

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Яковлева Екатерина Игоревна

**Анализ постковидного синдрома и факторов риска его развития у детей и
взрослых**

3.1.21. Педиатрия

3.1.29. Пульмонология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

PhD

Мунблит Даниил Борисович

доктор медицинских наук, профессор, академик РАН

Авдеев Сергей Николаевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	16
1.1. Определение диагноза постковидный синдром	16
1.2. Распространенность постковидного синдрома среди взрослых и детей.....	21
1.3. Патогенез постковидного синдрома	23
1.4. Клинические проявления постковидного синдрома.....	24
1.5. Факторы риска развития постковидного синдрома	34
1.6. Инструменты для оценки распространенности симптомов постковидного синдрома	35
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	39
2.1. Характеристика пациентов	39
2.2. Критерии отбора пациентов.....	41
2.3. Источники данных.....	42
2.4. Сбор данных	43
2.5. Исследование постковидного синдрома.....	44
2.6. Анализируемые показатели	47
2.7. Статистическая обработка данных	48
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ	50
3.1. Общая характеристика пациентов	50
3.2. Распространенность симптомов постковидного синдрома среди детей и взрослых	53
3.3. Распространенность манифестаций постковидного синдрома среди детей и взрослых	58
3.4. Сравнение кластеров проявлений постковидного синдрома у взрослых и детей.....	63
3.5. Факторы риска развития постковидного синдрома среди детей и взрослых	67

3.6. Алгоритм длительного наблюдения пациентов с постковидным синдромом	68
3.7. Клинические наблюдения пациентов с постковидным синдромом.....	71
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	77
ВЫВОДЫ.....	85
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	87
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	89
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	91
ПРИЛОЖЕНИЕ А. Адаптированная индивидуальная регистрационная карта ISARIC для сбора данных по течению COVID-19	107
ПРИЛОЖЕНИЕ Б. Адаптированный опросник ISARIC по течению постковидного синдрома для взрослых	111
ПРИЛОЖЕНИЕ В. Адаптированный опросник ISARIC по течению постковидного синдрома для детей	116

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Постковидный синдром (ПКС) является одной из наиболее актуальных медико-социальных проблем, возникших в результате пандемии COVID-19. Несмотря на официальное окончание острого периода пандемии в 2023 году, в настоящее время миллионы людей во всем мире продолжают сталкиваться с долгосрочными последствиями перенесённой инфекции, которые могут сохраняться на протяжении месяцев и даже лет [87]. Симптомы ПКС разнообразны: пациенты сообщают об утомляемости, нарушениях дыхания, когнитивных и неврологических расстройствах, проблемах со сном, дерматологических и гастроинтестинальных проявлениях [31, 50]. Наличие мультисистемного характера этого состояния делает его особенно сложным для диагностики и ведения.

Широкая распространённость и разнообразие клинических проявлений ПКС оказывают существенное влияние на качество жизни пациентов. По мере накопления данных стало очевидно, что ПКС представляет собой не только медицинскую, но и социально-экономическую проблему, затрагивающую как взрослое население, так и детей [85, 112, 131].

В 2021 году Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) представила определение ПКС [135]. Этот шаг стал важным этапом в систематизации научных исследований, однако, несмотря на наличие официальной терминологии, до сих пор сохраняются значительные различия в понимании и использования термина ПКС, что приводит к трудностям сопоставления имеющихся результатов [62].

Особое внимание заслуживают проявления ПКС у детей. Несмотря на то, что заболевание COVID-19 у них в целом протекает в более легкой форме, у значительного числа детей также фиксируются долгосрочные последствия [7]. С течением времени симптомы в педиатрической популяции могут проявляться

иначе, чем у взрослых, что требует дифференцированного подхода к их оценке и ведению.

Сохранение симптомов после COVID-19 и их негативное влияние на повседневную жизнь также требуют выявления ключевых факторов риска, предрасполагающих к развитию данного состояния [119].

Поскольку проявления ПКС могут различаться в зависимости от возраста пациентов, проведение сравнительных исследований у детей и взрослых особенно важно для совершенствования медицинской помощи и создания персонализированных подходов к наблюдению и реабилитации. С учётом вышеизложенного, тема настоящей диссертационной работы является актуальной.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день международное и отечественное научное сообщество активно исследует долгосрочные последствия COVID-19. Опубликованные исследования демонстрируют широкий диапазон распространенности ПКС, что обусловлено различиями в используемых методиках, критериях ПКС и характеристиках выборок [115]. Большинство исследований сфокусировано на взрослых, не учитывая наличие последствий COVID-19 у детей. Многие работы включают как госпитализированных, так и амбулаторных пациентов, при этом не у всех участников исследований имелось лабораторное подтверждение COVID-19. Это привело к значительной гетерогенности данных и затруднению их сопоставления.

В то же время разработаны стандартизированные инструменты для сбора данных, рекомендованные ВОЗ для оценки клинических проявлений ПКС у детей и взрослых [78, 79]. Эти инструменты позволяют унифицировать сбор информации и повышают сопоставимость результатов, однако их применение в исследованиях ограничено.

До настоящего времени ограничено число работ, изучающих последствия COVID-19 у детей, и практически отсутствуют исследования, которые напрямую

сравнивают распространенность и клинические проявления ПКС у пациентов разного возраста с использованием единых протоколов и стандартизированных инструментов. Это создает пробел в понимании возрастных особенностей течения ПКС и факторов риска его развития. Проведение подобных сравнительных исследований позволит выявить клинико-диагностические характеристики ПКС у различных возрастных групп, а также разработать обоснованные рекомендации по наблюдению и лечению пациентов, страдающих от долгосрочных последствий COVID-19.

Отдельного внимания требует не только оценка распространенности отдельных симптомов ПКС, но и изучение их сочетаний, отражающих мультисистемный характер данного состояния. В опубликованных работах чаще анализируются изолированные жалобы пациентов, тогда как данные о типичных сочетаниях клинических проявлений, их устойчивости во времени и различиях между возрастными группами остаются ограниченными. Между тем такой подход имеет принципиальное значение для понимания структуры ПКС, выделения наиболее клинически значимых паттернов его течения и определения объема последующего медицинского наблюдения.

Таким образом, несмотря на наличие валидированных инструментов и частично изученных проявлений ПКС, сохраняется необходимость системного анализа распространенности, клинических проявлений и факторов риска у пациентов разных возрастных категорий, с особым вниманием к педиатрической популяции. Это позволит прогнозировать течение ПКС и внесет существенный вклад в разработку эффективных персонализированных профилактических и лечебных стратегий.

Цель и задачи исследования

Оценить распространённость симптомов постковидного синдрома и факторов риска его развития у детей и взрослых, госпитализированных по поводу COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.

1. Оценить распространённость постковидного синдрома у взрослых и детей, госпитализированных по поводу COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара.
2. Охарактеризовать структуру и наиболее частые клинические проявления постковидного синдрома у детей и взрослых, включая сочетания симптомов (манифестации) и комбинации манифестаций (кластеры) через 6 и 12 месяцев после выписки.
3. Определить факторы риска развития и сохранения постковидного синдрома у пациентов разных возрастных групп, в том числе, роль пола и сопутствующих хронических заболеваний.
4. Провести сравнительный анализ распространённости и структуры клинических проявлений постковидного синдрома у детей и взрослых, включая отдельные симптомы, сочетания симптомов (манифестации) и комбинации манифестаций (кластеры).
5. Разработать алгоритм длительного наблюдения пациентов с постковидным синдромом на основе полученных результатов о клинических проявлениях и факторах риска развития постковидного синдрома.

Научная новизна

Впервые:

- оценена распространённость ПКС у взрослых и детей, госпитализированных по поводу COVID-19, через 6 и 12 месяцев после выписки, с использованием стандартизированных опросников по течению ПКС, разработанных Международным консорциумом по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям (англ. International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium, далее ISARIC) совместно с ВОЗ. Опросники адаптированы нами для русскоязычной популяции и применены согласно единому протоколу, что обеспечило надежность, сопоставимость и возможность гармонизации полученных данных с международными исследованиями;

- проведено сравнение клинических проявлений по возрастным группам, включая младенчество и раннее детство, дошкольный, младший школьный, подростковый, молодой, средний, пожилой, старческий возраст и долголетие;
- определены наиболее распространенные манифестации (сочетания симптомов) ПКС, а также кластеры проявлений (устойчивые комбинации манифестаций) ПКС у детей и взрослых через 6 и 12 месяцев после выписки, что позволило охарактеризовать мультисистемный характер ПКС и выявить типичные паттерны его клинических проявлений;
- проанализированы факторы риска развития ПКС у взрослых и детей, включая влияние сопутствующих заболеваний, пола и возраста;
- разработан алгоритм длительного наблюдения пациентов с ПКС с учётом наиболее распространённых проявлений и выявленных факторов риска в российской популяции.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате проведенного исследования была выявлена высокая распространенность постковидного синдрома у взрослых и детей в Российской Федерации, ранее госпитализированных по поводу COVID-19. Определены наиболее характерные клинические проявления, позволяющие заподозрить постковидный синдром: для взрослых – усталость, респираторные нарушения (одышка), нейрокогнитивные изменения (забывчивость); у детей – усталость и нарушения сна. Использование возрастной стратификации и категоризации симптомов в манифестации позволило определить наиболее высокое разнообразие клинических проявлений постковидного синдрома среди взрослых в группе среднего возраста (45-64 года), среди детей – в подростковой группе (12-17 лет). Отдельное внимание в работе уделено анализу кластеров клинических проявлений, отражающих мультисистемный характер постковидного синдрома. Мультисистемные проявления выявлены у каждого четвертого взрослого пациента через 6 месяцев после выписки, наиболее частым кластером оказалось сочетание

усталости и респираторных нарушений, которые продолжают наблюдаться у части пациентов и через год после выписки. В отличие от взрослых, у детей течение постковидный синдром является более благоприятным: большинство симптомов и их сочетаний разрешаются через 12 месяцев после перенесенного COVID-19. Установлено, что женский пол повышает риск постковидного синдрома у взрослых. Артериальная гипертензия у взрослых ассоциирована с сохранением постковидного синдрома через 12 месяцев. У детей повышенный риск постковидного синдрома выявлен при наличии хронических неврологических заболеваний. Полученные данные легли в основу алгоритма наблюдения пациентов с постковидным синдромом.

Таким образом, результаты данной работы расширяют представления о возрастных особенностях клинических проявлений постковидного синдрома, различиях в динамике проявлений в отдаленные сроки после COVID-19 и факторах, ассоциированных с длительным течением постковидного синдрома у пациентов разного возраста.

Полученные данные способствуют формированию более глубокого понимания течения постковидного синдрома у пациентов разного возраста. Это позволит своевременно выявлять пациентов, находящихся в группе риска по развитию постковидного синдрома, и определять тактику ведения с учетом возраста, клинических проявлений и сопутствующих заболеваний.

Методология и методы исследования

В рамках данной диссертационной работы проведен ретроспективный анализ клинических данных, полученных в результате проспективных когортных исследований. В анализ вошли данные 1013 взрослых, ранее госпитализированных по поводу COVID-19 в Университетские клинические больницы №1, №2, №3, №4 Сеченовского университета, и 360 детей, ранее госпитализированных в ГБУЗ города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы». Во время госпитализации все

пациенты имели COVID-19, лабораторно подтвержденный методом ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2 в мазке со слизистой ротоглотки. Тяжелое течение COVID-19 определялось при необходимости НИБЛ, ИВЛ или пребывания в ОРИТ. Данные о течении COVID-19 были получены из историй болезней пациентов с использованием русскоязычной версии Индивидуальной регистрационной карты, разработанной международным консорциумом по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям (англ. International Severe Acute Respiratory and emerging Infection Consortium, далее ISARIC). Состояние пациентов после перенесения заболевания оценивалось через 6 и 12 месяцев после выписки с использованием адаптированных версий опросников ISARIC по течению ПКС на русском языке. Пациенты распределялись по возрастным группам согласно детской и взрослой периодизации возраста. Для минимизации влияния субъективных факторов при сборе информации у пациентов разного возраста и более корректного сравнения многочисленных проявлений ПКС отдельные симптомы были объединены в манифестации, или сочетания симптомов. Для выявления типичных паттернов клинических проявлений ПКС манифестации были объединены в кластеры, или комбинации манифестаций.

Для оценки распространенности симптомов производился расчет отношения числа респондентов, указавших на наличие конкретного симптома, к общему числу респондентов, участвовавших в исследовании в каждой возрастной группе. При анализе учитывался период времени, в течение которого пациент испытывал симптом. Распространенность рассчитывалась исходя из определений ПКС у взрослых и детей, рекомендованных ВОЗ. Для минимизации риска предвзятости, связанной с «ошибкой воспоминания», в анализе симптомов на 12-й месяц учитывались только те симптомы, которые были зарегистрированы ранее, на 6-й месяц. Анализ проводился в среде программирования R (версия 4.0.2) с использованием библиотек `dplyr`, `foreign`, `ggraph`, `ggforce`.

Оценка факторов риска развития ПКС проводилась при помощи логистической регрессии с использованием следующих ковариат: пол, возраст (количественная переменная), тяжелое течение COVID-19, а также наиболее

распространенные сопутствующие заболевания (встречающиеся в итоговой выборке, использованной для анализа, более чем в 2% случаев). Анализ проводился в среде программирования R с использованием пакетов `stats` и `dplyr`, визуализация результатов осуществлена при помощи пакетов `stargazer` и `forestmodel`.

На заключительном этапе на основании полученных данных о распространенности ПКС, структуре его клинических проявлений, и факторах риска развития был разработан алгоритм длительного наблюдения пациентов с ПКС, определяющий минимальный объем обследований и дальнейшую тактику ведения пациентов.

Положения, выносимые на защиту

1. Постковидный синдром широко распространён среди пациентов разного возраста: через 6 месяцев после выписки из стационара симптомы постковидного синдрома сохраняются у 47% взрослых и у 20% детей. Через 12 месяцев распространённость постковидного синдрома снижается, особенно выраженно в педиатрической популяции (до 2%), однако у значительной части взрослых (22%) сохраняются проявления постковидного синдрома.

2. Структура симптомов постковидного синдрома различается у взрослых и детей. Среди взрослых наиболее частыми симптомами постковидного синдрома через 6 месяцев после COVID-19 являются усталость, одышка и забывчивость, которые сохраняются у значительной части пациентов и через 12 месяцев. У детей через 6 месяцев после COVID-19 преобладают усталость и нарушения сна, при этом через год после перенесённой инфекции большинство симптомов исчезает.

3. Сочетания симптомов (манифестации) постковидного синдрома у взрослых и детей различаются по частоте и динамике. Наиболее распространённые сочетания симптомов постковидного синдрома у взрослых через 6 месяцев включают усталость, респираторные (одышка, постоянный кашель), нейрокогнитивные (забывчивость, проблемы со зрением) и дерматологические

(выпадения волос, повышенная потливость) нарушения, при этом наибольшая частота этих сочетаний отмечена в возрастной группе 45–64 лет. Через 12 месяцев часть пациентов продолжает испытывать эти проявления. У детей через 6 месяцев наиболее часто встречаются усталость, нарушения сна и дерматологические (повышенная потливость, кожные высыпания) проявления, при этом наибольшая частота манифестаций отмечена в подростковой группе 12–17 лет. К 12 месяцам манифестации регрессируют у большинства детей.

4. Постковидный синдром чаще формируется у взрослых, чем у детей. У взрослых наиболее типичный паттерн клинических проявлений — комбинация усталости и респираторных проявлений. У детей типичного паттерна не выявлено, так как проявления разнородны и не образуют устойчивых сочетаний. Через 12 месяцев у детей сохраняются преимущественно отдельные симптомы.

5. Факторы риска постковидного синдрома различаются у взрослых и детей. Женский пол увеличивает риск развития и персистенции постковидного синдрома у взрослых приблизительно в два раза через 6 и 12 месяцев после COVID-19. Артериальная гипертензия у взрослых ассоциирована с сохранением постковидного синдрома через 12 месяцев. У детей хронические неврологические заболевания повышают риск сохранения постковидного синдрома через 6 месяцев после COVID-19.

6. Разработан алгоритм длительного наблюдения пациентов с постковидным синдромом, определяющий минимальный объем обследований и тактику ведения с учетом клинических проявлений постковидного синдрома и факторов риска длительного течения.

Личный вклад автора

Автором проведен анализ зарубежной и отечественной литературы на изучаемую тему, разработан план и дизайн, определены цель и задачи исследования. На следующем этапе соискателем проведена адаптация инструментов для русскоязычной популяции. Также соискателем выполнено

изучение медицинской документации пациентов, перенесших COVID-19, подготовлена платформа REDCap для сбора данных, проведено анкетирование пациентов, включенных в исследование, заполнены индивидуальные регистрационные карты, выполнена подготовка баз данных для статистической обработки, включая обезличивание информации, проверку корректности внесенных данных, организацию экспорта в формат csv и структурирование информации для последующего анализа, осуществлен статистический анализ с последующей интерпретацией полученных данных, разработан алгоритм длительного наблюдения пациентов с постковидным синдромом.

Соответствие диссертации паспорту научной деятельности

Диссертационная работа соответствует паспортам научных специальностей 3.1.21. Педиатрия, пункт 3 и 3.1.29. Пульмонология, пункт 4.

Степень достоверности и апробация результатов

Полученные результаты достоверны и полностью соответствуют поставленным целям и задачам исследования. Достоверность результатов проведенного исследования подтверждается репрезентативной выборкой: 1373 участников, включенных в исследование. Все пациенты имели лабораторно подтвержденный COVID-19 методом ПЦР-тестирования. В соответствии с протоколом исследования, информация по всем пациентам была получена с использованием индивидуальной регистрационной карты для сбора данных по течению COVID-19, опросников по течению постковидного синдрома для взрослых и детей, разработанных Международным консорциумом по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям (ISARIC) совместно с Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ). Использование стандартизованных и адаптированных инструментов обеспечило сопоставимость и единообразие информации при анализе данных, собранных на разных этапах исследования: во

время госпитализации, а также через 6 и 12 месяцев после выписки. Полученные фактические данные охватывают широкий диапазон возрастных групп и позволяют оценить многообразие проявлений постковидного синдрома, что делает выводы исследования репрезентативными и применимыми к различным категориям пациентов. Научные положения, выводы и практические рекомендации, представленные в диссертационной работе, основаны на полученных в процессе исследования фактических данных и обработаны с использованием адекватных и современных методов статистического анализа, что обеспечивает их достоверность, воспроизводимость и возможность практического применения.

