

Постковидный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение с позиции ревматолога

Аронова Е.С., Белов Б.С., Гриднева Г.И.

ФГБНУ «Научно-исследовательский институт ревматологии им. В.А. Насоновой», Москва
Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, 34А

За прошедшие с начала пандемии COVID-19 два года многие пациенты столкнулись с проявлениями постковидного синдрома (ПКС), симптоматика которого нередко встречается при ревматических заболеваниях, что может вызвать диагностические трудности у практикующего врача. В статье представлены эпидемиология, современный взгляд на патогенез и возможные биомаркеры ПКС. В рамках дифференциального диагноза рассматриваются клинико-лабораторные проявления ПКС. Подчеркивается целесообразность вакцинопрофилактики COVID-19, обсуждается ее роль в развитии ПКС. Описаны актуальные медикаментозные подходы к терапии и реабилитационные программы.

Ключевые слова: COVID-19; иммуновоспалительные ревматические заболевания; постковидный синдром; артралгии; вакцинация; фибромиалгия.

Контакты: Евгения Сергеевна Аронова; eugpoz@mail.ru

Для ссылки: Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Постковидный синдром: клиническая картина, диагностика и лечение с позиции ревматолога. Современная ревматология. 2023;17(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-7-13

Post-Covid syndrome: clinical picture, diagnosis and treatment from a rheumatologist perspective

Aronova E.S., Belov B.S., Gridneva G.I.

V.A. Nasonova Research Institute of Rheumatology, Moscow
34A, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115522, Russia

Over the past two years since the beginning of the COVID-19 pandemic, many patients have experienced symptoms of post-Covid syndrome (PCS), which are often found in rheumatic diseases, which can cause diagnostic difficulties for physicians. The article presents epidemiology, a modern view on pathogenesis and possible biomarkers of PCS. As part of the differential diagnosis, the clinical and laboratory manifestations of PCS are considered. The feasibility of COVID-19 vaccination is emphasized and its role in the development of PCS is discussed. Current drug therapy approaches and rehabilitation programs are described.

Keywords: COVID-19; immunoinflammatory rheumatic diseases; post-Covid syndrome; arthralgia; vaccination; fibromyalgia.

Contact: Evgenia Sergeevna Aronova; eugpoz@mail.ru

For reference: Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Post-Covid syndrome: clinical picture, diagnosis and treatment from a rheumatologist perspective. *Sovremennaya Revmatologiya*=*Modern Rheumatology Journal*. 2023;17(6):7–13. DOI: 10.14412/1996-7012-2023-6-7-13

С декабря 2019 г., когда в китайском Ухане был обнаружен новый коронавирус SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Coronavirus 2), и по сегодняшний день проблемы, связанные с пандемией коронавирусной инфекции (COVID-19), привлекают пристальное внимание как ученых-медиков, так и практических врачей различных специальностей. Дисбаланс врожденного и адаптивного иммунного ответа, синтез аутоантител, а также избыточная выработка провоспалительных цитокинов играют определяющую роль в течении и исходе заболевания, а также в развитии его аутоиммунных осложнений.

Одной из вышеуказанных проблем является так называемый постковидный синдром (ПКС), который может возникать у пациентов, перенесших COVID-19 даже в легкой или среднетяжелой форме [1, 2]. ПКС включает в себя длительно сохраняющиеся симптомы, которые могут быть связаны с остаточным воспалением, повреждением органов,

неспецифическими последствиями госпитализации или длительной вентиляции легких (синдром «последствий интенсивной терапии»), социальной изоляцией или коморбидными заболеваниями. В октябре 2021 г. ВОЗ определила ПКС как состояние, которое возникает у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом [3]. При этом может отмечаться как появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, так и персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место рецидивирование симптомов с течением времени.

В статье рассмотрены некоторые ревматологические аспекты ПКС, описанные в литературе последних 3 лет.

Эпидемиология

Особенностью ПКС является огромное разнообразие клинических проявлений, что затрудняет диагностику этой нозологии в клинической практике и определяет ее как диагноз исключения. В конце 2020 г. был проведен онлайн-опрос почти 4000 человек в 56 странах, в ходе которого получены данные о нейropsychиатрических, репродуктивных, сердечно-сосудистых, костно-мышечных, иммунологических, легочных, желудочно-кишечных, дерматологических и других симптомах [4]. После структуризации результаты опроса были использованы в качестве основы для дальнейших исследований. В большинстве работ частота персистенции по меньшей мере одного симптома ПКС в течение ≥ 6 мес составляет 30–60% [5–7]. Наиболее часто встречались утомляемость, одышка, кашель, артралгии, нарушение сна и миалгии. Аналогичные клинические проявления могут возникать при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях (ИВРЗ), в том числе при ревматоидном артрите (РА), системных заболеваниях соединительной ткани, идиопатических воспалительных миопатиях, фибромиалгии (ФМ), а также при синдроме хронической усталости. Пациенты с ИВРЗ, перенесшие COVID-19, после которого появились стойкие суставные или мышечные симптомы, представляют сложную диагностическую задачу для клиницистов, поскольку указанные проявления требуют дифференциации между обострением ИВРЗ и ПКС.

