительных симптомов COVID-19. Вирусные белки и/или РНК обнаружены в легочной ткани [18], плазме, стуле и моче [19].

В другом исследовании циркулирующий шиповидный антиген SARS-CoV-2 выявлен у 60% из 37 пациентов с длительным течением COVID-19 в течение 12 месяцев после постановки диагноза по сравнению с 0% из 26 человек, инфицированных SARS-CoV-2, но не имевших длительных симптомов [20].

Иммунофлуоресцентный и ПЦР-анализы биоптатов кишечника, полученных от бессимптомных лиц через четыре месяца после инфицирования COVID-19, показали персистенцию нуклеиновых кислот SARS-CoV-2 и иммунореактивность в тонкой кишке у семи из 14 пациентов [21].

Возможен и другой механизм, связанный с реактивацией вирусов. Реактивация вирусов, включая EBV и HHV-6, обнаруженная у 294 пациентов с длительным течением COVID-19, приводит к повреждению митохондрий. Реактивация EBV связана с утомляемостью и нейрокогнитивной дисфункцией у пациентов с постковидным синдромом [22].

Лечение и профилактика

Вакцинация

Проведены исследования взаимосвязи между вакцинацией и наличием симптомов долгого COVID-19. Защитную роль вакцинации оценивали в ряде исследований. Так, согласно ретроспективному анализу медицинской документации 240 648 пациентов, вакцинированные лица в 7–10 раз реже сообщали о симптомах долгого COVID-19. Кроме того, невакцинированные пациенты, получившие первую прививку от COVID-19 в течение четырех недель после заражения SARS-CoV-2, в 4–6 раз реже указывали на длительные симптомы COVID-19 [23].

В исследовании пользователей приложения COVID Symptom Study, проведенном методом «случай – контроль», участвовало 2370 непривитых и 2370 привитых пациентов. Показано, что у полностью вакцинированных пациентов всех возрастных групп вероятность появления симптомов, продолжающихся не менее 28 дней, примерно в два раза ниже, чем у непривитых участников (ОШ 0,51; 95% ДИ 0,32–0,82; $p = 0,0060$) [24].

Ретроспективный анализ электронных медицинских карт 10 024 вакцинированных лиц и 9479 пациентов контрольной группы не выявил связи между вакцинацией и сохранением симптомов на протяжении шести месяцев [25].

Проводятся работы по оценке влияния вакцинации после перенесенной инфекции на течение постковидного синдрома. Среди 1596 пациентов с симптомами COVID-19 (усталость, трудности с концентрацией внимания/потеря памяти, потеря/изменение обоняния, потеря/изменение вкуса, одышка и головная боль) 825 не были вакцинированы, 424 вакцинированы неполной дозой, 347 полностью вакцинированы. У частично или полностью вакцинированных участников исследования наблюдалось снижение распространенности шести основных симптомов после COVID-19 (скорректированное ОШ 0,72), а также распространенности любого симптома в отдельности (скорректированное ОШ 0,60) [26].

Недавно были опубликованы результаты онлайн-опроса, в ходе которого пациентам с длительным течением COVID-19 предлагали заполнить веб-анкету. В ней указывались диапазон и тяжесть продолжительных симптомов COVID-19, а также вакцина, которую они получили. Из 812 респондентов 698 были частично вакцинированы, 114 полностью вакцинированы. Из общего числа участников 57% сообщили об улучшении симптомов, 25% – об отсутствии изменений, 19% – об ухудшении симптомов [27].

Между тем в другом исследовании, включавшем 453 участника, из которых 324 были вакцинированы, а 129 – нет, не отмечалось значимой связи между симптомами спустя шесть месяцев после заболевания и вакцинальным статусом [28].

Противовоспалительная терапия

Дексаметазон широко используется для лечения воспаления у пациентов с острым COVID-19. В сравнительном исследовании участвовали 87 госпитализированных пациентов. 39 из них получали дексаметазон, 48 не получали. Пациенты с COVID-19, принимавшие дексаметазон, реже испытывали длительные симптомы COVID-19 через восемь месяцев наблюдения [29].

В то же время в упомянутом исследовании L. Huang и соавт. терапия системными ГКС в острой фазе инфекции ассоциировалась с повышенным риском развития усталости [4].