Результаты, полученные в ходе проведения диссертационной работы, доложены и обсуждены на: XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых ученых (Москва, 17 марта 2022 г.); 80-я Международная научно-практическая конференция молодых ученых и студентов «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 27-29 апреля 2022 г.); Scientific Conference for Students and Youth «Clinical Medicine and the Pharmacy – 2021» of the Youth Alliance of the Association of Sino-Russian Medical Universities (онлайн конференция Харбин-Москва 12 мая 2021 г.); VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы». (Казань, 14-16 апреля 2021 г.)

Апробация диссертации состоялась на заседании кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Клинического института детского здоровья имени Н.Ф. Филатова ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) от 17.12.2025 года протокол №11.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 11 работ, в том числе 6 научных статей в изданиях, индексируемых в международных базах Web of Science, Scopus, PubMed, Springer, 1 иная публикация по результатам исследования,

1 свидетельство о государственной регистрации базы данных, 3 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Структура и объем диссертации

Материалы диссертации изложены на 120 страницах машинописного текста. Диссертационная работа состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, описания результатов исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Список литературы состоит из 141 источников, из них 37 отечественных и 104 зарубежных. Текст иллюстрирован 8 рисунками, 8 таблицами, содержит 3 приложения и включает описание 2 клинических примеров.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Определение диагноза постковидный синдром

До начала XXI века преобладало мнение, что коронавирусы способны вызывать заболевания верхних дыхательных путей, протекающие исключительно в легкой форме, летальные исходы для которых не характерны [15]. Однако в конце 2019 года мир столкнулся с новым вызовом – штаммом коронавируса, который привел к пандемии и стал серьезной угрозой для общественного здравоохранения. К моменту официального завершения пандемии в мае 2023 года число зарегистрированных смертей, связанных с инфекцией, приблизилось к семи миллионам [128, 137].

В начале 2020 года Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) официально назвала новую инфекцию COVID-19 («Coronavirus disease 2019» — коронавирусная болезнь 2019 года), вызванную новым коронавирусом, а международный комитет по таксономии вирусов определил возбудителя заболевания, как SARS-CoV-2 («Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus-2» — новый коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2) [4, 15, 68].

На начальном этапе изучения COVID-19 преобладало представление о SARS-CoV-2 как о возбудителе респираторной инфекции, клиническая картина которой была связана главным образом с развитием вирусной пневмонии [10, 15, 129]. Однако по мере накопления клинических данных представления о COVID-19 существенно изменились. Последующие исследования продемонстрировали, что COVID-19 представляет собой системное заболевание с вовлечением различных органов и систем организма. Помимо поражения дыхательных путей, инфекция может сопровождаться развитием тромбоэмболических осложнений, нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы, почечной и печеночной недостаточности, неврологических расстройств, включая острый психоз, а также нарушением обоняния и вкусовой чувствительности [28, 42, 48, 55, 59, 61, 82].

По мере увеличения числа людей, переболевших COVID-19, стало появляться все больше данных о краткосрочных и долгосрочных последствиях для тех, кто перенес инфекцию [91]. Предположительно, более 65 млн человек по всему миру столкнулись с негативными последствиями после выздоровления [87], включая усталость, одышку, нарушения обоняния и вкуса, боли в груди, проблемы со сном и когнитивные нарушения, которые могут продолжаться месяцами и значительно снижать качество жизни [70, 127, 132].

Систематический обзор и мета-анализ 11 исследований показал, что почти 10% пациентов с положительным результатом тестирования на COVID-19 являются медицинскими работниками [60]. В связи с этим, у значительного числа работников системы здравоохранения, которые продолжительное время контактировали с пациентами, страдающими от COVID-19 в условиях повышенной рабочей нагрузки, регистрировались долгосрочные симптомы после перенесенной острой фазы инфекции [69, 71, 76, 81, 116, 120]. Исследование, проведенное в Великобритании, показало, что 45% медработников продолжали испытывать симптомы после болезни [71]. Аналогичные результаты были получены и в Бразилии: почти 30% работников системы здравоохранения отметили негативные последствия после перенесенной новой коронавирусной инфекции [120].

Международное онлайн-опросное исследование с участием 3762 человек подтвердило влияние этих последствий на трудоспособность. Среди тех, кто перенес ПКС и работал до заболевания, лишь 27,3% смогли вернуться к своим трудовым обязанностям в полном объеме. Примечательно, что 17,8% всех участников опроса были медработниками [51].

С увеличением числа пациентов, перенесших COVID-19, в социальных сетях стали активно обсуждаться случаи сохранения клинических проявлений заболевания или появления новых симптомов через несколько недель после окончания острой фазы [103]. Термин «длительный ковид» (англ. Long COVID) был впервые использован исследователем Elisa Perego для обобщения своего опыта заболевания, который она характеризовала как циклический, прогрессирующий и многофазный [47]. В масс-медиа и социальных сетях появились сообщества,

основанные пострадавшими от COVID-19, чье состояние вызывало страдания, но не находило должного признания в обществе как существенная проблема.

Одним из таких сообществ является LongCovidSOS, созданное группой людей, с различными проявлениями «длительного ковида». Цель сообщества — повысить общественную осведомленность о проблеме, которая снижает качество жизни многих людей [89]. Благодаря активности людей, страдающих от последствий коронавирусной инфекции, проблема привлекла к себе внимание врачей, исследователей и крупных международных организаций. Так, например, под руководством ВОЗ были разработаны три основные цели для органов здравоохранения по работе с «длинным ковидом» известные в международном сообществе как «3R»: признание, исследование, реабилитация (англ. Recognition, Research, Rehabilitation) [136, 140].

Отсутствие стандартизованного общепринятого определения последствий COVID-19 привело к появлению серьезной неоднородности в понимании данного термина и, соответственно, в исследованиях по этой тематике. Для преодоления этих проблем и формирования общепринятого определения ВОЗ предложил термин «постковидный синдром» (англ. post COVID-19 condition), а также запустил процедуру разработки определения ПКС. В рамках большого международного проекта под эгидой Всемирной организации здравоохранения был проведен двухэтапный Дельфийский консенсус с целью разработки определения данного состояния среди взрослых пациентов [38]. Данный консенсусный процесс позволил собрать и систематизировать мнения экспертов, представляющих разные области здравоохранения, включая исследователей, медицинских работников, представителей ВОЗ, защитников интересов пациентов, и разработать определение ПКС [95].

По итогам проведенного международного Дельфийского консенсуса 6 октября 2021 года ВОЗ опубликовала официальное определение постковидного синдрома у взрослых: «Постковидный синдром у взрослых – это состояние после COVID-19, развивающееся у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от

момента дебюта COVID-19 и характеризующееся наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. Наиболее часто наблюдаются усталость, одышка, когнитивные нарушения, а также другие проявления, которые в совокупности оказывают значительное влияние на повседневное функционирование человека. Симптомы могут впервые появляться после первоначального выздоровления от острого заболевания либо сохраняться с момента заболевания COVID-19. Симптомы могут меняться или рецидивировать с течением времени» [135].

Однако несмотря на попытки ВОЗ прийти к гармонизации терминологии, многие исследователи продолжали использовать другие названия и определения последствий COVID-19. Как показал последующий анализ, по состоянию на октябрь 2022 года, в двух третях опубликованных исследований не использовался разработанный ВОЗ термин ПКС [62]. Такая ситуация создает трудности в анализе данных, что мешает полному пониманию природы ПКС и разработке эффективных подходов ведения подобных пациентов.

Изначально внимание исследователей в контексте ПКС было сосредоточено на взрослых пациентах, в результате чего информация о течении ПКС у детей оставалась ограниченной [50]. Такой разрыв может быть частично обусловлен тем, что исследования острой фазы COVID-19 были сфокусированы преимущественно на взрослых в связи с более тяжелым течением и более высокой смертностью во взрослой популяции [107]. Считается, что дети значительно легче переносят новую коронавирусную инфекцию и реже сталкиваются с серьезными осложнениями [8, 141]. Поэтому число когортных исследований, составлявших основную массу работ во время пандемии, было существенно выше во взрослой популяции.

Однако, несмотря на более легкое течение и относительно благоприятный прогноз заболевания, по всему миру нарастало число детей, чье состояние здоровья ухудшилось во время пандемии COVID-19. Ввиду недоступности тестирования на SARS-CoV-2 у бессимптомных детей и отсутствия данных о новой коронавирусной инфекции в анамнезе, не удавалось установить связь между симптомами, беспокоящими детей, и перенесенным COVID-19 [7, 125]. В ответ на эти проблемы

было создано сообщество Long Covid Kids, основанное волонтерами, которые столкнулись с персистирующими симптомами после перенесенного COVID-19 и желали помочь детям и их семьям, страдающим от «длинного ковида» [86].

Систематический обзор, включивший 21 исследование, продемонстрировал высокую распространенность долгосрочных последствий COVID-19 в педиатрической практике [85]. Согласно полученным данным, наиболее частыми проявлениями среди детей являлись изменения настроения, усталость, нарушения сна, головная боль и респираторные симптомы [85].

Учитывая различия в клинических проявлениях COVID-19 у взрослых и детей, а также факт наличия у многих детей симптомов, сходных с ПКС в отсутствие выраженной симптоматики острого заболевания, стандартное определение ПКС, разработанное для взрослых, может не полностью охватывать специфику состояния у детей. Это обстоятельство указывало на важность разработки отдельного определения ПКС, применимого в педиатрической популяции.

Первое определение ПКС для исследований в педиатрической популяции было предложено группой авторов из Великобритании на основе результатов усовершенствованного трёхэтапного Дельфийского консенсуса. Согласно определению, ПКС диагностируется у детей и подростков, имеющих в анамнезе подтверждённую инфекцию SARS-CoV-2, при сохранении как минимум одного физического симптома спустя не менее 12 недель после первоначального тестирования, если данный симптом не может быть объяснён другим диагнозом. Эти симптомы оказывают влияние на повседневную деятельность, могут сохраняться с момента заболевания COVID-19 или возникать после перенесённой инфекции, а их выраженность и характер способны изменяться, также возможно их повторное появление с течением времени [2, 88].

Клиническое определение ПКС у детей и подростков было разработано ВОЗ путем адаптации уже существующего определения ПКС для взрослых. Для адаптации определения ВОЗ организовала двухэтапный Дельфийский консенсус с участием специалистов различных профилей, включая клиницистов,

эпидемиологов и исследователей, а также представителей семей детей, перенесших COVID-19 [139].

Согласно определению ВОЗ, опубликованному 16 февраля 2023 года, ПКС возникает у детей и подростков «с подтвержденной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 в анамнезе при наличии симптомов, сохраняющихся не менее 2 месяцев и возникших в течение 3 месяцев после острого течения COVID-19. Наиболее частыми симптомами ПКС у детей и подростков являются усталость, изменение или потеря обоняния и тревожность. Симптомы, как правило, влияют на повседневную деятельность, включая изменение в пищевом поведении, физическую активность, поведение, успеваемость, социальное функционирование (взаимодействия с друзьями, сверстниками, членами семьи), а также на достижение этапов развития в соответствии с возрастом. Симптомы могут впервые появиться после первоначального выздоровления от острого COVID-19 либо сохраняться с момента заболевания. Возможны изменения симптомов или их рецидивы со временем. В ходе оценки состояния ребёнка могут быть выявлены сопутствующие диагнозы, однако это не исключает постановку диагноза постковидного состояния. Определение применимо ко всем возрастным группам детей, при этом необходимо учитывать возрастные особенности симптоматики и их влияние на повседневную жизнь» [139].

1.2. Распространенность постковидного синдрома среди взрослых и детей

Данные о распространенности ПКС остаются противоречивыми вследствие выраженной методологической неоднородности опубликованных исследований. Различия в критериях включения пациентов, методах оценки клинических проявлений, продолжительности наблюдения и подходах к определению ПКС приводят к значительной вариабельности результатов. По данным разных публикаций, распространенность ПКС варьирует от 4% до 85% [34, 54, 56, 64]. Следует учитывать, что распространённость ПКС также может зависеть от штамма

SARS-CoV-2, циркулировавшего в исследуемый период. Согласно крупному российскому проспективному исследованию с участием команды Sechenov StopCOVID, среди 1183 детей, госпитализированных с COVID-19, частота ПКС через полгода после госпитализации составила 87 случаев на 1000 человеко-месяцев во время циркуляции штамма «Ухань», тогда как во время циркуляции штамма «Омикрон» показатель составлял 15,7 случаев на 1000 человеко-месяцев [65].

В систематическом обзоре 194 исследований, пять из которых проводились на педиатрической популяции, продемонстрировано, что более половины пациентов (52,6%), ранее госпитализированных по поводу COVID-19, имеют симптомы ПКС спустя 4 месяца после заболевания [131]. В соответствии с более поздними данными, это число может быть выше. Согласно ретроспективному когортному исследованию более трех тысяч взрослых, практически 8 из 10 (78,4%) имеют симптомы ПКС после первоначального выздоровления от новой коронавирусной инфекции [96]. Высокая распространенность встречается и в детской популяции. Согласно результатам исследования, проведенного среди 300 детей, живущих в Якутии, у 70% пациентов ПКС сохранялся в течение 6 месяцев после COVID-19 [9, 34].

Развитие ПКС возможно не только после тяжелого течения COVID-19, но и у пациентов, перенесших инфекцию без необходимости госпитализации. Согласно опубликованным данным, признаки ПКС выявляются у 34,5% пациентов, получавших лечение в амбулаторных условиях [131]. Симптомы могут сохраняться годами – систематический обзор 12 исследований продемонстрировал сохранение симптомов ПКС у 30% взрослых пациентов спустя два года после COVID-19 [101].

Последствия новой коронавирусной инфекции представляют серьезную проблему также для пациентов детского возраста: примерно каждый четвертый ребенок с новой коронавирусной инфекцией в анамнезе сталкивается с теми или иными симптомами ПКС [85]. Согласно систематическому обзору 40 исследований, сохранение хотя бы одного симптома через 6-12 месяцев после COVID-19 наблюдается у 21% детей. При этом через 12 и более месяцев число пациентов в

педиатрической популяции по-прежнему велико – признаки ПКС сохраняются у 15% детей [112].

1.3. Патогенез постковидного синдрома

В настоящий момент сведения о патогенезе развития ПКС, как и других постинфекционных синдромов, ограничены [130]. Существующие теории развития ПКС включают развитие аутоиммунных реакций, дисбиоз кишечника, латентную реактивацию вируса и долговременное повреждение тканей, а также персистирование вируса или его частиц после перенесенного COVID-19 [18, 87].

В ряде исследований SARS-CoV-2 был обнаружен в плазме, стуле, моче и различных органах, включая легкие, головной мозг, кишечник, спустя четыре месяца и более после заражения COVID-19, что позволяет предположить наличие сохраняющихся симптомов ПКС вследствие активации аутоиммунитета длительно персистирующим вирусом SARS-CoV-2 [16, 102, 109, 110, 122].

В ряде исследований были продемонстрированы особенности иммунологического статуса пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [12]. Так, при сравнении состояния иммунной системы пациентов с ПКС, перенесших COVID-19 более года назад, и контрольной группы пациентов с COVID-19 в анамнезе, прошедших вакцинацию и не имевших признаков ПКС, были выявлены различия ряда иммунологических параметров. У пациентов с ПКС количество моноцитов с фенотипом $CD14^{low}CD16^{high}$, двойных негативных В-клеток, а также $CD4^{+}$ Т-клеток, продуцирующих IL-4 и IL-6, был выше, что свидетельствует о сохранении иммунной активации и изменении регуляции воспалительного ответа [63]. Длительная стимуляция воспалительного ответа может сопровождаться повышением уровня провоспалительных и профибротических медиаторов, включая TGF- β , TNF- α , IGF-1 и IL-1 β , что потенциально способствует активации фибробластов и усилению процессов фиброзирования [1, 16].

В то же время уровень миелоидных дендритных клеток и CD4⁺ Т-клеток центральной памяти снизился, что может свидетельствовать о нарушении формирования иммунной памяти. Также у пациентов с ПКС были зафиксированы более высокие уровни антител к SARS-CoV-2, вирусу Эпштейна-Барр и вирусу ветряной оспы [63].

Особое внимание привлекает исследование, проведенное среди 275 пациентов в США, которое указывает на роль вирусных антигенов SARS-CoV-2, реактивации латентных герпесвирусов и хронического воспаления в патогенезе ПКС [63]. Кроме этого, у пациентов с ПКС обнаруживаются высокие уровни аутоантител к ангиотензинпревращающему ферменту 2, β 2-адренорецептору, мускариновому рецептору M2, рецептору ангиотензина II 1 типа, рецептору Mas ангиотензина (1-7) [87].

Патогенез развития ПКС у детей и подростков изучен еще менее подробно. Теории развития ПКС у детей включают стойкую вирусную антигенную нагрузку, дисфункцию микроциркуляторного русла или эндотелия, нарушение регуляции иммунологических, воспалительных, аутоиммунных, коагуляционных путей [39]. Однако на сегодняшний день ни для одной возрастной группы биологические маркеры ПКС неизвестны.

Такое положение дел подчеркивает необходимость дальнейших исследований в педиатрической популяции для лучшего понимания механизмов развития ПКС у детей и подростков, что может способствовать разработке эффективных методов диагностики и лечения.