Патогенез

В настоящее время рассматривается несколько гипотез патогенеза ПКС. Предполагается, что некоторые из них по-

Предполагаемые механизмы патогенеза ПКС**Proposed mechanisms of PCS pathogenesis**

Предполагаемые причины ПКС	Потенциальный вклад в патогенез ПКС	Источник
Поствоспалительное повреждение органов-мишеней	Утрата функции органа-мишени (например, изменение газообмена в альвеолах в результате повреждения легочной ткани)	D. Munblit и соавт., 2022 [9], S.K. Sharma и соавт., 2021 [10], J.T. Reese и соавт., 2023 [11]
Персистенция вируса SARS-CoV-2 или антигенных резервуаров (NEToz)	Непрерывная активация иммунных или провоспалительных механизмов	M. Leppkes и M.F. Neurath, 2022 [12], S.R. Stein и соавт., 2022 [13], H.E. Davis и соавт., 2023 [14]
Реактивация вируса Эпштейна–Барр или других латентных вирусов	Иммунная реакция, выработка антител, «перекрестная» аутоиммунная реакция	J. Choutka и соавт., 2022 [15], A. Dennis и соавт., 2021 [16], A.M. Matheson и соавт., 2023 [17]
Активация системного иммунитета, отклонения в формировании воспалительных реакций	Реализация некоторых патогенетических путей, влияющих на механизмы врожденного и приобретенного иммунитета	Z. Swank и соавт., 2023 [18], Е.Л. Насонов и соавт., 2020 [19], M.J. Peluso и соавт., 2023 [20]
Дисфункция сосудистого эндотелия	Воздействие на активацию тромбоцитов, пути гемостаза, микрокоагуляцию и газообмен	S. Zubchenko и соавт., 2022 [21], J.E. Gold и соавт., 2021 [22], F.R. Hopkins и соавт., 2023 [23]
Активация тучных клеток	Влияние на иммунитет и формирование реакций гиперчувствительности	C. Phetsouphanh и соавт., 2022 [24]
Аутоиммунные механизмы	Активация Т-клеток определенных фенотипов с последующей выработкой аутоантител, дисфункция эндотелия, синдром постуральной ортостатической тахикардии, миокардит и нейровоспаление	H. Shi и соавт., 2022 [25], M. Zuin и соавт., 2023 [26], N. Prasannan и соавт., 2022 [27]
Нарушение состава микробиоты кишечника	Отклонения в метаболических процессах систем организма, в том числе иммунной системы	J.B. Wechsler и соавт., 2022 [28], K. Son и соавт., 2023 [29], A.G. Richter и соавт., 2021 [30]

тенциально взаимосвязаны и не являются взаимоисключающими (см. таблицу) [8].

Факторы риска и потенциальные биомаркеры ПКС

В результате изучения эпидемиологии ПКС в общей популяции были определены его ключевые прогностические факторы: женский пол, пожилой возраст, принадлежность к этническому меньшинству, некоторые коморбидные заболевания (бронхиальная астма и другие хронические респираторные болезни, ожирение), число симптомов COVID-19, развившихся во время инфекционного периода (у пациентов с ≥ 5 симптомами чаще отмечался ПКС), и потребность в госпитализации [31]. Показано, что наличие коморбидных заболеваний у больных с ИВРЗ являлось фактором риска ПКС (отношение шансов 2,4; 95% доверительный интервал 1,1–3,6) по сравнению с общей популяцией. Однако каких-либо ассоциаций развития ПКС с проводимой иммуносупрессивной терапией, включавшей глюкокортикоиды (ГК), базисные противовоспалительные препараты (БПВП) или генно-инженерные биологические препараты (ГИБП), не выявлено [32]. В систематическом обзоре Y.J. Lai и соавт. [33] из 193 протестированных предполагаемых биомаркеров 113 статистически значимо были связаны с ПКС. Авторы разделили 113 биомаркеров на шесть категорий в зависимости от их биологической функции: цитокины/хемокины, биохимические маркеры, сосудистые маркеры, неврологические маркеры, белки острой фазы и остальные. Показано, что более высокие уровни интерлейкина 6, СРБ и фактора некроза опухоли α , сохраняющиеся в крови после заражения SARS-CoV-2 в течение ≥ 1 мес, потенциально могут служить предикторами раз-

вития ПКС. Перечисленные биомаркеры характерны для многих ИВРЗ, что предполагает патогенетическое родство последних с ПКС и может объяснять сходство некоторых клинических проявлений. Таким образом, несомненно, требуются дополнительные исследования для изучения и прогнозирования риска ПКС у пациентов с ИВРЗ.