Исследование эффекта моноклональных антител показало, что у 50 негоспитализированных пациентов, получавших бамланивимаб/этесевимаб (700/1400 мг), касиривимаб/имдевимаб (1200/1200 мг), сотровимаб (500 мг), достоверно снизился риск развития долгого ковида (ОШ 0,44; $p = 0,002$) [7].

Противовирусные препараты

В исследовании A. Simellaro и соавт. 85 амбулаторных пациентов получали противовирусные препараты – молнупиравир 800 мг два раза в день ($n = 45$) и ритонавир 300/100 мг два раза в день ($n = 40$), что также было связано со снижением вероятности формирования постковидного синдрома (ОШ 0,44; $p = 0,002$). Авторы работы предлагают учитывать возможность снижения риска долгого COVID-19 при стартовом выборе терапии [7].

Физическая реабилитация

Активно исследуются методы физической реабилитации пациентов после коронавирусной инфекции. В исследовании 58 пациентов на протяжении шести недель занимались упражнениями на повышение выносливости дыхательной мускулатуры (три раза в неделю по три часа по индивидуально подобранной программе). Выявлено снижение усталости (уменьшение на шесть баллов от исходного результата по шкале оценки усталости FAS) [30]. Физическая активность способна смягчать выраженность постковидной усталости.

В другом исследовании с участием 26 пациентов аэробные тренировки и тренировки на выносливость дважды в неделю способствовали снижению уровня усталости [31].

Может ли физическая активность быть реальным инструментом для лечения длительного COVID-19? Утверждается, что физические упражнения модулируют многие молекулярные пути, которые, по-видимому, связаны с патогенезом затяжного COVID-19.

Во-первых, регулярные физические упражнения регулируют иммунный ответ. Как известно, люди, регулярно выполняющие умеренные физические нагрузки, менее подвержены легким инфекциям, в частности инфекции верхних дыхательных путей, чем те, кто ведет малоподвижный образ жизни. Физические упражнения существенно влияют

на мобилизацию и активацию клеток врожденного иммунитета, включая нейтрофилы, моноциты, дендритные и NK-клетки. На фоне тренировок на адаптивный иммунный ответ увеличивается количество циркулирующих В-клеток. Физические упражнения регулируют также фенотип и распределение регуляторных Т-клеток.

Во-вторых, физические упражнения оказывают противовоспалительное действие, о чем свидетельствует снижение маркеров воспаления. Упражнения воздействуют на эндотелий, в частности стимулируют фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) и молекулы адгезии эндотелиальных клеток тромбозов 1 (PECAM1). Таким образом, физические тренировки ассоциируются с потенциальной пользой в аспекте реабилитации пациентов с долгим COVID-19 [32].

Биологические добавки

Считается, что пищевые добавки, такие как витамины и минералы, содержащие противовоспалительные и антиоксидантные компоненты, могут рассматриваться как потенциальные средства лечения затяжного COVID-19. В небольших пилотных исследованиях установлено, что поливитаминовые добавки улучшают клинические симптомы у длительно болеющих COVID. Некоторые исследователи указывают на дисфункцию митохондрий и нарушение регуляции окисления липидов у пациентов с долгим COVID-19. Анализируя данные исследований миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости, можно сделать вывод, что добавки с коэнзимом Q10 (CoQ10) снижают частоту усталости и окислительный стресс у пациентов с названными состояниями. В настоящее время лечение высокими дозами CoQ10 изучается в рамках фазы II клинических испытаний у пациентов с длительным течением COVID-19. Учитывая взаимосвязь микробиома кишечника и иммунитета, ученые активно изучают пробиотики и пребиотики, оценивают их влияние на клинические симптомы, иммунную функцию и биомаркеры у пациентов с длительным течением COVID-19 [33]. Однако результаты приведенных исследований либо не опубликованы, либо не достигают достаточного уровня доказательности.

Итальянское исследование коммерческой биодобавки, включающей экстракт растений *Panax ginseng* и *Eleutherococcus senticosus*, выявило снижение усталости после COVID-19 и улучшение состояния здоровья у 201 пациента при 28-дневном наблюдении [34].

Результаты отечественных исследований

Имеются данные об эффективности терапии системными ГКС у пациентов с нарушенной газообменной функцией, снижением DLCO и сохраняющимися изменениями в легких по результатам компьютерной томографии. Рекомендуемая доза преднизолона или метилпреднизолона – 25–35 мг/сут в течение двух-трех недель с последующей отменой препарата


(общая продолжительность терапии – шесть-семь недель) [35].