1.4. Клинические проявления постковидного синдрома

Многочисленные исследования последствий COVID-19 описывают широкое разнообразие симптомов ПКС со стороны различных органов и систем, включая нервную, сердечно-сосудистую, дыхательную, гастроинтестинальную, репродуктивную и опорно-двигательную [40, 50, 64, 77, 93, 105, 121, 130]. В систематическом обзоре 36 исследований, включивших более 11 тысяч человек из

19 стран, представлено пять основных категорий симптомов ПКС: категория общих симптомов, к которым отнесли боль, усталость, лихорадку, выпадение волос, кожные высыпания и потерю массы тела, а также неврологические, сердечно-легочные, гастроинтестинальные нарушения и расстройства психики [40]. В систематическом обзоре отечественных авторов предложена классификация проявлений ПКС по степеням тяжести, основанная на присутствии признаков и симптомов, а также на развитии новых заболеваний или декомпенсации уже существующих [31]. Ниже рассмотрены основные проявления ПКС.

Клинические проявления со стороны нервной системы многообразны и включают неврологические и нейропсихические нарушения: когнитивные расстройства, сенсомоторную дисфункцию, парестезии, потерю обоняния или вкуса, ухудшение слуха, вестибулярные нарушения, тревожность, нарушения сна [13, 104, 130].

Согласно результатам ретроспективного когортного исследования историй болезни более 200 тысяч пациентов, 34% имели неврологический или психиатрический диагноз, у 13% он был выставлен впервые после COVID-19. При этом частота паркинсонизма, деменции, тревоги и психотических через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 составила менее 1%, 1%, 17% и 1%, соответственно [37].

Мета-анализ 43 исследований продемонстрировал высокую распространенность когнитивных нарушений в рамках ПКС – у каждого пятого пациента выявлены расстройства мышления, восприятия или запоминания через 12 и более недель после перенесенного COVID-19 [67]. Среди когнитивных нарушений, около четверти пациентов предъявляют жалобы на «мозговой туман» (англ. Brain fog), новый синдром, включающий дефицит внимания, проблемы с памятью, скоростью обработки информации, беглостью речи, а также нарушения исполнительных функций [43, 80]. Ретроспективное когортное исследование более 1 миллиона историй болезни пациентов с перенесенным COVID-19 показало, что риск развития «мозгового тумана», деменции, эпилепсии и психотических расстройств сохранялся на протяжении всего двухлетнего периода наблюдения

[97]. При этом риск развития аффективных и тревожных расстройств у пациентов после новой коронавирусной инфекции возвращается к исходному уровню через 1-2 месяца после перенесенного COVID-19 [97].

Развитие неврологических последствий в рамках течения ПКС объясняется обнаружением вируса SARS-CoV-2 в нервной системе [98, 122, 123]. В эксперименте *in vitro* вирусные белки и инфекционные частицы вируса были обнаружены в нейросферах и органоидах головного мозга [123]. Здесь же было продемонстрировано, что нейроны коры головного мозга и клетки-предшественники нейронов являются местом прямого связывания SARS-CoV-2, что позволяет предположить способность вируса проникать в мозг человека и способствовать развитию аносмии, агевзии, энцефалита и синдрома Гийена-Барре [123]. Позже РНК SARS-CoV-2 и вирусные белки были обнаружены в аутопсийных образцах гипоталамуса, мозжечка, шейного отдела спинного мозга и базальных ганглиев человека через 7 месяцев после острой фазы [122].

Одним из наиболее значимых проявлений ПКС является синдром, клинически сходный с миалгическим энцефаломиелитом, также известным как синдром хронической усталости, и включающий выраженную утомляемость, снижение переносимости физических нагрузок, нарушения когнитивных функций и расстройства сна [53, 94]. Согласно результатам международного когортного исследования с участием 3762 пациентов с ПКС, через 6 месяцев наблюдения у 80% пациентов отмечалась усталость [51]. По данным кросс-секционного исследования 634 детей, симптомы миалгического энцефаломиелита обнаружены у 40% пациентов младше 18 лет с подтвержденным COVID-19 в анамнезе [44].

Проявления со стороны сердечно-сосудистой системы являются одними из наиболее распространенных в рамках течения ПКС [130]. По результатам онлайн-опроса более трех тысяч человек из 56 стран, с ними столкнулись 86% взрослых пациентов. Наиболее распространенными симптомами являлись ощущение сердцебиения (67%), тахикардия (61%), боль или жжение в груди (53%), потеря сознания (13%) [51]. При этом наибольшая распространенность выявлялась в первые два месяца после перенесенного COVID-19 [51].

Отдельно стоит выделить синдром постуральной ортостатической тахикардии, встречающийся у 20-30% пациентов после перенесенного COVID-19 [46, 100].

Согласно результатам российского исследования, включавшего 77 пациентов (средний возраст 35,9 лет), через 3 месяца после перенесенного COVID-19 частота выявления сердечно-сосудистых изменений зависела от тяжести заболевания и составила 71%, 93% и 95% при легком, среднем и тяжелом течении инфекции соответственно [23]. По данным холтеровского мониторинга и эхокардиографии были выявлены структурно-функциональные и гемодинамические изменения со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение показателей регионарной деформации миокарда в базальных и медиальных сегментах левого желудочка, признаки перенесенного перикардита, нарушения ритма сердца, диастолическая дисфункция правого желудочка и повышение давления в легочной артерии [23]. У пациентов с тяжёлым течением дополнительно наблюдались дилатация правых отделов сердца и нижней полой вены, нарушение диастолической функции и снижение глобальной систолической функции левого желудочка [23].

У пациентов с ПКС описано увеличение вероятности развития кардиоваскулярных и цереброваскулярных осложнений, среди которых наиболее значимыми являются нарушения ритма, ишемическая болезнь сердца, сердечная недостаточность, тромбоэмболические осложнения и нарушения мозгового кровообращения [27, 90]. Риск развития подобных осложнений описывается, в том числе, у пациентов без госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции в анамнезе, а также не имеющих сердечно-сосудистых заболеваний [90].

Одним из объяснений развития симптомов со стороны сердечно-сосудистой является взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2, приводящее к повреждению миокарда [19, 130]. Кроме того, повышение уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 и фактора некроза опухоли (TNF- α) может способствовать развитию эндотелиальной дисфункции и активации тромбоцитов, способствуя тромбообразованию [130].

Среди распространенных клинических проявлений ПКС особое внимание уделяется симптомам со стороны дыхательной системы [1, 11, 35, 58, 130]. По результатам онлайн-опроса более трех тысяч взрослых из 56 стран, 93% респондентов имели симптомы поражения респираторного тракта. Одышка и сухой кашель являлись наиболее частыми проявлениями (38% и 20%, соответственно), при этом они сохранялись более полугода после перенесенного COVID-19 [51].

По данным КТ органов грудной клетки, заболевания терминальных бронхиол выявлялись у пациентов спустя несколько месяцев после перенесённого COVID-19 вне зависимости от тяжести его течения [118]. Однако, по результатам исследования Steinbeis et al., тяжесть дыхательной недостаточности во время острой фазы COVID-19 коррелировала со степенью нарушения функции легких в течение года после заболевания [124]. Согласно российским данным, риск нарушения вентиляции по рестриктивному типу в постковидном периоде значительно возрастает при поражении 70% и более легочной ткани по данным КТ органов грудной клетки [24].

Значимый вклад в изучение респираторных проявлений ПКС внесли российские исследователи. Результаты отечественных работ демонстрируют широкий спектр отдаленных изменений со стороны дыхательной системы после перенесенного COVID-19. Более выраженные и стойкие респираторные нарушения описаны у пациентов, перенесших тяжелое течение инфекции [1, 5, 11, 24, 27, 33].

В исследовании Дельмаевой Х.С. были проанализированы данные 51 взрослого пациента, перенесшего COVID-19 с поражением $\geq 25\%$ паренхимы легких и потребовавшего госпитализации. Через 3 месяца после перенесенной инфекции одышка при физической нагрузке 0, I и II степени тяжести по модифицированному опроснику Британского медицинского исследовательского совета для оценки тяжести одышки (mMRC) зафиксирована у 4 (8%), 32 (63%) и 15 (29%) пациентов соответственно [11]. Кроме этого, у всех пациентов сохранялись изменения легочной ткани разной степени выраженности, что коррелировало с выраженностью одышки. Выявленное снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода у 23% пациентов сопровождалось

статистически достоверным уменьшением дистанции, пройденной в ходе шестиминутного шагового теста, а также увеличением поражения легких по данным ультразвукового исследования [11].

Ретроспективный анализ состояния 91 пациента в течение полугода после перенесенного COVID-19 продемонстрировал увеличение легочных объемов и улучшение диффузионной способности легких. Однако это не сопровождалось статистически значимым уменьшением одышки [33]. Для объяснения патогенеза респираторных симптомов в отсутствие значимых органических нарушений со стороны дыхательной системы была предложена концепция связывания SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ2 в мозговых ядрах, ответственных за регуляцию дыхания [33, 66].

В проспективном исследовании Абдуллаевой Г.Б., включавшем 45 пациентов, перенесших тяжелый COVID-19 с поражением более 50% паренхимы легких и потребностью в респираторной поддержке, в динамике отмечалось улучшение пневматизации легочной ткани и уменьшение выраженности ретикулярных изменений. Однако через 12 месяцев после заболевания одышка сохранялась у 47% человек, включая пациентов с восстановленными показателями газообмена [1]. По данным КТ органов грудной клетки, через год наблюдения изменения по типу «матового стекла» сохранялись у всех обследованных. Снижение диффузионной способности легких по монооксиду углерода регистрировалось через 12 месяцев после COVID-19 у подавляющего большинства пациентов (69%) [1]. Данные результаты демонстрируют сохранение патологических изменений со стороны респираторного тракта спустя месяцы после COVID-19.

При проведении двухлетнего катамнестического наблюдения (Mennella et al.) у трети из 101 пациентов с тяжелым течением COVID-19 в анамнезе была выявлена одышка при физической нагрузке вследствие снижения диффузионной способности легких по монооксиду углерода. Кроме этого, у пациентов, у которых наблюдалось нарушение дыхательной функции через 6 месяцев, даже спустя 2 года не наблюдалось значимых улучшений [58].

Примечательно, что, по результатам исследования Савушкиной О.И. и др., риск нарушения вентиляции и снижения диффузионной способности легких возможно выявить посредством импульсной осциллометрии. Использование данного метода, в том числе, в педиатрической практике, могло бы расширить диагностические возможности, поскольку активное участие пациента при проведении исследования не требуется [3, 5].

Вероятным объяснением сохраняющихся клинических проявлений со стороны дыхательной системы является обнаружение РНК SARS-CoV-2 в легочной ткани через три месяца и более после выздоровления от COVID-19 [102]. Это может указывать на длительное присутствие вирусных фрагментов, которые потенциально способствуют продолжающейся воспалительной реакции и поражению респираторного тракта.

Важно отметить, что острое повреждение легких во время COVID-19 может приводить к формированию фиброзных изменений, что затрудняет дифференциальную диагностику между ПКС и развитием интерстициальных заболеваний легких [57].

При сравнении протеомного профиля пациентов с ПКС и здоровой группы контроля, у ранее госпитализированных по поводу COVID-19 выявлен более высокий уровень экспрессии белков, коррелирующих с апоптозом и повреждением эпителия. У пациентов с выраженной дисфункцией дыхательных путей также наблюдалось повышение количества цитотоксических Т-лимфоцитов. Однако катамнестическое наблюдение за некоторыми из пациентов продемонстрировало отсутствие подобных изменений через год после госпитализации по поводу новой коронавирусной инфекции [74].

По данным аутопсийного исследования легких, у пациентов с летальным исходом вследствие тяжелого или крайне тяжелого течения COVID-19 обнаружено диффузное повреждение альвеол, а также тромбоз и микроангиопатии в легочных сосудах [117]. Описанные данные подчеркивают сложность респираторных проявлений ПКС и создают основу для дальнейшего изучения механизмов поражения дыхательной системы.

Симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, главным образом, включают изжогу, запор, потерю аппетита и боли в животе [130]. Согласно результатам анкетирования 749 человек, перенесших COVID-19 шесть месяцев назад, почти треть опрошенных сообщила о наличии гастроинтестинальных симптомов [111]. Ведущими симптомами являлись изжога (16,3%), запор (11,1%), диарея (9,6%), боли в животе (9,4%), тошнота или рвота (7,1%) [111].

Согласно данным исследования С.Н. Шилова, включавшего 847 пациентов с легким и среднетяжелым течением COVID-19, через 4–6 месяцев после перенесенной инфекции симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта, включая изжогу, боль в животе, диарею и запор, сохранялись у 27,9% обследованных [36].

По данным международного анкетирования, включавшего более трех тысяч человек, после острой фазы COVID-19 потеря аппетита отмечалась более чем у половины участников, а через 7 месяцев после заболевания сохранялась у 13,7% опрошенных [51].

Одним из возможных механизмов сохранения гастроинтестинальных проявлений после COVID-19 рассматривается длительная персистенция вирусных компонентов в слизистой оболочке кишечника. Так, при исследовании биопсийного материала тонкой и толстой кишки у значительной доли пациентов спустя 6 месяцев после инфекции выявлялся нуклеокапсидный протеин SARS-CoV-2. При этом у большинства пациентов с выявленным антигеном SARS-CoV-2 отмечалось длительное сохранение симптомов ПКС, что не наблюдалось у пациентов без признаков персистирования вируса в кишечнике [110].

Другим объяснением длительного сохранения симптомов со стороны гастроинтестинальной системы в рамках ПКС является изменение микробиоты кишечника [130]. Микробиота пациентов с признаками ПКС характеризуется повышенным уровнем *Bacteroides vulgatus* и *Ruminococcus gnavus* и снижением уровня *Faecalibacterium prausnitzii* [72].

Симптомы со стороны опорно-двигательной системы являются распространенными проявлениями ПКС и встречаются в 15-47,7% случаев, влияя

на функциональную активность и качество жизни [17]. Наиболее часто пациентов беспокоят миалгия, артралгия, мышечная слабость, а в отдельных случаях – развитие реактивных артритов [17, 40, 93]. Согласно результатам многоцентрового когортного исследования около 2000 пациентов в Испании, практически каждый второй (45,1%) сообщал о наличии болей в мышцах и суставах через 8 месяцев после COVID-19, при этом у 75% пациентов подобные симптомы возникли впервые в жизни [113]. По результатам крупного проспективного когортного исследования более 1700 пациентов из 5 стран, каждый пятый (399, 22%) испытывал артралгию и миалгию через год после COVID-19 [54].

Механизмы развития последствий ПКС со стороны опорно-двигательной системы многокомпонентны и включают системное воспаление, гипоксию, метаболические и микроциркуляторные нарушения, а также прямое цитопатическое действие вируса, что в ряде случаев приводит к рассеянному фиброзу мышечной ткани, атрофии, нарушению нейротрансмиттерных процессов [22].

Среди множества клинических проявлений ПКС отдельное внимание уделяется дерматологическим последствиям. Согласно результатам систематического обзора, включившего 44 исследования, с ними сталкиваются от 1,2% до 27,4% пациентов, перенесших COVID-19 [49]. Среди всех дерматологических проявлений наиболее часто наблюдаются алоpecia (50%), подкожные узелки (12%), дерматит (9,4%), отеки (9%) и изменения пигментации (6%) [49].

По результатам обсервационного общенационального исследования 277 пациентов Франции во время пандемии COVID-19 поражения кожи были классифицированы на 6 групп: акральные (51%), везикулярные (15%), уртикарные (9%), кореподобные (9%), петехиальные (3%), сетчатое ливедо (1%) и другие (15%). Примечательно, что у 59/277 пациентов наблюдались поражения по типу обморожения без воздействия холода в анамнезе. При гистологическом исследовании из этих очагов был выявлен лихеноидный дерматит с

периваскулярным и эккриновым мононуклеарным инфильтратом, а также сосудистые микротромбы [52].

По результатам российского когортного исследования 120 человек, у 60% обнаружены изменения со стороны кожи и придатков. При этом у большинства пациентов (90,3%) эти изменения впервые возникли в постковидный период. Среди выявленных дерматологических проявлений наблюдались диффузная алопеция, ксероз кожи, онихопатии [14].

Патогенез дерматологических последствий изучен не полностью и может включать развитие лимфоцитарного васкулита, активацию клеток Лангерганса и каскада гемокоагуляции с развитием ДВС-синдрома [14].

Поскольку большинство исследований ПКС изначально было сфокусировано на взрослых, данные о клинических проявлениях ПКС у детей и подростков ограничены. На сегодняшний день известно, что последствия COVID-19 в педиатрической популяции могут протекать в форме ПКС или мультисистемного воспалительного синдрома, зачастую требующего госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии. С подобными последствиями сталкиваются, в том числе, дети с легким и бессимптомным течением COVID-19 [21, 85]. В рамках ПКС описаны пульмонологические, оториноларингологические, гастроэнтерологические, кардиологические, неврологические проявления, когнитивные расстройства, эмоционально-поведенческие нарушения, а также снижение моторной функции и хронобиологические расстройства, выражающиеся в нарушении сна [20, 84].

Согласно результатам систематического обзора 21 исследований, многие симптомы в педиатрической популяции схожи с таковыми у взрослых. Наиболее часто в педиатрической популяции описывались изменения настроения (16,5%), повышенная утомляемость (9,66%) и нарушения сна (8,42%) [85]. Помимо этого, у детей и подростков с ПКС отмечались головная боль, респираторные симптомы, когнитивные нарушения, снижение аппетита, непереносимость физических нагрузок и нарушения обоняния [85]. Неврологические проявления ПКС у детей имеют свои особенности. В отличие от взрослых, у детей отмечается более

благоприятный прогноз в отношении когнитивных нарушений, однако описан повышенный риск возникновения судорожных состояний и эпилептических приступов в периоде после перенесенного COVID-19 [97].