Артралгии/артрит и миалгии как проявления ПКС

Боль в мышцах и/или суставах является одним из наиболее частых и стойких симптомов ПКС [34, 35]. Так, по данным С. Carvalho-Schneider и соавт. [36], 13% пациентов, ранее никогда не страдавших от боли в суставах, сообщили о возникновении артралгий через 30 дней после стационарного лечения по поводу COVID-19. В крупном проспективном когортном исследовании J. Ghosh и соавт. [37], в котором оценивалось самочувствие пациентов через 3 и 6 мес после выписки, боль в суставах и мышцах выделены как наиболее частый симптом ПКС после утомляемости и одышки.

Инфекция SARS-CoV-2 может выступать в качестве триггера развития воспалительной артропатии, в том числе у пациентов, которые ранее не имели аутоантител ревматологического спектра [38]. F. Migliorini и соавт. [39] проанализировали 54 сообщения о развитии артрита *de novo* у пациентов, перенесших COVID-19. Среднее время между возникновением COVID-19 и появлением артрита составило $22,3 \pm 10,7$ дня. Наиболее часто поражались коленный, голеностопный суставы и суставы кисти. Реже наблюдалось развитие спондилита/сacroиита, поражения суставов стоп, лучезапястного и тазобедренного суставов. Отмечалось как одно-, так и двустороннее поражение, преимущественно асимметричное. У большинства пациентов артрит не ассоциировался с внесуставными проявлениями. Однако в некоторых случаях в анамнезе имелись псориаз, а также конъюнктивит, миалгии и баланит. У ряда пациентов развитие артрита сопровождалось повышением уровня СРБ. У 14 (26%) из 54 пациентов были выявлены аутоантитела. В 1 случае это были антитела к карбамилированным белкам, еще в 1 — антиядерные антитела, в 2 — ревматоидный фактор. Носителями HLA-B27 были 11 пациентов. При анализе данных из различных ревматологических клиник Дании V. Derksen и соавт. [40] выявили 5 случаев полиартрита, развившегося в среднем через 7 нед после перенесенного COVID-19. При этом у 4 пациентов клиническая картина соответствовала классификационным критериям RA. M.S. Mukar-gam и соавт. [41] сообщили о 5 больных, у которых в среднем через 8 нед после COVID-19 появился симметричный полиартрит с поражением мелких суставов кистей и запястий, фенотипически напоминавший таковой при RA, однако данные об эволюции клинических проявлений не были приведены, что не позволяет проследить динамику заболевания в этом исследовании. В целом поражение опорно-двигательного аппарата является одним из ведущих синдромов в рамках ПКС и, вполне возможно, представляет собой новую группу болезней, дефиницию, течение и ответ на лечение которых необходимо определить в ходе дальнейших проспективных исследований [42].

COVID-19-ассоциированные васкулопатии

Эпидемиологические данные о COVID-19-ассоциированных васкулопатиях скудны, поскольку специфические васкулиты, кроме эндотелиита, являются редкими проявлениями. Наиболее распространенные формы поражения вклю-

чают ассоциированное с COVID-19 так называемое псевдо-обморожение (ПО, «ковидные пальцы» — Chilbalin-like lesions) и болезнь Кавасаки, которая встречается в детском возрасте [43]. ПО чаще возникает у подростков 15–19 лет, но может наблюдаться и у взрослых и поражает преимущественно пальцы нижних конечностей. У пациентов с ПО в 14,8% случаев выявляли повышение уровня D-димера и в 11,5% — антинуклеарные антитела, в то время как увеличение содержания таких маркеров системного воспаления, как ферритин, СРБ или лимфоциты, было редким [44]. При видеокапилляроскопии ногтевого ложа у большинства таких больных определялись перикапиллярный отек, расширенные и аномальные капилляры, микрокровоизлияния на пальцах кистей и стоп. Основные патологические находки включали вакуолизацию эпидермального базального слоя, папиллярный отек дермы и экстравазацию эритроцитов, периваскулярную и перизкринную дермальную лимфоцитарную инфильтрацию и отложение муцина в дерме и гиподерме; в отдельных случаях — тромбоз сосудов кожи [45]. Капилляроскопия ногтевого ложа может быть использована для дифференциальной диагностики COVID-19 и ИВРЗ [46]. Как правило, ПО имеет доброкачественное и самолимитирующееся течение, при этом медикаментозное лечение, включая применение топических и пероральных ГК, гепарина, нитроглицерина и тоцилизумаба, требуется только 16% больных [44]. Однако имеются сообщения о тяжелых формах ПО, протекавших с дигитальным некрозом, которые, как правило, сопровождались бурным течением COVID-19, при этом в биоптатах некротизированных тканей обнаруживались признаки сосудистого воспаления [47]. В подобных случаях нельзя исключить вероятность присоединения иммуноопосредованных тромботических нарушений, характерных для тяжелого течения COVID-19, которые могли повлечь за собой усугубление клинических проявлений ПО.