В сравнительном исследовании А.А. Зайцева и соавт. участвовали 50 пациентов контрольной группы и 53 пациента основной группы, получавшие десятидневный курс терапии оксиэтиламмония метилфеноксиацетатом, характеризующимся адаптогенным эффектом. Все участники перенесли среднетяжелое или тяжелое течение COVID-19 в остром периоде. На фоне комплексного лечения в группе пациентов, получавших оксиэтиламмония метилфеноксиацетат, средний балл по шкале MFI-20 (оценка усталости) составил $31,9 \pm 9,5$. В то же время в контрольной группе этот показатель составил $36,7 \pm 6,4$ [36].

В исследовании, включавшем 110 амбулаторных пациентов (50 мужчин, 60 женщин, средний возраст – 60 лет), оценивали влияние гипербарической оксигенации. На старте исследования 95% участников

отмечали усталость. После курса гипербарической оксигенации только 20% указывали на сохранение симптома [37].

Заключение

Длительное сохранение симптомов после перенесенной новой коронавирусной инфекции является широко распространенной проблемой. Усталость – частый элемент в структуре постковидного синдрома. Женский пол, ожирение, заболевания легких и трансплантация органов достоверно чаще связаны с долгим COVID-19. В настоящий момент предложено несколько различных сценариев патогенеза этого состояния, но полного понимания пока нет. Проводятся многочисленные исследования влияния пищевых добавок, препаратов, методик реабилитации и вакцинации на течение постковидного синдрома. 

Литература

1. Astin R., Banerjee A., Baker M.R., et al. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery. *Exp. Physiol.* 2023; 108 (1): 12–27.
2. Fernández-de-Las-Peñas C., Palacios-Ceña D., Gómez-Mayordomo V., et al. 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.
3. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. WHO Clinical case definition working group on post-COVID-19 condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect. Dis.* 2022; 22 (4): e102–e107.
4. Huang L., Yao Q., Gu X., et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021; 398 (10302): 747–758.
5. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K., et al. Prevalence and determinants of fatigue after COVID-19 in non-hospitalized subjects: a population-based study. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021; 18 (4): 2030.
6. Alkodaymi M.S., Omrani O.A., Fawzy N.A., et al. Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Microbiol. Infect.* 2022; 28 (5): 657–666.
7. Cimellaro A., Addesi D., Cavallo M., et al. Monoclonal antibodies and antivirals against SARS-CoV-2 reduce the risk of long COVID: a retrospective propensity score-matched case-control study. *Biomedicines.* 2022; 10 (12): 3135.
8. Notarte K.I., de Oliveira M.H.S., Peligro P.J., et al. Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *J. Clin. Med.* 2022; 11 (24): 7314.
9. Taquet M., Dercon Q., Luciano S., et al. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: a 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med.* 2021; 18 (9): e1003773.
10. Klein J., Wood J., Jaycox J., et al. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling. *medRxiv.* 2022.
11. García-Abellán J., Padilla S., Fernández-González M., et al. Antibody response to SARS-CoV-2 is associated with long-term clinical outcome in patients with COVID-19: a longitudinal study. *J. Clin. Immunol.* 2021; 41 (7): 1490–1501.
12. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat. Immunol.* 2022; 23 (2): 210–216.
13. Maamar M., Artime A., Pariente E., et al. Post-COVID-19 syndrome, low-grade inflammation and inflammatory markers: a cross-sectional study. *Curr. Med. Res. Opin.* 2022; 38 (6): 901–909.
14. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin. Neurophysiol.* 2021; 132: 1138.
15. Vincent J.L., Levi M., Hunt B.J. Prevention and management of thrombosis in hospitalised patients with COVID-19 pneumonia. *Lancet Respir. Med.* 2022; 10 (2): 214–220.
16. Melkumyants A., Buryachkovskaya L., Lomakin N., et al. Mild COVID-19 and impaired blood cell-endothelial crosstalk: considering long-term use of antithrombotics. *Thromb. Haemost.* 2022; 122 (1): 123–130.
17. Su Y., Yuan D., Chen D.G., et al. Multiple early factors anticipate post-acute COVID-19 sequelae. *Cell.* 2022; 185 (5): 881–895.e20.
18. Ceulemans L.J., Khan M., Yoo S.J., et al. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild COVID-19. *Lancet Respir. Med.* 2021; 9 (8): e78–e79.