1.5. Факторы риска развития постковидного синдрома

В связи со значительными различиями в использовании определения ПКС в настоящий момент отсутствует полное понимание факторов риска развития последствий COVID-19. В систематическом обзоре 41 исследований было продемонстрировано, что женский пол, пожилой возраст, более высокий индекс массы тела, курение, сопутствующие заболевания, госпитализация по поводу новой коронавирусной инфекции и перевод в отделение реанимации и интенсивной терапии ввиду развившихся осложнений COVID-19 являлись факторами риска развития ПКС [119].

Учитывая разнообразие проявлений, для определения факторов риска в международном проспективном когортном исследовании с участием 1796 пациентов были предложены следующие клинические фенотипы ПКС: синдром хронической усталости, респираторный синдром, хронический болевой синдром и нейросенсорный синдром [54]. По результатам данного исследования, женский пол ассоциирован с риском развития хронического болевого, нейросенсорного синдромов и синдрома хронической усталости [54]. Наличие неврологических симптомов в острую фазу заболевания повышало риск развития нейросенсорного, респираторного синдромов и синдрома хронической усталости [54]. Наличие симптомов со стороны желудочно-кишечного тракта в рамках COVID-19 увеличивало риск развития синдрома хронической усталости. Наличие хронических заболеваний дыхательной системы было ассоциировано с респираторным синдромом в рамках ПКС [54].

Согласно данным проспективного когортного исследования, проведённого с участием команды Sechenov StopCOVID, среди 205 взрослых пациентов со

злокачественными новообразованиями, госпитализированных в клиники Сеченовского университета с диагнозом COVID-19, значимыми предикторами ПКС являлись тяжёлое течение COVID-19 в анамнезе и наличие хронических сопутствующих заболеваний, имевшихся до инфицирования [108].

Также определенную роль в развитии ПКС могут играть аллергические респираторные заболевания. Существует гипотеза, что пациенты с бронхиальной астмой менее подвержены развитию COVID-19 по сравнению с теми, кто ее не имеет в связи с повышенной активностью Th2- лимфоцитов, наличием тканевых эозинофилов и регуляторных Т-клеток [45]. Однако в рамках течения ПКС наблюдается обратная картина: аллергические заболевания увеличивают риск развития долгосрочных последствий COVID-19. Предположительно, это также связано с длительной активацией Th2-лимфоцитов и эозинофилией, что может создавать фон, способствующий развитию длительных проявлений [133].

Факторы риска развития ПКС в педиатрической популяции менее изучены. По данным систематического обзора 40 исследований, пациенты старше 10 лет, женского пола, со слабым физическим или ментальным здоровьем, а также тяжелым течением новой коронавирусной инфекции в анамнезе больше подвержены развитию ПКС [112].

Для более полного понимания факторов риска развития последствий COVID-19 необходимо дальнейшее изучение различных фенотипов данного состояния и проведение сравнительного анализа в разных возрастных группах.

1.6. Инструменты для оценки распространенности симптомов постковидного синдрома

До 2021 года большинство исследований ПКС проводились на когортах пациентов, ранее госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции [50]. Это в первую очередь обусловлено легкостью доступа к медицинским данным госпитализированных и интересом к более тяжелым случаям инфекции. Однако с течением времени стало очевидно, что ПКС может

развиваться, в том числе, после легкой формы заболевания. Ранние исследования сконцентрировались на краткосрочных последствиях COVID-19, длительность которых не превышала шести месяцев, из-за отсутствия информации о более продолжительном течении синдрома [50].

Поскольку ПКС является относительно новым явлением, изначально не было разработано специализированных методов для его оценки, что привело к разнообразию данных в исследованиях из-за различий в применяемых методологиях. Это обстоятельство подчеркивало важность разработки стандартизированных подходов и критериев для исследования и диагностики ПКС, что облегчило бы сбор данных, а также понимание его механизмов и разработку эффективных методов лечения и реабилитации [83].

Для унификации подходов к сбору информации и обеспечения сопоставимости результатов исследований международный консорциум по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям (ISARIC), объединяющий врачей различных специальностей и независимых экспертов, совместно с рабочей группой ВОЗ разработал протокол долгосрочного наблюдения пациентов, перенесших COVID-19. Протокол предназначен для изучения влияния инфекции на физическое и психическое здоровье, а также для оценки распространенности ПКС и факторов риска его развития [134]. Использование стандартизированного протокола сбора данных позволяет осуществлять мониторинг состояния людей, перенесших COVID-19, а также выявлять пациентов, которым рекомендовано дальнейшее наблюдение профильными специалистами.

Протокол включил в себя 2 уровня оценки последствий COVID-19: прохождение опроса согласно разработанной форме (1 уровень) и углубленное клиническое обследование в медицинском учреждении (2 уровень). Для сбора данных на первом уровне разработано три варианта индивидуальных регистрационных карт: опросник для пациентов при первом катamnестическом наблюдении вне зависимости от необходимости в госпитализации по поводу COVID-19 в анамнезе, опросник для пациентов с доступными данными по госпитализации по поводу COVID-19 в анамнезе, а также опросник для

последующих катамнестических наблюдений [78]. Все представленные варианты анкетирования могут быть пройдены пациентом самостоятельно либо под контролем врача [134].

Учитывая особенности течения COVID-19 и его последствий у детей и подростков, для изучения ПКС в педиатрической популяции рабочей группой ISARIC был разработан отдельный протокол сбора данных для пациентов от 0 до 18 лет [79]. По аналогии протокола, применимого во взрослой популяции, педиатрический протокол также предлагает два уровня оценки последствий COVID-19: прохождение анкетирования согласно разработанной форме (1 уровень) и углубленное клиническое обследование в медицинском учреждении (2 уровень).

Разработанная анкета предназначена для заполнения родителями или законными опекунами от имени своих детей либо ребенком самостоятельно по достижении им возраста 12 лет.

Таким образом, исходя из данных проведенного обзора литературы, следует, что ПКС – относительно новое состояние, клинические проявления и факторы риска которого находятся на стадии изучения. В связи с высокой гетерогенностью используемой терминологии и методологии проводимых исследований полное понимание природы ПКС затруднительно.

Несмотря на появление валидированных инструментов для сбора данных при изучении ПКС и у взрослых, и у детей, в настоящее время отсутствуют исследования, проводящие сравнительный анализ распространенности клинических проявлений ПКС среди разных возрастных групп, с использованием стандартизированных инструментов по единому протоколу. Выполнение таких сравнительных исследований будет способствовать более глубокому пониманию патогенеза и клинико-диагностических особенностей ПКС, что, в свою очередь, может привести к повышению эффективности лечения и реабилитации пациентов с данным состоянием. Не менее важной составляющей исследования является оценка факторов риска. Определение и анализ этих факторов необходимы для прогнозирования и предотвращения развития ПКС. Понимание ключевых факторов

риска, которые увеличивают вероятность развития синдрома, поможет в разработке эффективных стратегий профилактики и лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика пациентов

Исследование выполнено на клинических базах Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И. М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет) – в Университетской клинической больнице №1 (главный врач – к.м.н. Бутнару Д.В.), Университетской клинической больнице №2 (главный врач – к.м.н. Михайлов В.Ю.), Университетской клинической больнице №3 (главный врач – к.м.н. Поддубская Е.В.), Университетской клинической больнице №4 (главный врач – Чернов Михаил Тимофеевич) и на базе государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Детская городская клиническая больница имени З.А. Башляевой Департамента здравоохранения города Москвы» (главный врач – д.м.н., профессор Османов Исмаил Магомедтагирович).

Группу отбора составили 2509 взрослых и 849 детей, находившихся в стационаре с диагнозом U07.1: COVID-19, вирус идентифицирован. Все взрослые пациенты, вошедшие в данную диссертационную работу, были госпитализированы с апреля по июнь 2020 года, все дети – с марта по август 2020 года. Данные взрослых пациентов, включённых в настоящее исследование, являются частью датасета StopCOVID, созданного для изучения постковидного синдрома у пациентов, ранее госпитализированных по поводу COVID-19 в университетские клинические больницы ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова [29].

Определение подтвержденного случая COVID-19 основано на временных методических рекомендациях по профилактике, диагностике и лечению новой коронавирусной инфекции Министерства здравоохранения Российской Федерации: положительный результат лабораторного исследования на наличие РНК SARS-CoV-2 с применением методов амплификации нуклеиновых кислот или антигена SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографического анализа вне

зависимости от клинических проявлений [6]. В данную работу включены пациенты с положительным результатом ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2 в мазке со слизистой ротоглотки.

Тяжелое течение COVID-19 устанавливалось пациентам, требующим НИВЛ, ИВЛ, а также находившихся в ОРИТ во время госпитализации с COVID-19.

Состояние пациентов было расценено как ПКС при соответствии проявлений определениям, сформированным ВОЗ для взрослых и детей: «ПКС – это состояние после COVID-19, развивающееся у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19 и характеризующееся наличием симптомов на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом» [135].

Перед проведением исследования от взрослых пациентов и законных представителей детей было получено добровольное информированное согласие на участие в исследовании. Данное исследование в рамках диссертационной работы было одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол №16-24 от 20.06.2024г.). Сбор данных был одобрен Этическим комитетом ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (протокол №08-20 от 22.04.2020г. с поправкой к протоколу, позволяющей проводить катамнестическое наблюдение за пациентами от 13.11.2020г.) и Московским городским независимым этическим комитетом (протокол №74 от 08.12.2020г.).

Данная научная работа представляет собой ретроспективный анализ клинических данных, полученных в результате проспективных когортных исследований [77, 114, 121]. Дизайн исследования представлен на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Дизайн исследования

2.2. Критерии отбора пациентов

Критерии включения в исследование:

- Прохождение анкетирования законными представителями от имени детей от 0 до 18 лет и взрослыми 18 лет и старше на момент госпитализации с COVID-19, подтвержденным ПЦР-тестированием на SARS-CoV-2.
- Острый период заболевания потребовал госпитализации пациента в круглосуточный стационар.

Критерии невключения в исследование:

- Отсутствие результатов ПЦР-анализа на SARS-CoV-2 в остром периоде инфекции.

Критерии исключения из исследования:

- Отсутствие пройденного анкетирования на одном из катамнестических наблюдений спустя 6 или 12 месяцев после госпитализации по поводу COVID-19.

2.3. Источники данных

Данные взрослых пациентов, госпитализированных с подтвержденным течением COVID-19, были получены из электронных медицинских карт Университетских клинических больниц №1, №2, №3, №4 Сеченовского университета в программе «1С» (Фирма «1С», Россия). Данные детей были получены из электронных медицинских карт ДГКБ имени З.А. Башляевой в программе «Единая медицинская информационно-аналитическая система города Москвы» («ЕМИАС», Россия). Поиск потенциально подходящих под критерии включения в исследование пациентов проводился по диагнозу МКБ-10 (код U07.1 – COVID-19, вирус идентифицирован) в заключениях специалистов, а также результатах лабораторных исследований на SARS-CoV-2. На момент проведения исследования были развернуты отделения, в которые госпитализировались только пациенты с подозрением на COVID-19. В рамках поиска были рассмотрены электронные медицинские карты всех пациентов, госпитализированных в данные отделения.

После загрузки электронных медицинских карт пациентов (в формате pdf) была выполнена проверка на соответствие диагноза пациента для исключения ошибок ввода.

Перед началом работы над медицинской документацией все данные пациентов были обезличены, каждой истории болезни был присвоен порядковый номер (например, A0001). Перед проведением анализа результатов анкетирования все данные были также деидентифицированы. Каждому пациенту был присвоен порядковый номер, соответствующий номеру, ранее присвоенному их электронной медицинской карте. Сбор обезличенных данных пациентов осуществлялся на электронную платформу «Research Electronic Data Capture» («REDCap», Университет Вандербилт, США) с последующим экспортированием в формате csv для анализа данных и статистической обработки.

2.4. Сбор данных

Информация о поле, возрасте, диагнозе, течении COVID-19 пациентов была получена из электронных медицинских карт. Сбор данных осуществлялся с использованием русскоязычной версии Индивидуальной регистрационной карты (*COVID-19 Core case report form acute respiratory infection clinical characterisation data tool; Core CRF*), разработанной ISARIC совместно с ВОЗ в 2020 году (Приложение А) [138]. Индивидуальная регистрационная карта предназначена для наиболее подробного стандартизированного сбора клинических данных без возрастных ограничений о течении COVID-19 с целью улучшения качества медицинской помощи и информирования мер общественного здравоохранения. Заполнение регистрационной карты возможно ретроспективно или при анкетировании пациента.

Сбор данных, позволяющих характеризовать ПКС, был осуществлен через 6 и 12 месяцев после выписки из стационара путем телефонного интервьюирования взрослых пациентов и законных представителей детей, предоставлявших информацию от имени детей. Анкетирование проводилось с использованием адаптированных русскоязычных версий стандартизированных опросников, разработанных ISARIC совместно с ВОЗ для оценки последствий COVID-19 у детей и взрослых [78, 79]. Опросники предназначены для стандартизированного сбора данных с целью дальнейшего своевременного, углубленного анализа последствий COVID-19 и факторов риска его развития у пациентов, ранее госпитализированных по поводу COVID-19.

Опросник для взрослых пациентов (Tier 1 Initial Follow up survey) был разработан осенью 2020 года для периодического катамнестического наблюдения пациентов после выписки из стационара [78]. Данный опросник был использован для оценки последствий COVID-19 для здоровья взрослых пациентов в среднем через 6 месяцев после их выписки из стационара (Приложение Б). Для оценки ПКС через 12 месяцев после выписки из стационара был использован опросник (Tier 1 Ongoing survey), который был практически идентичен опроснику,

использовавшемся через 6 месяцев после выписки. Отличие заключалось в отсутствии вопросов о состоянии пациентов до ПКС, поскольку вся необходимая информация уже была получена во время 6-месячного анкетирования.

Для оценки последствий COVID-19 в педиатрической популяции через 6 и 12 месяцев после выписки был использован адаптированный опросник (ISARIC COVID-19 Health and Wellbeing Follow Up Survey), разработанный в январе 2021 года (Приложение В). Анкетирование с использованием данного опросника было проведено среди законных представителей детей в возрасте от 0 до 18 лет [79].

В данной диссертационной работе использовались разделы анкет, посвященных симптомам, беспокоящим пациента. В отличие от оригинальной версии, в адаптированную русскоязычную версию также включены вопросы, направленные на уточнение длительности симптомов.

2.5. Исследование постковидного синдрома

Для исследования ПКС все пациенты были разделены на возрастные группы согласно используемым возрастным периодизациям в детской и взрослой популяциях (Таблица 1) [41, 75, 126]. Включение в конкретную возрастную группу основывалось на возрасте пациента на момент госпитализации по поводу COVID-19.

Таблица 1 – Возрастная периодизация

Пациенты	Период	Возрастная группа
Дети	Младенчество и раннее детство	младше 2 лет
	Дошкольный возраст	2 – 5 лет
	Младший школьный возраст	6 – 11 лет
	Подростковый возраст	12 – 17 лет
Взрослые	Молодой возраст	18 – 44 года
	Средний возраст	45 – 64 лет
	Пожилой возраст	65 – 74 года
	Старческий возраст и долголетие	старше 75 лет

При анализе течения ПКС оценивалась распространенность индивидуальных симптомов, манифестаций и кластеров проявлений ПКС.

В рамках данной диссертационной работы:

- Под **симптомами** ПКС подразумеваются индивидуальные симптомы, которые отмечались взрослыми пациентами и родителями детей. В анализ включены симптомы, развившиеся в течение трех месяцев от момента дебюта COVID-19, сохранявшиеся не менее двух месяцев и беспокоившие пациентов спустя 6 и 12 месяцев после выписки, согласно определению ВОЗ. В связи с отсутствием возможности достоверной оценки субъективных симптомов у детей младше двух лет, в данной возрастной группе ряд симптомов не оценивался (Таблица 1).

- Учитывая многообразие симптомов, исследованных у пациентов взрослой и педиатрической когорт, было принято решение о категоризации симптомов в **манифестации** ПКС. Манифестации представляют собой сочетания симптомов со стороны определенных систем органов. Каждая манифестация состоит из одного симптома и более. Основываясь на данных литературы и результатах обсуждения в рамках международной группы экспертов, были выделены следующие категории симптомов: опорно-двигательные, сердечно-сосудистые, респираторные, нейрокогнитивные, дерматологические, гастроинтестинальные, сенсорные, сон, усталость [51, 77, 92, 121].

- Для оценки мультисистемного характера ПКС и выявления типичных паттернов клинических проявлений манифестации были объединены в **кластеры**. Под кластерами проявлений ПКС в данной диссертационной работе подразумеваются комбинации манифестаций, или наличие симптомов, по крайней мере, из двух манифестаций.

Подробная информация об анализируемых симптомах, манифестациях и кластерах проявлений ПКС представлена в Таблице 2.

Таблица 2 – Симптомы, манифестации, кластеры проявлений постковидного синдрома

Симптомы	Манифестации (сочетания симптомов)	Примеры кластеров (комбинации манифестаций)
Боль/отеки суставов*	Опорно-двигательные	Усталость + респираторные
Постоянная мышечная боль*		
Ощущение сердцебиения*	Сердечно-сосудистые	Усталость + респираторные + сон
Затрудненное дыхание/ одышка	Респираторные	Усталость + респираторные + нейрокогнитивные + дерматологические
Боль при дыхании*		
Постоянный кашель		
Боль в груди*		
Неспособность контролировать движения или совершать их в полном объеме*	Нейрокогнитивные	Усталость + респираторные + нейрокогнитивные
Нарушение равновесия*		Усталость + респираторные + нейрокогнитивные + дерматологические + сон
Тремор/ дрожь		Усталость + респираторные + дерматологические
Судороги		
Ощущение покалывания или мурашек*		Усталость + дерматологические Усталость + сон
Недостаток концентрации/ дезориентация*		Усталость + нейрокогнитивные
Нарушение речи или проблемы в общении		Усталость + нейрокогнитивные + дерматологические + сон
Обмороки		
Головокружение/ предобморочное состояние*		Нейрокогнитивные + дерматологические
Проблемы со зрением		
Забывчивость**		Нейрокогнитивные + сердечно- сосудистые
Выпадение волос		
Кожная сыпь		
Повышенная потливость	Гастроинтестинальные	Респираторные + нейрокогнитивные
Запор		
Диарея		
Боль в животе*		
Рвота	Сенсорные	Респираторные + дерматологические + нейрокогнитивные
Потеря обоняния*		
Потеря вкуса*	Сон	Усталость
Нарушение сна		
Усталость	Усталость	
Примечание: * – симптомы не оценивались у детей младше двух лет. ** – симптомы оценивались только у взрослых		

Для оценки факторов, ассоциированных с риском развития ПКС была собрана информация о тяжести течения COVID-19 у пациентов разных возрастных групп и их сопутствующих заболеваниях, имевшихся до COVID-19.