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства возможной связи COVID-19 с другими формами васкулита, включая васкулит, ассоциированный с антинейтрофильными цитоплазматическими антителами, гигантоклеточный артериит, IgA-ассоциированный васкулит или синдром Гудпасчера, хотя в некоторых отчетах о случаях и сериях случаев упоминается потенциальная связь между инфекцией SARS-CoV-2 и их возникновением. A.E. Gracia-Ramos и соавт. [48] пришли к выводу, что у пациентов с ПКС встречаются разные формы васкулита, в том числе с поражением сосудов малого, среднего и большого калибра. По данным K. Wong и соавт. [49], IgA-ассоциированный васкулит у взрослых, перенесших COVID-19, обнаруживался реже, чем у пациентов детского возраста.

Постковидная патология дыхательной системы

Нарушения функции дыхательной системы были выявлены у 20% пациентов. Наиболее часто наблюдались диффузионные расстройства (диффузионная способность легких по угарному газу <80%), реже — вентиляционные нарушения рестриктивного (16%) и обструктивного (8%) типов. Эти изменения сохранялись длительно и плохо поддавались коррекции [50].

В диагностике поражения легких при COVID-19 и ПКС одно из центральных мест принадлежит лучевым методам. С их помощью изменения органов дыхания выявлялись у 38% пациентов в среднем через 54 дня после выписки, а у 9% обследованных наблюдалось дальнейшее прогрессирование рент-

генологических изменений [51]. Наиболее частыми аномалиями были нарушения по типу «матового стекла» (44,9%), ретикулярные изменения (21,2%), легочная консолидация, фиброз (27,8%) и признаки бронхоэктатической болезни (17%) [52].

Следует отметить, что наличие «матового стекла» и ретикулярных изменений может иметь место при интерстициальном заболевании легких в рамках системной склеродермии, полимиозита, антисинтетазного синдрома, а также при «метотрексатном» пневмоните. Вследствие этого появление или усиление одышки у пациента с интерстициальным заболеванием легких в рамках ИВРЗ, перенесшего COVID-19, может вызвать диагностические затруднения у клинициста. Британское торакальное общество рекомендует у пациентов с пневмонией на фоне COVID-19 проводить повторную рентгенографию через 12 нед. Разрешение легочной патологии может указывать на то, что первоначальные изменения в легких наиболее вероятно связаны с COVID-19 [53].

Усталость/повышенная утомляемость в рамках ПКС

Один из наиболее частых признаков ПКС, также характерный для ИВРЗ, — усталость/повышенная утомляемость. Синдром хронической усталости, ФМ и ИВРЗ нередко сопровождаются утомляемостью и диффузными болевыми ощущениями. ФМ и синдром хронической усталости имеют общий патофизиологический процесс (центральная сенсibilизация) и у пациентов группы риска могут быть вызваны стрессорными агентами (физическими, умственными, эмоциональными) [54]. Установлено, что утомляемость при ПКС может иметь аналогичный патогенез [55]. При сопоставлении клинических симптомов ПКС и миалгического энцефаломиелимита/синдрома хронической усталости 25 из 29 перечисленных симптомов отмечались при ПКС по крайней мере в 1 из 21 исследования, включенного в обзор [56]. Три основных диагностических критерия миалгического энцефаломиелимита/синдрома хронической усталости (утомляемость, постнагрузочное недомогание и снижение ежедневной активности) были отмечены у пациентов с ПКС многими исследователями. По данным F. Ursini и соавт. [57], 189 (30,7%) из 616 пациентов соответствовали классификационным критериям ФМ, предложенным American College of Rheumatology, в среднем через 6 ± 3 мес после развития острого COVID-19. Предикторами ФМ были мужской пол и ожирение. Таким образом, усталость у пациентов с ПКС может быть проявлением ФМ, что требует соответствующей настороженности врача.

ПКС и вакцинопрофилактика COVID-19

В феврале 2022 г. Британское агентство по безопасности здравоохранения (UK Health Security Agency, UKHSA) опубликовало данные исследования 6030 жителей Великобритании. Оказалось, что в случаях прорывной инфекции у полностью вакцинированных участников вероятность появления симптомов ПКС, длящихся не менее 28 дней, была примерно в 2 раза ниже, чем у непривитых ($p=0,005$), тогда как у частично

вакцинированных лиц вероятность появления указанных симптомов была примерно такой же, как у невакцинированных [58]. По сообщениям американских исследователей, при прорывной инфекции у вакцинированных пациентов отмечена более низкая вероятность развития ПКС через 28 и 90 дней ($p=0,04$ и $p=0,01$ соответственно) [59]. Для уточнения превентивной роли вакцинации необходимы тщательно спланированные сравнительные обсервационные исследования [60].