На основании результатов анализа распространенности ПКС, структуры клинических проявлений и факторов риска был разработан алгоритм длительного наблюдения пациентов с ПКС. Алгоритм направлен на определение минимального объема обследований и тактики дальнейшего ведения пациентов с учетом ведущих проявлений заболевания и риска длительного течения.

2.6. Анализируемые показатели

В данной диссертационной работе были проанализированы следующие показатели:

- 1) Распространенность ПКС через 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19 в разных возрастных группах,
- 2) Распространенность ПКС через 12 месяцев после выписки по поводу COVID-19 в разных возрастных группах,
- 3) Распространенность индивидуальных симптомов ПКС через 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19 в разных возрастных группах,
- 4) Распространенность индивидуальных симптомов ПКС через 12 месяцев после выписки по поводу COVID-19 в разных возрастных группах,
- 5) Распространенность манифестаций ПКС через 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19 в разных возрастных группах,
- 6) Распространенность манифестаций ПКС через 12 месяцев после выписки из стационара по поводу COVID-19 в разных возрастных группах,
- 7) Распространенность кластеров проявлений ПКС, наблюдающихся через 6 месяцев после выписки из стационара по поводу COVID-19 у детей и взрослых,

8) Распространенность кластеров проявлений ПКС, наблюдающихся через 12 месяцев после выписки из стационара по поводу COVID-19 у детей и взрослых,

9) Факторы риска, ассоциированные с развитием ПКС, наблюдавшегося через 6 месяцев после выписки по поводу COVID-19, у детей и взрослых,

10) Факторы риска, ассоциированные с развитием ПКС, наблюдавшегося через 12 месяцев после выписки по поводу COVID-19, у детей и взрослых.

2.7. Статистическая обработка данных

При анализе данных были использованы стандартные методы описательной и аналитической статистики, включая абсолютные значения, процентные доли, минимальные и максимальные значения. Для описания непрерывных данных применялись медиана и межквартильный размах.

Для оценки распространенности симптомов производился расчет отношения числа респондентов, указавших на наличие конкретного симптома, к общему числу респондентов, участвовавших в исследовании в каждой возрастной группе. Распространенность рассчитывалась исходя из определений ПКС у взрослых и детей, рекомендованных ВОЗ.

Для минимизации риска предвзятости, связанной с «ошибкой воспоминания», в анализе симптомов на 12-й месяц учитывались только те симптомы, которые были зарегистрированы ранее, на 6-й месяц. Анализ проводился в среде программирования R (версия 4.0.2) с использованием библиотек `dplyr`, `foreign`, `ggraph`, `ggforce`.

Оценка факторов риска развития ПКС проводилась при помощи логистической регрессии с использованием следующих ковариат: пол, возраст (количественная переменная), тяжелое течение COVID-19, а также наиболее распространенные сопутствующие заболевания (встречающиеся в итоговой выборке, использованной для анализа, более чем в 2% случаев). Анализ проводился

в среде программирования R с использованием пакетов `stats` и `dplyr`, визуализация результатов осуществлена при помощи пакетов `stargazer` и `forestmodel`.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Общая характеристика пациентов

Среди 2509 взрослых, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19 в период с апреля по июнь 2020 года, контактная информация была доступна у 1994 пациентов, из которых 1358 человек прошли анкетирование спустя 6 месяцев после выписки (данные оказались недоступны у 619 человек, летальный исход наблюдался в 17 случаях после выписки). Анкетирование спустя 12 месяцев после выписки прошли 1014 человек (данные на второй катамнестической точке были не доступны у 337 человек, летальный исход наблюдался в 7 случаях). Результаты анкетирования одного пациента не включены в анализ в связи с отсутствием информации по интересующим исходам. Таким образом, 1013 взрослых приняли участие в обоих интервью спустя 6 и 12 месяцев после выписки и были включены в окончательный анализ. Из 1013 взрослых пациентов 214 человек были в возрасте 18-44 лет, 524 человек – 45-64 года, 159 человек – 65-74 года и 116 человек в возрасте 75 лет и старше.

Среди 849 детей, госпитализированных в стационар по поводу COVID-19 в период с марта по август 2020 года, контактная информация была доступна у 832 пациентов, из которых 518 человек прошли первое катамнестическое наблюдение спустя 6 месяцев после выписки (данные оказались недоступны у 312 человек, летальный исход наблюдался в 2 случаях). Анкетирование спустя 12 месяцев после выписки прошли 366 человек (данные на второй катамнестической точке были не доступны у 152 человек). Результаты 6 пациентов не включены в анализ в связи с отсутствием информации по интересующим исходам. Таким образом, 360 детей с данными спустя 6 и 12 месяцев после выписки были включены в окончательный анализ. Из 360 детей 78 были младше 2 лет, 54 ребенка – в возрасте 2-5 лет, 84 ребенка – в возрасте 6-11 лет и 144 ребенка в возрасте 12-17 лет.

Первое катамнестическое наблюдение путем интервьюирования проводилось с ноября 2020 года по январь 2021 года и с января по февраль 2021 для взрослых и

детей, соответственно. Для взрослых пациентов медиана времени проведения первого катамнеза после выписки из больницы составила 215 дней (МКИ 196-235 дней), для детей – 255 дней (МКИ 223-270 дней).

Второе катамнестическое наблюдение путем интервьюирования проводилось с апреля по июль 2021 года и с мая по август 2021 года для взрослых и детей, соответственно. Для взрослых пациентов медиана времени проведения второго катамнеза после выписки из больницы составила 383 дня (МКИ 376–390 дней), для детей – 367 дней (МКИ 351-379 дней).

Медиана возраста пациентов на момент госпитализации составила 56,8 лет (МКИ 47,0–65,8) и 9,5 лет (МКИ 2,4–14,8) для взрослых и детей, соответственно. Распределение по полу среди взрослых и детей было примерно одинаковым. Женский пол составлял 51% (513/1013) среди взрослых пациентов и 52% (186/360) среди детей. COVID-19 тяжелого течения перенесли 3% взрослых (27/1013) и 3% детей (12/360).

Среди сопутствующих заболеваний, имевшихся до COVID-19, у взрослых пациентов наиболее часто отмечались гипертоническая болезнь (45%, 458/1013), хронические заболевания сердца (20%, 198/1013), избыточная масса тела или ожирение (20%, 198/1013), сахарный диабет 2 типа (15%, 148/1013). Наиболее часто встречающимися хроническими заболеваниями у детей являлись аллергический ринит (7%, 26/360) и заболевания желудочно-кишечного тракта 25/360 (7%). Подробные демографические показатели пациентов, включенных в анализ, представлены в Таблице 3.

Таблица 3 – Демографические показатели пациентов, включенных в исследование

Характеристика	Взрослые (N=1013)	Дети (N=360)
Медианный возраст при поступлении в больницу, лет	56,8 (47,0–65,8)	9,5 (2,4–14,8)
Медианное время от выписки до первого катамнестического наблюдения, дней	215 (196–235)	255 (223–270)

Продолжение Таблицы 3

Медианное время от выписки до второго катамнестического наблюдения, дней	383 (376–390)	367 (351–379)
Женский пол	513/1013 (51%)	186/360 (52%)
Тяжёлое течение COVID-19 (НИВЛ, ИВЛ или нахождение в ОРИТ)	27/1013 (3%)	12/360 (3%)
Сердечно-сосудистые заболевания	502/1013 (49%)	12/360 (3%)
Хронические заболевания сердца	198/1013 (20%)	НО
Артериальная гипертензия	458/1013 (45%)	НО
Реваскуляризация коронарных и/или периферических артерий в анамнезе	51/1013 (5%)	НО
Заболевания дыхательной системы (не включая астму)	79/1013 (8%)	5/360 (1%)
Аллергические респираторные заболевания	НО	29/360 (8%)
Бронхиальная астма	48/1013 (5%)	5/360 (1%)
Аллергический ринит	НО	26/360 (7%)
Хроническая болезнь почек	51/1013 (5%)	6/360 (2%)
Избыточный вес или ожирение	198/1013 (20%)	10/360 (3%)
Неврологические заболевания	53/1013 (5%)	11/360 (3%)
Злокачественные новообразования	42/1013 (4%)	0/360 (0%)
Гематологические заболевания	12/1013 (1%)	9/360 (3%)
Сахарный диабет	148/1013 (15%)	0/360 (0%)
Ревматологические заболевания	27/1013 (3%)	2/360 (1%)
Туберкулез	1/1013 (0%)	3/360 (1%)
Недостаточность питания	1/1013 (0%)	10/360 (3%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта	НО	25/360 (7%)
Примечание: НО – не оценивалось		

3.2. Распространенность симптомов постковидного синдрома среди детей и взрослых

По результатам проведенного анализа через 6 месяцев после выписки проявления ПКС наблюдались почти у каждого второго взрослого (47%, 474/1013) и у каждого пятого ребенка (20%, 73/360). Через 12 месяцев после выписки по поводу COVID-19 распространенность ПКС снизилась: симптомы сохранялись примерно у каждого пятого взрослого (22%, 219/1013). Среди детей лишь у 6 из 360 человек (2%) отмечались проявления ПКС через год после выписки.

Наиболее распространенными симптомами ПКС у взрослых спустя 6 месяцев после COVID-19 являлись усталость у 23% (231/1013), одышка у 16% (160/1013), забывчивость у 10% (105/1013) пациентов. Спустя 12 месяцев наблюдалось угасание симптомов. Тем не менее, примерно у половины пациентов (112/1013, 11%) с усталостью через 6 месяцев она сохранялась и спустя год после выписки. Одышка и забывчивость сохранялись у 7% (66/1013) и 4% (38/1013) пациентов, соответственно. Подробная информация о симптомах, сохранявшихся у взрослых спустя 6 и 12 месяцев, представлена в Таблице 4.

Спустя 6 месяцев после выписки наиболее распространенным симптомом ПКС у детей, аналогично взрослым, была усталость (32/360, 9%). Вторым по распространенности проявлением являлось нарушение сна (19/360, 5%), при этом у 14/19 (76%) детей отмечалась бессонница. Через год данные симптомы разрешились практически у всех пациентов, лишь 2/360 человек (1%) сообщали о сохранении усталости. Подробная информация о симптомах, сохранявшихся у детей спустя 6 и 12 месяцев, представлена в Таблице 5.

При анализе данных установлено, что родители детей раннего возраста чаще сообщали о наличии отдельных симптомов, что вероятно, отражает повышенную настороженность и чувствительность к любым изменениям в состоянии ребёнка, а не объективное увеличение частоты проявлений ПКС. Для минимизации влияния субъективных факторов и более корректного сравнения ПКС симптомы были объединены в манифестации.

Таблица 4 – Симптомы постковидного синдрома у взрослых спустя 6 и 12 месяцев после выписки

Манифестации	Симптомы	Через 6 месяцев после выписки					Через 12 месяцев после выписки				
		≥ 18 лет; N=1013	18-44 лет; N=214	45- 64 года; N =524	65-74 года; N =159	> 75 лет; N =116	≥ 18 лет; N=1013	18-44 лет; N =214	45-64 года; N =524	65-74 года; N =159	> 75 лет; N =116
Распространенность ПКС		474 (47)*	92 (43)	268 (51)	68 (43)	46 (40)	219 (22)	32 (15)	138 (26)	31 (19)	18 (16)
Опорно- двигательные	Боль/отеки суставов	65 (6)	6 (3)	41 (8)	12 (8)	6 (5)	18 (2)	1 (0)	10 (2)	5 (3)	2 (2)
	Постоянная мышечная боль	39 (4)	6 (3)	24 (5)	6 (4)	3 (3)	8 (1)	1 (0)	6 (1)	1 (1)	0
Сердечно- сосудистые	Ощущение сердцебиения	54 (5)	11 (5)	38 (7)	4 (3)	1 (1)	12 (1)	4 (2)	8 (2)	0	0
Респираторные	Затрудненное дыхание/ одышка	160 (16)	24 (11)	107 (20)	17 (11)	12 (10)	66 (7)	6 (3)	49 (9)	9 (6)	2 (2)
	Боль при дыхании	21 (2)	3 (1)	14 (3)	1 (1)	3 (3)	0	0	0	0	0
	Постоянный кашель	45 (4)	9 (4)	27 (5)	2 (1)	7 (6)	10 (1)	2 (1)	5 (1)	1 (1)	2 (2)
	Боль в груди	38 (4)	8 (4)	24 (5)	3 (2)	3 (3)	6 (1)	2 (1)	4 (1)	0	0
Нейрокогнитивные	Неспособность контролировать движения/ совершать их в полном объеме	5 (0)	0	3 (1)	1 (1)	1 (1)	0	0	0	0	0
	Нарушение равновесия	27 (3)	0	21 (4)	3 (2)	3 (3)	5 (0)	0	3 (1)	1 (1)	1 (1)
	Тремор/ дрожь	11 (1)	1 (0)	8 (2)	0	2 (2)	1 (0)	0	0	0	1 (1)
	Судороги	11 (1)	2 (1)	7 (1)	1 (1)	1 (1)	2 (0)	0	1 (0)	1 (1)	0
	Обмороки	9 (1)	0	4 (1)	3 (2)	2 (2)	2 (0)	0	1 (0)	1 (1)	0

Продолжение Таблицы 4

Нейрокогнитивные	Ощущение покалывания или мурашек	18 (2)	3 (1)	14 (3)	0	1 (1)	6 (1)	1 (0)	4 (1)	0	1 (1)
	Недостаток концентрации/ дезориентация	11 (1)	1 (0)	9 (2)	1 (1)	0	2 (0)	0	2 (0)	0	0
	Нарушение речи/ проблемы в общении	4 (0)	1 (0)	2 (0)	1 (1)	0	0	0	0	0	0
	Головокружение/ предобморочное состояние	37 (4)	6 (3)	24 (5)	4 (3)	3 (3)	6 (1)	0	4 (1)	2 (1)	0
	Проблемы со зрением	91 (9)	11 (5)	58 (11)	10 (6)	12 (10)	2 (0)	0	1 (0)	0	1 (1)
	Забывчивость	105 (10)	19 (9)	65 (12)	15 (9)	6 (5)	38 (4)	4 (2)	26 (5)	6 (4)	2 (2)
Дерматологические	Выпадение волос	75 (7)	15 (7)	51 (10)	7 (4)	2 (2)	16 (2)	2 (1)	11 (2)	3 (2)	0
	Кожная сыпь	12 (1)	4 (2)	5 (1)	1 (1)	2 (2)	2 (0)	0	0	1 (1)	1 (1)
	Повышенная потливость	45 (4)	10 (5)	33 (6)	2 (1)	0	14 (1)	3 (1)	11 (2)	0	0
Гастроинтестинальные	Запор	18 (2)	3 (1)	9 (2)	2 (1)	4 (3)	2 (0)	0	1 (0)	0	1 (1)
	Диарея	18 (2)	4 (2)	10 (2)	3 (2)	1 (1)	2 (0)	0	2 (0)	0	0
	Боль в животе	26 (3)	8 (4)	13 (2)	4 (3)	1 (1)	5 (0)	0	4 (1)	1 (1)	0
	Рвота	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Сенсорные	Потеря обоняния	26 (3)	7 (3)	15 (3)	3 (2)	1 (1)	14 (1)	2 (1)	10 (2)	2 (1)	0
	Потеря вкуса	14 (1)	6 (3)	6 (1)	1 (1)	1 (1)	6 (1)	2 (1)	4 (1)	0	0
Сон	Нарушение сна	92 (9)	16 (7)	59 (11)	10 (6)	7 (6)	31 (3)	6 (3)	20 (4)	4 (3)	1 (1)
Усталость	Усталость	231 (23)	35 (16)	136 (26)	37 (23)	23 (20)	112 (11)	12 (6)	73 (14)	17 (11)	10 (9)
Примечание: * – n (%), процент пациентов с симптомами рассчитан от общего числа пациентов в данной возрастной группе. НО – не оценивалось											

Таблица 5 – Симптомы постковидного синдрома у детей спустя 6 и 12 месяцев после выписки

[illegible]

Продолжение Таблицы 5

Нейрокогнитивные	Ощущение покаявания или мурашек	0	НО	0	0	0	0	0	0	0	0
	Недостаток концентрации/ дезориентация	0	НО	0	0	0	0	0	0	0	0
	Нарушение речи/ проблемы в общении	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	Головокружение/ предобморочное состояние	1 (0)	НО	0	0	1 (1)	0	НО	0	0	0
	Проблемы со зрением	3 (1)	НО	0	0	3 (2)	0	НО	0	0	0
	Забывчивость (только для взрослых)	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО	НО
Дерматологические	Выпадение волос	5 (1)	1 (1)	0	2 (2)	2 (1)	0	0	0	0	0
	Кожная сыпь	6 (2)	0	1 (2)	1 (1)	4 (3)	0	0	0	0	0
	Повышенная потливость	8 (2)	3 (4)	0	1 (1)	4 (3)	0	0	0	0	0
Гастроинтестинальные	Запор	4 (1)	0	0	0	4 (3)	0	0	0	0	0
	Диарея	8 (2)	1 (1)	0	0	7 (5)	0	0	0	0	0
	Боль в животе	4 (1)	НО	0	1 (1)	3 (2)	0	НО	0	0	0
	Рвота	4 (1)	2 (3)	0	0	2 (1)	0	0	0	0	0
Сенсорные	Потеря обоняния	2 (1)	НО	0	0	2 (1)	0	НО	0	0	0
	Потеря вкуса	1 (0)	НО	0	0	1 (1)	0	НО	0	0	0
Сон	Нарушение сна	19 (5)	4 (5)	3 (6)	3 (4)	9 (6)	0	0	0	0	0
Усталость	Усталость	32 (9)	11 (14)	4 (7)	6 (7)	11 (8)	2 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)
Примечание: * – n (%), процент пациентов с симптомами рассчитан от общего числа пациентов в данной возрастной группе. НО – не оценивалось											

3.3. Распространенность манифестаций постковидного синдрома среди детей и взрослых

Наиболее распространенными манифестациями, или сочетаниями симптомов, ПКС у взрослых спустя 6 месяцев после выписки были усталость (23%, 231/1013), нейрокогнитивные (20%, 203/1013), респираторные (20%, 201/1013) и дерматологические (12%, 117/1013) проявления. Через 12 месяцев после выписки все манифестации ПКС угасали, однако по-прежнему наблюдались у ряда пациентов: 11% (112/1013), 6% (56/1013), 8% (79/1013) и 3% (31/1013), соответственно.

Среди взрослых пациентов через 6 месяцев после выписки наиболее высокая распространенность большинства манифестаций ПКС отмечалась в возрастной группе 45–64 года. В этой группе чаще регистрировались усталость — 26% (136/524), респираторные — 24% (127/524), нейрокогнитивные — 23% (119/524), дерматологические — 15% (78/524) проявления и нарушения сна — 11% (59/524). Частота манифестаций ПКС варьировала в зависимости от возраста пациентов: в группе 18–44 лет преобладали усталость (16%), респираторные (16%) и нейрокогнитивные проявления (16%), в группе 65–74 лет — усталость (23%), нейрокогнитивные (16%) и респираторные (13%) проявления, у пациентов старше 75 лет — нейрокогнитивные (21%), усталость (20%) и респираторные нарушения (16%). Через 12 месяцев после выписки распространенность манифестаций снизилась во всех возрастных группах, однако наиболее высокие показатели по-прежнему сохранялись у пациентов 45–64 лет: усталость отмечалась у 14% (73/524), респираторные проявления — у 11% (56/524), нейрокогнитивные — у 7% (36/524) пациентов.

В отличие от взрослых, манифестации ПКС у детей были менее распространены. Спустя 6 месяцев после выписки в педиатрической популяции наиболее часто наблюдались усталость (9%, 32/360), нарушения сна (5%, 19/360) и дерматологические проявления (4%, 15/360). Спустя 12 месяцев большинство манифестаций угасло, у 2/360 (1%) пациентов сохранялась усталость.

Респираторные нарушения встречались лишь у 2% детей (7/360) через 6 месяцев после выписки, однако через 12 месяцев они сохранялись у 4/7 детей (57%), ранее сообщавших о подобных проявлениях.

Среди детей через 6 месяцев после выписки наиболее широкий спектр манифестаций ПКС отмечался в возрастной группе 12–17 лет, в которой усталость, нарушения сна, гастроинтестинальные, дерматологические и нейрокогнитивные проявления встречались у 8% (11/144), 6% (9/144), 6% (9/144), 5% (7/144) и 5% (7/144) пациентов, соответственно. В других возрастных группах структура манифестаций была менее выраженной: у детей младше 2 лет чаще регистрировалась усталость — 14% (11/78), а также нарушения сна и дерматологические проявления — по 5% (4/78). В группе 2–5 лет преобладали усталость — 7% (4/54) и нарушения сна — 6% (3/54). У детей 6–11 лет наиболее часто отмечались усталость — 7% (6/84), а также респираторные, дерматологические проявления и нарушения сна — по 4% (3/84). Через 12 месяцев после выписки манифестации ПКС сохранялись лишь у единичных детей: у пациентов младше 2 лет отмечалась только усталость — 1% (1/78), в группе 2–5 лет проявления ПКС вовсе отсутствовали, у детей 6–11 лет сохранялись респираторные проявления — 2% (2/84), а у подростков 12–17 лет — респираторные проявления и усталость — по 1% (2/144 и 1/144, соответственно).

Подробная информация о манифестациях ПКС, наблюдавшихся у взрослых и детей спустя 6 и 12 месяцев, представлена в Таблице 6. Изменение распространенности манифестаций ПКС с течением времени в разных возрастных группах представлено на Рисунке 2. Детальная информация об изменении распространенности каждой манифестации представлена на Рисунке 3.

Таблица 6 – Распространенность манифестаций ПКС через 6 и 12 месяцев после выписки у детей и взрослых

Манифестации	Через 6 месяцев после выписки					Через 12 месяцев после выписки				
	≥ 18 лет (N=1013)	18-44 лет (N=214)	45-64 года (N=524)	65-74 года (N=159)	> 75 лет (N=116)	≥ 18 лет (N=1013)	18-44 лет (N=214)	45-64 года (N=524)	65-74 года (N=159)	> 75 лет (N=116)
Опорно-двигательные	91 (9)*	9 (4)	57 (11)	16 (10)	9 (8)	25 (2)	2 (1)	15 (3)	6 (4)	2 (2)
Сердечно-сосудистые	54 (5)	11 (5)	38 (7)	4 (3)	1 (1)	12 (1)	4 (2)	8 (2)	0	0
Респираторные	201 (20)	35 (16)	127 (24)	20 (13)	19 (16)	79 (8)	10 (5)	56 (11)	9 (6)	4 (3)
Нейрокогнитивные	203 (20)	34 (16)	119 (23)	26 (16)	24 (21)	56 (6)	5 (2)	36 (7)	10 (6)	5 (4)
Дерматологические	117 (12)	26 (12)	78 (15)	10 (6)	3 (3)	31 (3)	5 (2)	21 (4)	4 (3)	1 (1)
Гастроинтестинальные	50 (5)	12 (6)	26 (5)	7 (4)	5 (4)	7 (1)	0	5 (1)	1 (1)	1 (1)
Сенсорные	30 (3)	8 (4)	17 (3)	3 (2)	2 (2)	17 (2)	3 (1)	12 (2)	2 (1)	0
Сон	92 (9)	16 (7)	59 (11)	10 (6)	7 (6)	31 (3)	6 (3)	20 (4)	4 (3)	1 (1)
Усталость	231 (23)	35 (16)	136 (26)	37 (23)	23 (20)	112 (11)	12 (6)	73 (14)	17 (11)	10 (9)
	0-17 Лет (N=360)	<2 лет (N=78)	2-5 лет (N=54)	6-11 лет (N=84)	12-17 лет (N=144)	0-17 Лет (N=360)	<2 лет (N=78)	2-5 лет (N=54)	6-11 лет (N=84)	12-17 Лет (N=144)
Опорно-двигательные	3 (1)	НО	0	1 (1)	2 (1)	0	НО	0	0	0
Сердечно-сосудистые	3 (1)	НО	0	1 (1)	2 (1)	0	НО	0	0	0
Респираторные	7 (2)	1 (1)	0	3 (4)	3 (2)	4 (1)	0	0	2 (2)	2 (1)
Нейрокогнитивные	9 (3)	1 (1)	0	1 (1)	7 (5)	0	0	0	0	0
Дерматологические	15 (4)	4 (5)	1 (2)	3 (4)	7 (5)	0	0	0	0	0
Гастроинтестинальные	12 (3)	2 (3)	0	1 (1)	9 (6)	0	0	0	0	0
Сенсорные	2 (1)	НО	0	0	2 (1)	0	НО	0	0	0
Сон	19 (5)	4 (5)	3 (6)	3 (4)	9 (6)	0	0	0	0	0
Усталость	32 (9)	11 (14)	4 (7)	6 (7)	11 (8)	2 (1)	1 (1)	0	0	1 (1)

Примечание: * – n (%), процент пациентов с симптомами рассчитан от общего числа пациентов в данной возрастной группе.
НО – не оценивалось

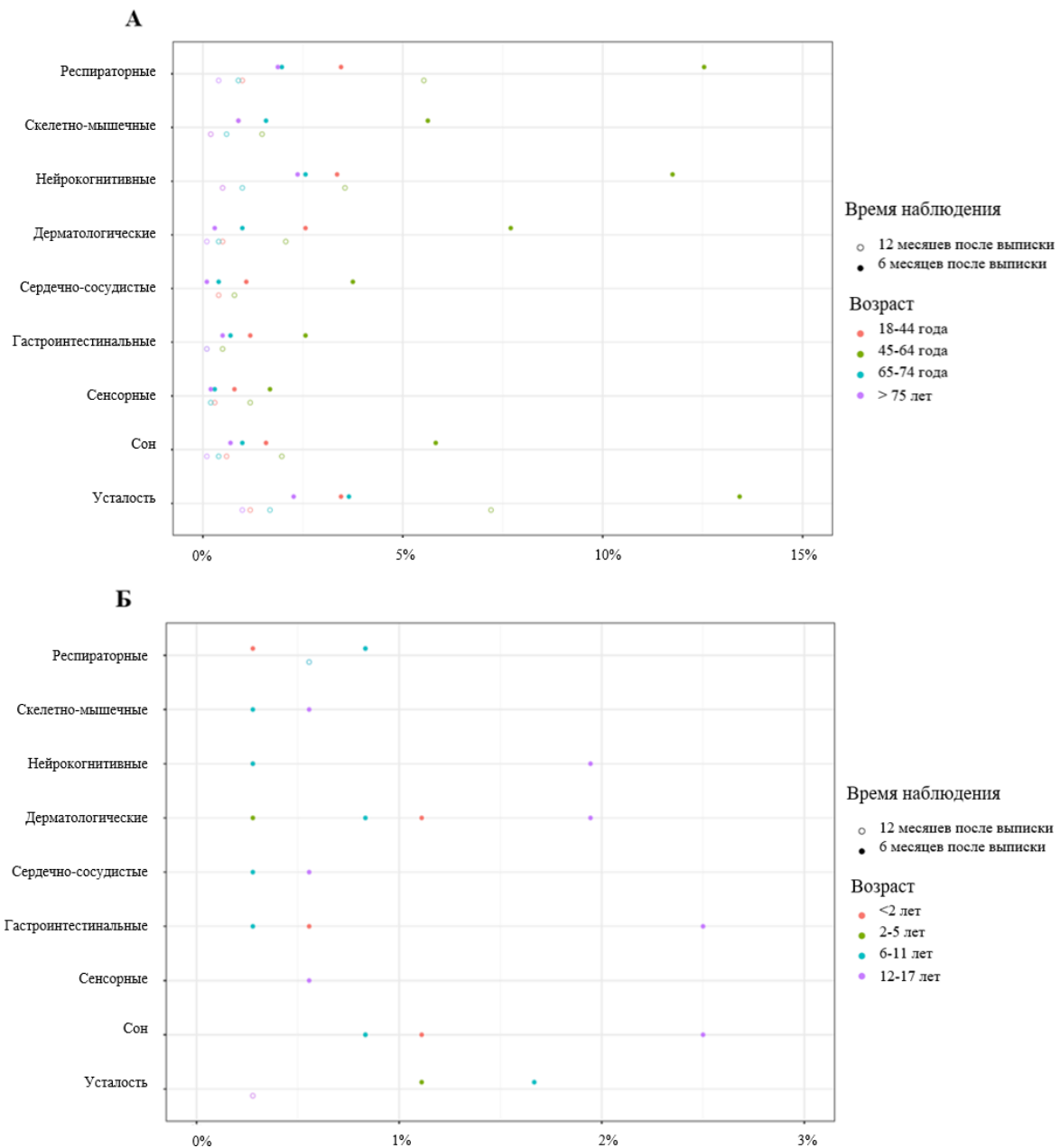
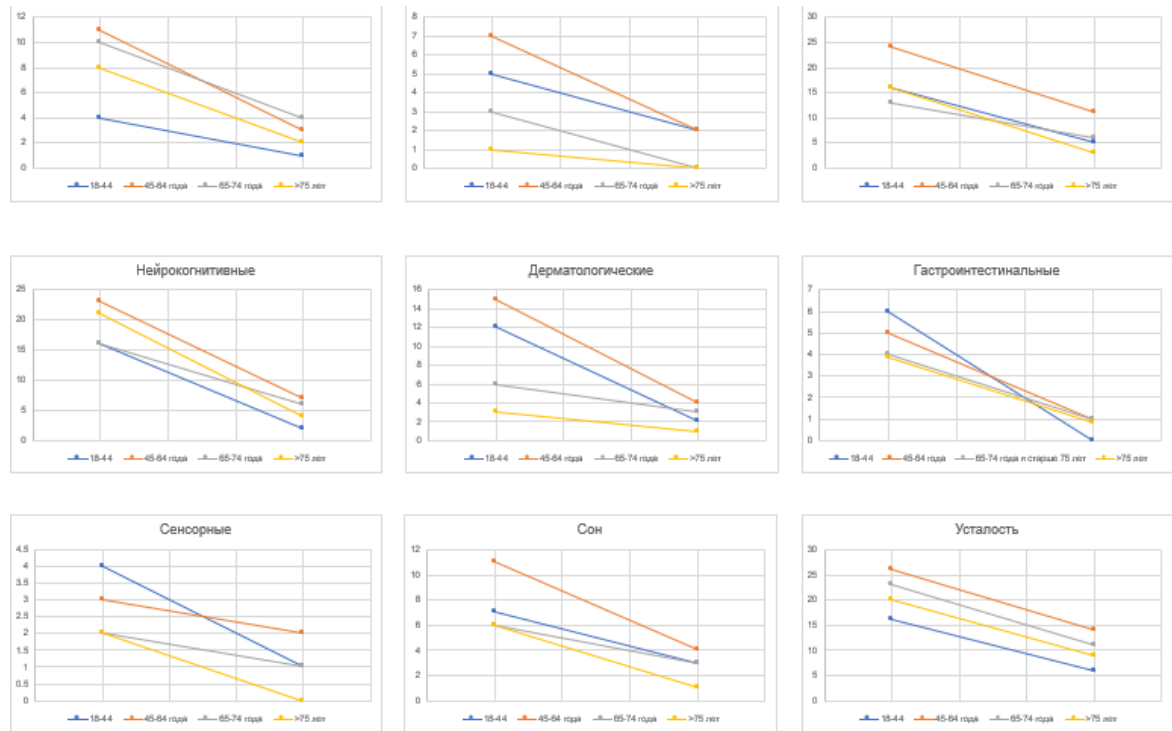


Рисунок 2 – Изменение распространенности манифестаций постковидного синдрома с течением времени в разных возрастных группах. На рисунке представлены точечные диаграммы распространённости манифестаций постковидного синдрома в различных возрастных группах взрослых (А) и детей (Б) через 6 и 12 месяцев после выписки. По оси X указан процент пациентов с соответствующей манифестацией от общего числа взрослых/педиатрических пациентов; по оси Y — манифестации. Для удобства восприятия интервал делений по шкале X различается: у взрослых деления составляют 0, 5, 10, 15%, у детей — 0, 1, 2, 3%, что связано с разницей распространённости манифестаций. Цвет элементов отражает возрастную группу, оформление элемента (заливка/контур) — время наблюдения после выписки

А



Б

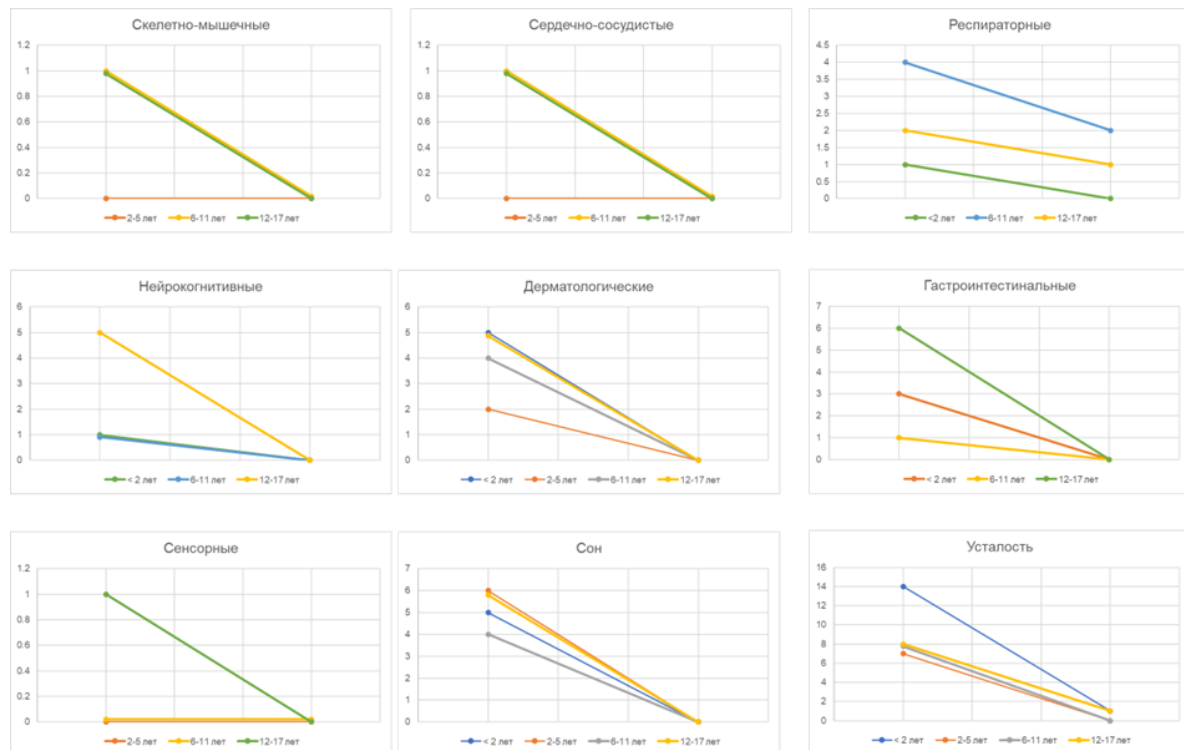


Рисунок 3 – Динамика манифестаций постковидного синдрома у взрослых (А) и детей (Б) с течением времени. На рисунке представлен многопанельный линейный график, где каждая панель отражает динамику по отдельной манифестации с течением времени – через 6 и 12 месяцев наблюдения после выписки пациентов разных возрастных групп. Цвет элементов отражает возрастную группу

3.4. Сравнение кластеров проявлений постковидного синдрома у взрослых и детей

Для определения кластеров проявлений, или мультисистемных проявлений ПКС, были проанализированы данные пациентов, сообщавших о наличии симптомов ПКС, по крайней мере, из двух манифестаций. По результатам проведения опроса четверть взрослых (26%, 265/1013) имела мультисистемные проявления ПКС спустя 6 месяцев после выписки. Наиболее распространенными кластерами являлись комбинации, включавшие, вне зависимости от других проявлений, усталость и респираторные проявления без нейрокогнитивных: (33%, 96/265), усталость и нейрокогнитивные проявления без респираторных (14%, 36/265), усталость и респираторные проявления в сочетании с нейрокогнитивными (13%, 35/265).