Лечение и реабилитация при ПКС

Научно обоснованные патогенетические варианты лечения ПКС в настоящее время отсутствуют. Большинство авторов поддерживают концепцию междисциплинарного подхода, включающего физическую реабилитацию и симптоматическое лечение с учетом особенностей состояния конкретного пациента — выраженности висцеральной патологии, наличия признаков системной воспалительной реакции, боли в суставах и мышцах, утомляемости, проблем в интеллектуально-мнестической и психоэмоциональной сферах [61]. В качестве вспомогательных рассматриваются такие методы, как аферез, витаминотерапия и другие фармакологические вмешательства. Пациентам с постковидным артритом требуется назначение нестероидных противовоспалительных препаратов, коротких курсов ГК (преднизолон ≤ 10 мг/сут в течение 5–7 дней), а при наличии депрессивных расстройств — антидепрессантов и антиконвульсантов. Лечение ревматических заболеваний, дебютировавших после COVID-19, проводится по стандартным схемам с применением ГК, БПВП и ГИБП [62, 63].

Помимо медикаментозных, могут оказаться полезными физиотерапевтические и реабилитационные методы, в том числе лечебная гимнастика, нервно-мышечная электростимуляция, а также консультация клинического психолога. Было показано, что реабилитация на основе физических упражнений уменьшает выраженность одышки, утомляемости и психоэмоциональных расстройств, улучшает функциональные способности, выносливость и качество жизни [64].

Заключение

Таким образом, в настоящее время ПКС является диагнозом исключения, перед установлением которого пациенты должны быть обследованы на наличие другой патологии, в том числе обострения имеющегося ИВРЗ или развития его *de novo*. Программа дальнейшего изучения данной проблемы должна содержать: 1) долгосрочные проспективные исследования для определения более точных формулировок диагноза, клинических эндотипов и факторов риска ПКС с последующей разработкой его классификации; 2) оценку частоты, тяжести, клинических характеристик и течения ПКС у пациентов с ИВРЗ; 3) плацебо-контролируемые рандомизированные клинические исследования, результаты которых позволят создать рекомендации по эффективному лечению ПКС, в том числе у больных ревматологического профиля.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Bliddal S, Banasik K, Pedersen OB, et al. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients. *Sci Rep*. 2021 Jun 23;11(1):13153. doi: 10.1038/s41598-021-92045-x.

2. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1/06/2022. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceof>

ongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6january2022

3. World Health Organisation (WHO). A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021.

ЛЕКЦИЯ / LECTURE

- https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition_Clinical_case_definition-2021.1
4. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15.
 5. Parums DV. Editorial: Long COVID, or Post-COVID Syndrome, and the Global Impact on Health Care. *Med Sci Monit*. 2021 Jun 7;27:e933446. doi: 10.12659/MSM.933446.
 6. Fortini A, Torrigiani A, Sbaragli S, et al. COVID-19: persistence of symptoms and lung alterations after 3–6 months from hospital discharge. *Infection*. 2021 Oct;49(5):1007–1015. doi: 10.1007/s15010-021-01638-1. Epub 2021 Jun 6.
 7. Karaarslan F, Güneri FD, Kards S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022 Jan;41(1):289–296. doi: 10.1007/s10067-021-05942-x. Epub 2021 Oct 29.
 8. Altmann DM, Whettlock EM, Liu S, et al. The immunology of long COVID. *Nat Rev Immunol*. 2023 Oct;23(10):618–634. doi: 10.1038/s41577-023-00904-7. Epub 2023 Jul 11.
 9. Munblit D, Nicholson T, Akrami A, et al. A core outcome set for post-COVID-19 condition in adults for use in clinical practice and research: an international Delphi consensus study. *Lancet Respir Med*. 2022 Jul;10(7):715–724. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00169-2. Epub 2022 Jun 14.
 10. Sharma SK, Mudgal SK, Thakur K, et al. Anxiety, depression and quality of life (QOL) related to COVID-19 among frontline health care professionals: A multicentric cross-sectional survey. *J Family Med Prim Care*. 2021 Mar;10(3):1383–1389. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_2129_20. Epub 2021 Apr 8.
 11. Reese JT, Blau H, Casiraghi E, et al. Generalisable long COVID subtypes: findings from the NIH N3C and RECOVER programmes. *EBioMedicine*. 2023 Jan;87:104413. doi: 10.1016/j.ebiom.2022.104413. Epub 2022 Dec 21.
 12. Leppkes M, Neurath MF. Rear Window-What Can the Gut Tell Us About Long-COVID? *Gastroenterology*. 2022 Aug;163(2):376–378. doi: 10.1053/j.gastro.2022.05.044. Epub 2022 Jun 2.
 13. Stein SR, Ramelli SC, Grazioli A, et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy. *Nature*. 2022 Dec;612(7941):758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y. Epub 2022 Dec 14.
 14. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol*. 2023 Mar;21(3):133–146. doi: 10.1038/s41579-022-00846-2. Epub 2023 Jan 13.
 15. Choutka J, Jansari V, Hornig M, Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes. *Nat Med*. 2022 May;28(5):911–923. doi: 10.1038/s41591-022-01810-6.
 16. Dennis A, Wamil M, Alberts J, et al. Multiorgan impairment in low-risk individuals with post-COVID-19 syndrome: a prospective, community-based study. *BMJ Open*. 2021 Mar 30;11(3):e048391. doi: 10.1136/bmjopen-2020-048391.
 17. Matheson AM, McIntosh MJ, Kooner HK, et al. Longitudinal follow-up of postacute COVID-19 syndrome: DLCO, quality-of-life and MRI pulmonary gas-exchange abnormalities. *Thorax*. 2023 Apr;78(4):418–421. doi: 10.1136/thorax-2022-219378. Epub 2023 Jan 3.
 18. Swank Z, Senussi Y, Manickas-Hill Z, et al. Persistent Circulating Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Spike Is Associated With Post-acute Coronavirus Disease 2019 Sequelae. *Clin Infect Dis*. 2023 Feb 8;76(3):e487–e490. doi: 10.1093/cid/ciac722.
 19. Насонов ЕЛ, Бекетова ТВ, Решетняк ТМ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета. *Научно-практическая ревматология*. 2020;58(4):353–367. [Nasonov EL, Beketova TV, Reshetnyak TM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and immune-mediated inflammatory rheumatic diseases: at the crossroads of thromboinflammation and autoimmunity. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2020;58(4):353–367. (In Russ.)].
 20. Peluso MJ, Deveau TM, Munter SE, et al. Chronic viral coinfections differentially affect the likelihood of developing long COVID. *J Clin Invest*. 2023 Feb 1;133(3):e163669. doi: 10.1172/JCI163669.
 21. Zubchenko S, Kril I, Nadzhko O, et al. Herpesvirus infections and post-COVID-19 manifestations: a pilot observational study. *Rheumatol Int*. 2022 Sep;42(9):1523–1530. doi: 10.1007/s00296-022-05146-9. Epub 2022 Jun 1.
 22. Gold JE, Okyay RA, Licht WE, Hurley DJ. Investigation of Long COVID Prevalence and Its Relationship to Epstein-Barr Virus Reactivation. *Pathogens*. 2021 Jun 17;10(6):763. doi: 10.3390/pathogens10060763.
 23. Hopkins FR, Govender M, Svanberg C, et al. Major alterations to monocyte and dendritic cell subsets lasting more than 6 months after hospitalization for COVID-19. *Front Immunol*. 2023 Jan 4;13:1082912. doi: 10.3389/fimmu.2022.1082912. eCollection 2022.
 24. Phetsouphanh C, Darley DR, Wilson DB, et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection. *Nat Immunol*. 2022 Feb;23(2):210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x. Epub 2022 Jan 13.
 25. Shi H, Zuo Y, Navaz S, et al. Endothelial Cell-Activating Antibodies in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. 2022 Jul;74(7):1132–1138. doi: 10.1002/art.42094. Epub 2022 May 27.
 26. Zuin M, Barco S, Giannakoulas G, et al. Risk of venous thromboembolic events after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis*. 2023 Apr;55(3):490–498. doi: 10.1007/s11239-022-02766-7. Epub 2023 Jan 18.
 27. Prasannan N, Heightman M, Hillman T, et al. Impaired exercise capacity in post-COVID-19 syndrome: the role of VWF-ADAMTS13 axis. *Blood Adv*. 2022 Jul 12;6(13):4041–4048. doi: 10.1182/bloodadvances.2021006944.
 28. Wechsler JB, Butuci M, Wong A, et al. Mast cell activation is associated with post-acute COVID-19 syndrome. *Allergy*. 2022 Apr;77(4):1288–1291. doi: 10.1111/all.15188. Epub 2021 Dec 3.
 29. Son K, Jamil R, Chowdhury A, et al. Circulating anti-nuclear autoantibodies in COVID-19 survivors predict long COVID symptoms. *Eur Respir J*. 2023 Jan 12;61(1):2200970. doi: 10.1183/13993003.00970-2022. Print 2023 Jan.
 30. Richter AG, Shields AM, Karim A, et al. Establishing the prevalence of common tissue-specific autoantibodies following severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection. *Clin Exp Immunol*. 2021 Aug;205(2):99–105. doi: 10.1111/cei.13623. Epub 2021 Jun 13.
 31. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med*. 2021 Apr;27(4):626–631. doi: 10.1038/s41591-021-01292-y. Epub 2021 Mar 10.
 32. Sen P, Naveen R, Nune A, et al. Post-COVID-19 condition in patients with autoimmune rheumatic diseases: The COVID-19 Vaccination in Autoimmune Diseases (COVAD) study. *Lancet Rheumatol*. 2023 May;5(5):e247–e250. doi: 10.1016/S2665-9913(23)00066-8. Epub 2023 Apr 24.
 33. Lai YJ, Liu SH, Manachevakul S, et al. Biomarkers in long COVID-19: A systematic review. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jan 20;10:1085988. doi: 10.3389/fmed.2023.1085988. eCollection 2023.
 34. Petersen MS, Kristiansen MF, Hanusson KD, et al. Long COVID in the Faroe Islands: A Longitudinal Study Among Nonhospitalized Patients. *Clin Infect Dis*. 2021 Dec 6;73(11):e4058–e4063. doi: 10.1093/cid/ciaa1792.
 35. Каратеев АЕ, Амирджанова ВН, Насонов ЕЛ и др. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль. *Научно-практическая ревматология*. 2021;59(3):255–262. [Karateev AE, Amirdzhanova VN, Nasonov EL, et al. “Post-COVID syndrome”:

- The focus is on musculoskeletal pain. *Nauchno-Prakticheskaya Revmatologia*. 2021;59(3):255-262. (In Russ.).]
36. Carvalho-Schneider C, Laurent E, Lemaignen A, et al. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Feb;27(2):258-263. doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.052. Epub 2020 Oct 5.
 37. Ghosn J, Piroth L, Epaulard O, et al. Persistent COVID-19 symptoms are highly prevalent 6 months after hospitalization: results from a large prospective cohort. *Clin Microbiol Infect*. 2021 Jul;27(7):1041.e1-1041.e4. doi: 10.1016/j.cmi.2021.03.012. Epub 2021 May 10.
 38. Sapkota HR, Nune A. Long COVID from rheumatology perspective — a narrative review. *Clin Rheumatol*. 2022 Feb;41(2):337-348. doi: 10.1007/s10067-021-06001-1. Epub 2021 Nov 30.
 39. Migliorini F, Bell A, Vaishya R, et al. Reactive arthritis following COVID-19 current evidence, diagnosis, and management strategies. *J Orthop Surg Res*. 2023 Mar 15;18(1):205. doi: 10.1186/s13018-023-03651-6.
 40. Derksen VFAM, Kissel T, Lamers-Karnebeek FBG, et al. Onset of rheumatoid arthritis after COVID-19: coincidence or connected? *Ann Rheum Dis*. 2021 Aug;80(8):1096-1098. doi: 10.1136/annrheumdis-2021-219859. Epub 2021 Mar 1.
 41. Mukarram MS, Ishaq Ghauri M, Sethar S, et al. COVID-19: An Emerging Culprit of Inflammatory Arthritis. *Case Rep Rheumatol*. 2021 Apr 26;2021:6610340. doi: 10.1155/2021/6610340. eCollection 2021.
 42. Ciaffi J, Vanni E, Mancarella L, et al. Post-Acute COVID-19 Joint Pain and New Onset of Rheumatic Musculoskeletal Diseases: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2023 May 25;13(11):1850. doi: 10.3390/diagnostics13111850.
 43. McGonagle D, Bridgewood C, Ramanathan AV, et al. COVID-19 vasculitis and novel vasculitis mimics. *Lancet Rheumatol*. 2021 Mar;3(3):e224-e233. doi: 10.1016/S2665-9913(20)30420-3. Epub 2021 Jan 7.
 44. Rocha KO, Zanuncio VV, Freitas BAC, Lima LM. "COVID toes": A meta-analysis of case and observational studies on clinical, histopathological, and laboratory findings. *Pediatr Dermatol*. 2021 Sep;38(5):1143-1149. doi: 10.1111/pde.14805. Epub 2021 Sep 13.
 45. El Hachem M, Diociaiuti A, Concato C, et al. A clinical, histopathological and laboratory study of 19 consecutive Italian paediatric patients with chilblain-like lesions: lights and shadows on the relationship with COVID-19 infection. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2020 Nov;34(11):2620-2629. doi: 10.1111/jdv.16682. Epub 2020 Jul 2.
 46. Mehta P, Bunker CB, Ciurtin C, et al. Chilblain-like acral lesions in long COVID-19: management and implications for understanding microangiopathy. *Lancet Infect Dis*. 2021 Jul;21(7):912. doi: 10.1016/S1473-3099(21)00133-X. Epub 2021 Mar 8.
 47. Chaudhary H, Mohan M, Jain A, et al. Acral Gangrene: Ugly Cousin of "COVID Toes" in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children Associated with SARS-CoV-2? *Pediatr Infect Dis J*. 2021 Aug 1;40(8):e312-e313. doi: 10.1097/INF.0000000000003181.
 48. Gracia-Ramos AE, Martin-Nares E, Hernandez-Molina G. New Onset of Autoimmune Diseases Following COVID-19 Diagnosis. *Cells*. 2021 Dec 20;10(12):3592. doi: 10.3390/cells10123592.
 49. Wong K, Farooq Alam Shah MU, Khursheed M, et al. COVID-19 associated vasculitis: A systematic review of case reports and case series. *Ann Med Surg (Lond)*. 2022 Feb;74:103249. doi: 10.1016/j.amsu.2022.103249. Epub 2022 Jan 13.
 50. Long Q, Li J, Hu X, et al. Follow-Ups on Persistent Symptoms and Pulmonary Function Among Post-Acute COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Sep 3;8:702635. doi: 10.3389/fmed.2021.702635. eCollection 2021.
 51. Duong-Quy S, Vo-Pham-Minh T, Tran-Xuan Q, et al. Post-COVID-19 Pulmonary Fibrosis: Facts-Challenges and Futures: A Narrative Review. *Pulm Ther*. 2023 Sep;9(3):295-307. doi: 10.1007/s41030-023-00226-y. Epub 2023 May 20.
 52. Guinto E, Gerayeli FV, Eddy RL, et al. Post-COVID-19 dyspnoea and pulmonary imaging: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2023 Aug 9;32(169):220253. doi: 10.1183/16000617.0253-2022. Print 2023 Sep 30.
 53. George PM, Barratt SL, Condliffe R, et al. Respiratory follow-up of patients with COVID-19 pneumonia. *Thorax*. 2020 Nov;75(11):1009-1016. doi: 10.1136/thoraxjnl-2020-215314. Epub 2020 Aug 24.