Через 12 месяцев количество пациентов с наличием комбинаций манифестаций снизилось, однако мультисистемные проявления сохранялись почти у каждого десятого (9%, 92/1013) человека. Среди 92 пациентов с сохранявшимися комбинациями манифестаций усталость и респираторные проявления без нейрокогнитивных наблюдались у 18 человек (20%, 18/92), усталость и нейрокогнитивные проявления без респираторных – у 11 человек (12%, 11/92), усталость и респираторные проявления в сочетании с нейрокогнитивными – у 11 человек (12%, 11/92).

В отличие от взрослых, доля детей с мультисистемными проявлениями ПКС была значительно ниже: лишь 5% (18/360) детей имели комбинацию симптомов из разных манифестаций спустя 6 месяцев после выписки. Наиболее часто встречавшейся комбинацией было сочетание усталости и нарушения сна (22%, 4/18). Однако с учетом небольшого числа детей с мультисистемными проявлениями и разнородности сочетаний типичный устойчивый паттерн клинических проявлений ПКС у детей выделить не удалось. Через 12 месяцев ни у одного ребенка не наблюдались мультисистемные проявления. Проблемы со сном

разрешились у всех детей и лишь у двоих из всей популяции (1%, 2/360) сохранялась усталость.

Подробная информация о кластерах проявлений ПКС представлена на Рисунке 4, и Таблицах 7 и 8.

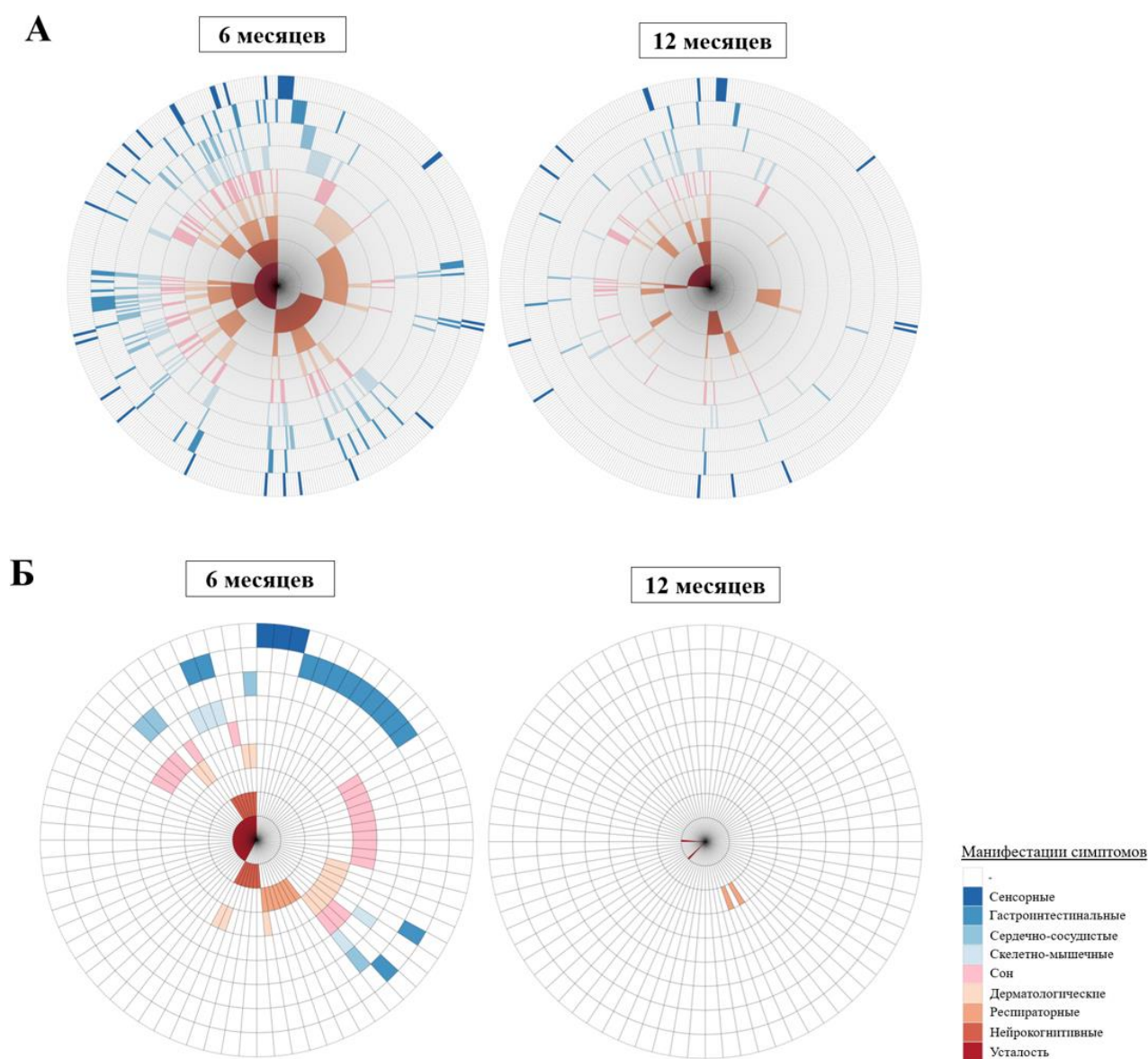


Рисунок 4 – Кластеры проявлений постковидного синдрома у взрослых и детей спустя 6 и 12 месяцев после выписки. На круговых диаграммах изображены комбинации манифестаций взрослых (А) и детей (Б) через 6 и 12 месяцев после выписки. На графиках представлены все пациенты, имевшие симптомы ПКС. Каждый круговой сектор на диаграммах обозначает отдельного пациента. Расположение секторов идентично на диаграммах 6 и 12 месяцев. Таким образом, можно проследить динамику мультисистемных проявлений с течением времени

Таблица 7 – Количество взрослых пациентов с наиболее распространенными кластерами проявлений постковидного синдрома спустя 6 и 12 месяцев после выписки

Кластеры, или комбинации манифестаций, у взрослых пациентов	6 месяцев после выписки (N=265)	12 месяцев после выписки
Усталость + респираторные	16 (6)*	10 (63)**
Усталость + нейрокогнитивные	14 (5)	5 (36)
Респираторные + нейрокогнитивные	9 (3)	0
Усталость + дерматологические	9 (3)	4 (44)
Усталость + сон	9 (3)	6 (67)
Усталость + респираторные + нейрокогнитивные + дерматологические	7 (3)	3 (43)
Усталость + респираторные + нейрокогнитивные	7 (3)	3 (43)
Нейрокогнитивные + опорно-двигательные	7 (3)	1 (14)
Респираторные + дерматологические	6 (2)	3 (50)
Усталость + опорно-двигательные	6 (2)	5 (83)
Усталость + нейрокогнитивные + дерматологические + сон	6 (2)	0
Усталость + респираторные + дерматологические	5 (2)	3 (60)
Усталость + респираторные + нейрокогнитивные + опорно-двигательные	4 (2)	2 (50)
Респираторные + нейрокогнитивные + дерматологические	4 (2)	1 (25)
Усталость + респираторные + нейрокогнитивные + дерматологические + сон	4 (2)	1 (25)
Усталость + респираторные + нейрокогнитивные + сон	4 (2)	0
Респираторные + гастроинтестинальные	4 (2)	1 (25)
Нейрокогнитивные + дерматологические	4 (2)	0
Усталость + дерматологические + сон	4 (2)	3 (75)

Примечание: * – n (%), процент пациентов в период 6 месяцев после выписки рассчитан от общего числа пациентов с комбинацией манифестаций.

** – n (%), процент пациентов в период 12 месяцев после выписки рассчитан от числа пациентов с наличием соответствующего кластера через 6 месяцев после выписки.

Таблица 8 – Количество детей с кластерами проявлений постковидного синдрома спустя 6 и 12 месяцев после выписки

Кластеры, или комбинации манифестаций, у детей	6 месяцев после выписки (N=18)	12 месяцев после выписки
Усталость + сон	4 (22)*	0
Респираторные + дерматологические	1 (6)	0
Усталость + нейрокогнитивные + гастроинтестинальные + опорно-двигательные	1 (6)	0
Дерматологические + опорно-двигательные	1 (6)	0
Дерматологические + сердечно-сосудистые + опорно-двигательные + сон	1 (6)	0
Нейрокогнитивные + дерматологические	1 (6)	0
Усталость + нейрокогнитивные + дерматологические + сердечно-сосудистые	1 (6)	0
Усталость + нейрокогнитивные + дерматологические	1 (6)	0
Усталость + нейрокогнитивные + сон	1 (6)	0
Усталость + нейрокогнитивные	1 (6)	0
Усталость + дерматологические + сердечно-сосудистые	1 (6)	0
Дерматологические + гастроинтестинальные	1 (6)	0
Дерматологические + гастроинтестинальные + сон	1 (6)	0
Дерматологические + сон	1 (6)	0
Усталость + дерматологические + сон	1 (6)	0
Примечание: * – n (%), процент пациентов в период 6 месяцев после выписки рассчитан от общего числа пациентов с комбинацией манифестаций.		

3.5. Факторы риска развития постковидного синдрома среди детей и взрослых

В рамках данной диссертационной работы был проведен регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием ПКС и сохранением долгосрочных проявлений спустя 6 и 12 месяцев после COVID-19.

У взрослых единственным статистически значимым фактором риска ПКС как через 6 месяцев (ОШ 2,04, 95% ДИ 1,57–2,65), так и через 12 месяцев (ОШ — 2,04, 95% ДИ 1,54–2,69) был женский пол. Среди сопутствующих заболеваний только артериальная гипертензия была ассоциирована с течением ПКС через 12 месяцев после выписки (ОШ 1,42, ДИ 1,04–1,94). Тяжелое течение COVID-19, реваскуляризация коронарных и/или периферических артерий в анамнезе, хронические заболевания сердца, хронические респираторные заболевания, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, хронические неврологические заболевания, злокачественные новообразования не являлись факторами риска ПКС у взрослых.

У детей существовавшие ранее неврологические сопутствующие заболевания были ассоциированы с ПКС как через 6 месяцев (ОШ 4,38, 95% ДИ 1,36–15,67). В связи с низкой распространенностью ПКС у детей через 12 месяцев после выписки число случаев было недостаточным для построения модели логистической регрессии, и анализ факторов риска для данного периода не проводился. Пол, возраст, заболевания сердца, желудочно-кишечного тракта не являлись факторами риска ПКС у детей. Подробная информация о факторах риска развития ПКС у взрослых и детей представлена на Рисунке 5.

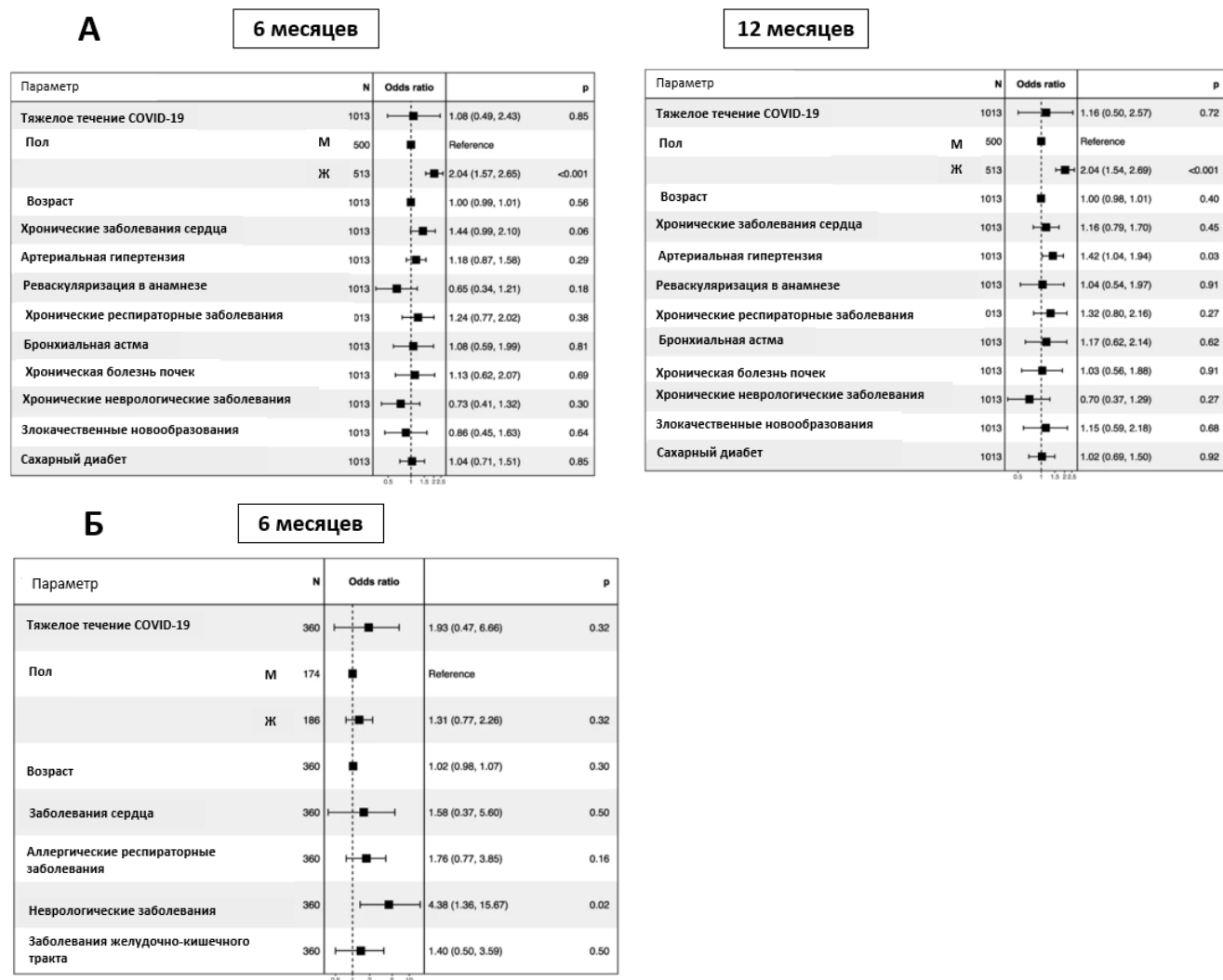


Рисунок 5 – Факторы риска развития постковидного синдрома у взрослых (А) через 6 и 12 месяцев и детей (Б) через 6 месяцев после выписки. Продемонстрированы результаты логистического регрессионного анализа, приведены ОШ и 95% доверительные интервалы

3.6. Алгоритм длительного наблюдения пациентов с постковидным синдромом

На основании полученных данных о распространенности ПКС наиболее частых клинических проявлениях, манифестациях, кластерах проявлений и факторах риска длительного течения был разработан алгоритм длительного наблюдения пациентов с ПКС, ранее госпитализированных по поводу COVID-19 (Рисунок 6). Алгоритм предназначен для врачей первичного звена (терапевтов, врачей общей практики и педиатров) с последующим привлечением профильных

специалистов при наличии стойких, выраженных или мультисистемных проявлений заболевания.

Первым этапом алгоритма является активное выявление жалоб, характерных для ПКС, с уточнением времени их появления, длительности, выраженности и влияния на повседневную активность пациента. Особое внимание уделяется проявлениям, наиболее часто выявленным в настоящем исследовании: усталости, одышке, кашлю, нейрокогнитивным, сердечно-сосудистым и дерматологическим проявлениям, нарушениям сна. У взрослых дополнительного внимания требуют пациенты женского пола и пациенты с артериальной гипертензией в связи с ассоциацией этих факторов с развитием и сохранением ПКС. В педиатрической практике особого внимания требуют дети с хроническими неврологическими заболеваниями в анамнезе. При выявлении симптомов, соответствующих определению ПКС, необходимо исключение альтернативных причин сохраняющихся жалоб. После клинической оценки состояние пациента может быть кодировано по МКБ-10 под кодом U09.9 — «Состояние после COVID-19 неуточненное». Данный код используется для обозначения состояния, связанного с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2.

Следующим этапом алгоритма является определение ведущей манифестации ПКС. В зависимости от преобладающих жалоб выделены маршруты наблюдения пациентов. Такой подход позволяет врачу первичного звена определить минимальный объем обследований, необходимость динамического наблюдения и показания для направления пациента к профильным специалистам.