 54. Mohabbat AB, Mohabbat NML, Wight EC. Fibromyalgia and Chronic Fatigue Syndrome in the Age of COVID-19. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020 Dec;4(6):764-766. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.002. Epub 2020 Nov 13.
 55. Clauw DJ, Häuser W, Cohen SP, Fitzcharles MA. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic. *Pain*. 2020 Aug;161(8):1694-1697. doi: 10.1097/j.pain.0000000000001950.
 56. Wong TL, Weitzer DJ. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)—A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Apr 26;57(5):418. doi: 10.3390/medicina57050418.
 57. 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 Aug;7(3):e001735. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001735.
 58. The effectiveness of vaccination against long COVID: a rapid evidence briefing by UK Health Security Agency. <https://www.regen-healthsolutions.info/2022/02/17/the-effectiveness-of-vaccination-against-long-covid-a-rapid-evidence-briefing-by-uk-health-security-agency/>
 59. Patel NJ, Cook C, Vanni K, et al. Impact of vaccination on postacute sequelae of SARS CoV-2 infection in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2023 Apr;82(4):565-573. doi: 10.1136/ard-2022-223439. Epub 2022 Nov 28.
 60. Byambasuren O, Stehlik P, Clark J, et al. Effect of covid-19 vaccination on long covid: systematic review. *BMJ Med*. 2023 Feb 1;2(1):e000385. doi: 10.1136/bmjmed-2022-000385. eCollection 2023.
 61. Насонов ЕЛ, Лиля АМ, Мазуров ВИ и др. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания. Рекомендации Общероссийской общественной организации Ассоциация ревматологов России. Научно-практическая ревматология. 2021;59(3):239-254.
 - [Nasonov EL, Lila AM, Mazurov VI, et al. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and Immune-mediated Rheumatic Diseases. Recommendations of the Association of Rheumatologists of Russia. *Nauchno-prakticheskaya revmatologiya*. 2021;59(3):239-254. (In Russ.).]
 62. Аронова ЕС, Белов БС, Гриднева ГИ. Ревматологические проявления постковидного синдрома (обзор литературы). Медицинский алфавит. 2022;(15):20-25.
 - [Aronova ES, Belov BS, Gridneva GI. Rheumatological manifestations of post-COVID syndrome (literature review). *Meditinskii alfavit*. 2022;(15):20-25 (In Russ.).]
 63. Мартынов АИ, редактор. Методические рекомендации. Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия. [Martynov AI, editor. Methodological recommendations. Features of the course of Long-COVID infection. *Therapeutic and rehabilitation measures*.] <https://www.rnmot.ru/public/uploads/2022/rnmot/%D0%9C%D0%95%D0%A2%D0%9E%D0%94%D0%98%D0%A7%D0%95%D0%A1%D0%9A%D0%98%D0%95%20%D0%A0%D0%95%D0%9A%D0%9E%D0%9C%D0%95%D0%9D%D0%94%D0%90%D0%A6%D0%98%D0%98.pdf>
 64. Chuang HJ, Lin CW, Hsiao MY, et al. Long COVID and rehabilitation. *J Formos Med Assoc*. 2023 Apr 13;S0929-6646(23)00107-9. doi: 10.1016/j.jfma.2023.03.022. Online ahead of print.

Поступила/отрецензирована/принята к печати

Received/Reviewed/Accepted

17.09.2023/31.10.2023/03.11.2023

Заявление о конфликте интересов/Conflict of Interest Statement

Статья подготовлена в рамках научно-исследовательской работы, № государственного задания 1021051503137-7. Исследование не имело спонсорской поддержки. Конфликт интересов отсутствует. Авторы несут полную ответственность за предоставление окончательной версии рукописи в печать. Все авторы принимали участие в разработке концепции статьи и написании рукописи. Окончательная версия рукописи была одобрена всеми авторами.

The article was prepared as part of research work, government task №1021051503137-7. The investigation has not been sponsored. There are no conflicts of interest. The authors are solely responsible for submitting the final version of the manuscript for publication. All the authors have participated in developing the concept of the article and in writing the manuscript. The final version of the manuscript has been approved by all the authors.

Аронова Е.С. <https://orcid.org/0000-0002-1833-5357>

Белов Б.С. <https://orcid.org/0000-0001-7091-2054>

Гриднева Г.И. <https://orcid.org/0000-0002-0928-3911>