По результатам обследования определяется дальнейшая тактика ведения пациента: продолжение динамического наблюдения, проведение дополнительного обследования, консультация профильных специалистов. Алгоритм позволяет систематизировать наблюдение пациентов с длительным течением ПКС и обеспечить своевременную маршрутизацию в зависимости от характера клинических проявлений. Алгоритм является предложением, основанным на результатах настоящего исследования и опубликованной литературе, и требует валидации в независимой выборке до широкого внедрения.

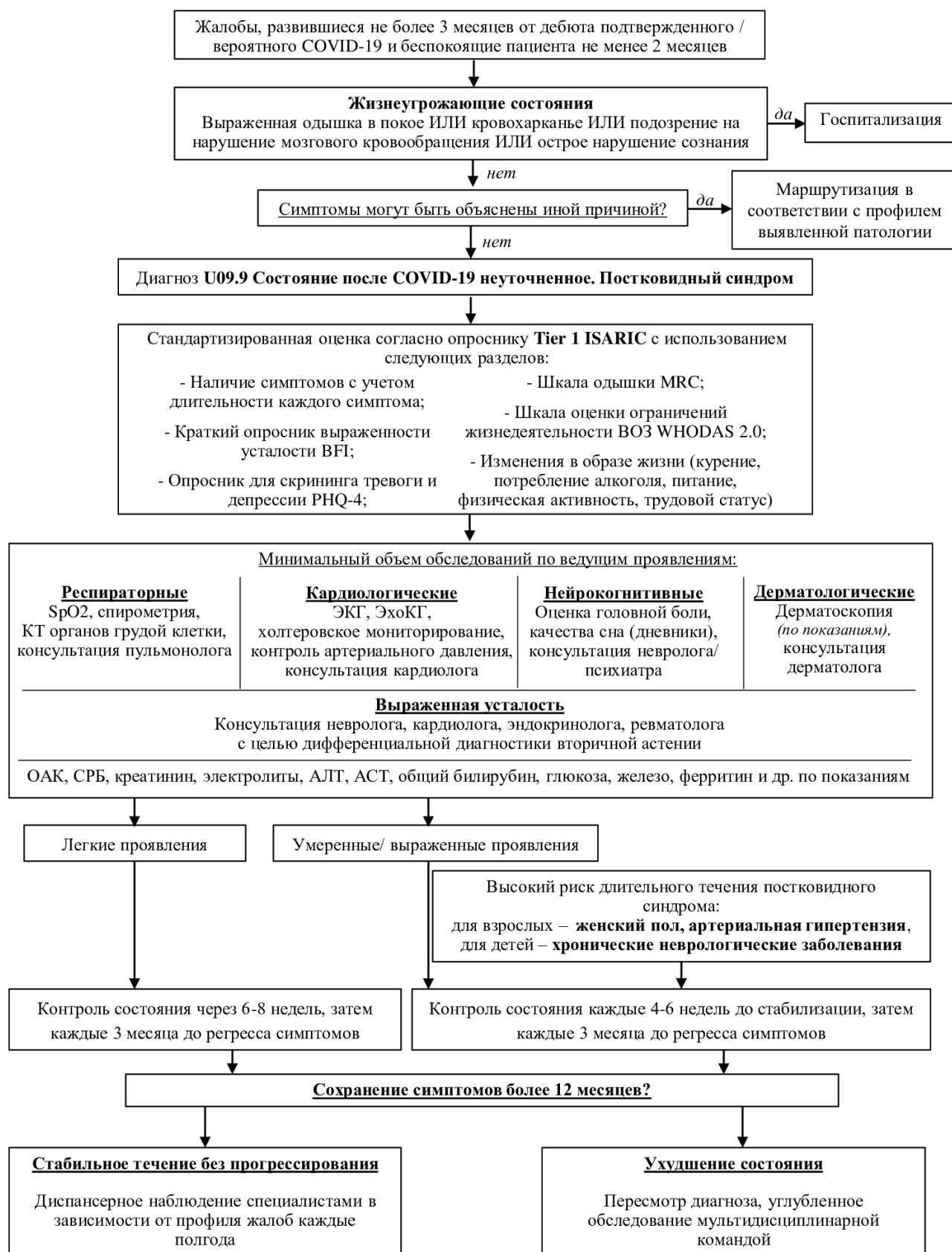


Рисунок 6 – Алгоритм длительного наблюдения пациентов с длительным течением постковидного синдрома, ранее госпитализированных с COVID-19

3.7. Клинические наблюдения пациентов с постковидным синдромом

Клинический пример 1

Ниже представлено клиническое наблюдение развития постковидного синдрома у пожилого пациента с отягощенным соматическим анамнезом (Ишемическая болезнь сердца: атеросклеротический кардиосклероз. Гипертоническая болезнь 2 стадии, 3 степени, риск 4. Атеросклероз коронарных артерий, аорты. Ревматоидный артрит. Рак мочевого пузыря, трансуретральная резекция в возрасте 80 лет), дважды перенесшего COVID-19.

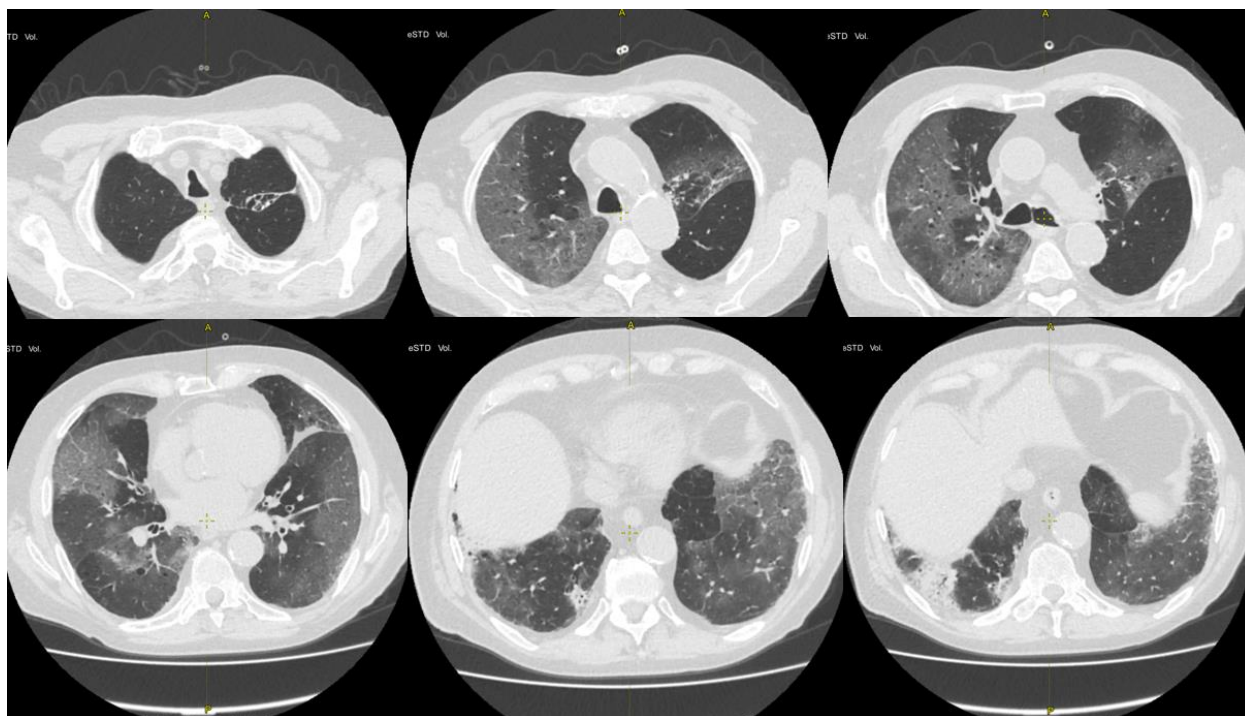
Пациент Ю.А., в возрасте 81 года, принимавший иммуносупрессивную терапию (преднизолон 5 мг/сут, метотрексат 2,5 мг/нед) более 20 лет по поводу ревматоидного артрита, экстренно госпитализирован в отделение для лечения пациентов с коронавирусной инфекцией №1 Университетской клинической больницы №4 с лабораторно подтвержденным COVID-19. При поступлении отмечались пиретическая лихорадка (39,0°C), приступообразный кашель, выраженная одышка с дальнейшим снижением сатурации на воздухе до 84%.

Заболевание протекало в тяжёлой форме с развитием двусторонней полисегментарной вирусной пневмонией с поражением обоих легких до 70% (Рисунок 7), цитокиновым штормом (ЛДГ 1062 Ед/л, IL-6 1400 пг/мл) и дыхательной недостаточностью II степени.

В ходе лечения проводилась целевая биологическая терапия, включавшая олокизумаб (блокатор IL-6) и тоцилизумаб (блокатор рецептора IL-6), терапия глюкокортикостероидами (метилпреднизолон, дексаметазон, неинвазивная вентиляция в режиме СРАР 10 мм рт.ст. и кислородотерапия со скоростью подачи 8 л/мин, а также ингаляции дорназы альфа и сурфактанта. Для предупреждения тромбоэмболических осложнений проводилась антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином. Пациент выписан с клинико-рентгенологической картиной пневмонии в стадии разрешения и рекомендациями кислородотерапии со

скоростью подачи 3 л/мин в течение 4 недель. Вакцинация против COVID-19 проведена вакциной «Спутник V» в 2 этапа через 6 месяцев после заболевания.

А



Б



В

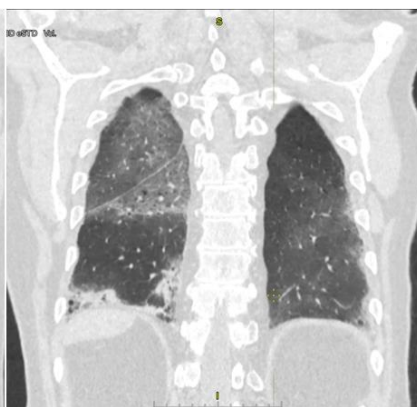


Рисунок 7 – Компьютерная томография органов грудной клетки. Аксиальная (А), коронарные (Б) и сагиттальная (В) проекции. КТ-признаки поражения легочной паренхимы: «матовое стекло» с участками консолидации и изменениями по типу «булыжной мостовой». Общий объем поражения обоих легких до 70%

Через 9 месяцев после выписки пациент вновь госпитализирован с COVID-19, диагностированным клинически, проявлявшимся сходными симптомами. Состояние расценено как тяжёлое: сатурация на воздухе составляла 89%,

диагностирована дыхательная недостаточность II степени. На КТ органов грудной клетки выявлена двусторонняя полисегментарная вирусная пневмония с поражением обоих легких до 80%, признаками фиброзных изменений в верхней доле левого легкого. Пациенту проводилась терапия дексаметазоном, антикоагулянтная терапия низкомолекулярным гепарином, кислородотерапии со скоростью подачи 5л/мин. На фоне лечения наблюдалась положительная динамика: пациент выписан в удовлетворительном состоянии с сатурацией на воздухе 96%.

В течение следующих 2 лет после выписки пациента беспокоили кашель и одышка при незначительной нагрузке. В 84 года состояние пациента ухудшилось: выросла одышка, усилился кашель, появилась слизисто-гнойная мокрота. При госпитализации лабораторно отмечено умеренное повышение воспалительных маркеров (СРБ 34,3 мг/л, СОЭ 55 мм/ч), в мокроте обнаружены споры грибов и псевдомицелий. На КТ органов грудной клетки обнаружены интерстициальные изменения легких с признаками фиброза и тракционными бронхоэктазами, бронхиолит (Рисунок 8). Пациенту выставлен диагноз: Интерстициальное заболевание легких, ассоциированное с перенесенным COVID-19. На фоне противовоспалительной терапии дексаметазоном, антибактериальной терапии вторичной инфекции (меропенем, ципрофлоксацин, моксифлоксацин), антикоагулянтной терапии низкомолекулярным гепарином наблюдалась положительная динамика, пациент выписан домой с улучшением.

Данный клинический случай демонстрирует течение постковидного синдрома с выраженным поражением лёгких у коморбидного пациента на длительной иммуносупрессивной терапии по поводу ревматоидного артрита без признаков фиброза легких в анамнезе. Пациент перенёс два эпизода COVID 19 в тяжелой форме, на фоне которых сформировалось интерстициальное поражение лёгких, ассоциированное с перенесённым COVID 19. Течение заболевания имело сходство с развитием идиопатического лёгочного фиброза, однако в данном случае изменения являлись вторичными к эпизодам COVID 19 и возникли в рамках постковидного синдрома. Это подчёркивает важность разграничения

идиопатического лёгочного фиброза и постковидного фиброза при ведении пациентов.

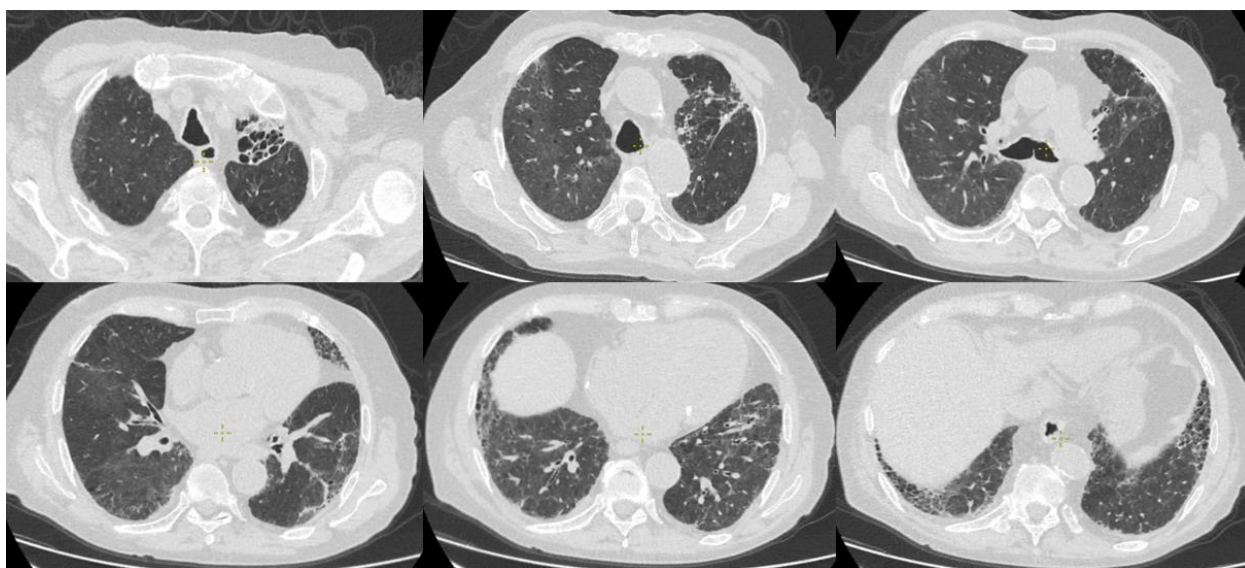


Рисунок 8 – Компьютерная томография органов грудной клетки. Аксиальная проекция. КТ-признаки поражения лёгочной паренхимы: участки матового стекла, интерстициальные изменения с признаками фиброза (тракционные бронхоэктазы)

Клинический пример 2

Ниже представлено клиническое наблюдение ребенка с постковидным синдромом, ранее перенесшего мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19.

Мальчик 7 лет 11 месяцев, без сопутствующих заболеваний в анамнезе, экстренно госпитализирован в хирургическое отделение ГБУЗ «Детская городская клиническая больница № 9 имени Г.Н. Сперанского» с жалобами на лихорадку до 39,5С, боль в животе, однократную рвоту, отсутствие самостоятельного стула в течение трех дней, кашель. После исключения острой хирургической патологии ребенок был переведен в инфекционное отделение.

В ходе госпитализации у ребенка наблюдалась трудно купирующаяся пиретическая лихорадка до 40,5С, появилась пятнисто-папулезная сыпь на ладонях,

предплечьях, в подмышечных областях, развились склерит, негнойный конъюнктивит, хейлит, пастозность век и конечностей. Лабораторно выявлены высокая воспалительная активность (нейтрофилы $8,51 \times 10^9/\text{л}$, СРБ 180,6 мг/л, фибриноген 6,85 мг/л, прокальцитонин 5,46 нг/мл), цитолиз (АЛТ 255 Ед/л, АСТ 164 Ед/л), гипоальбуминемия (24 г/л), коагулопатия (АЧТВ 42,4 сек) повышение концентрации IgG к SARS-CoV-2 до 291 Ед/мл. Инструментально выявлены миокардит, перикардит, плеврит, асцит.

За четыре недели до заболевания оба родителя ребенка перенесли вирусную пневмонию, ПЦР на SARS-CoV-2 у обоих родителей был отрицательным. В тот же период у ребенка отмечалось однодневное повышение температуры тела до фебрильных значений, боль в ногах.

На основании полученных данных ребенку был установлен диагноз мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19 с поражением сердца, легких, желудочно-кишечного тракта. Для дальнейшего лечения пациент переведен в ревматологическое отделение ГБУЗ «Морозовская ДГКБ ДЗМ», где проводилась комплексная терапия, включавшая пульс-терапию дексаметазоном, введение внутривенного иммуноглобулина, антибактериальную терапию меропенемом и антикоагулянтную терапию. На фоне проводимого лечения состояние ребенка значительно улучшилось: самочувствие нормализовалось, лихорадка купировалась, воспалительные изменения в крови угасли, выявленные инструментальные изменения разрешились.

Через семь месяцев после выписки было проведено анкетирование родителя ребенка по протоколу ISARIC с целью оценки долгосрочных последствий перенесенного заболевания. По оценке родителя, ребенок практически полностью восстановился. Однако при детальном опросе было выявлено, что на протяжении всего периода после выписки у мальчика наблюдались раздражительность и эмоциональная лабильность, ранее ему не свойственные. Родители не обращались за помощью для коррекции состояния, и данные проявления оставались без медицинского наблюдения.

Данный клинический случай демонстрирует, что у детей, перенесших тяжелое системное воспаление, вызванное COVID-19, общее самочувствие восстанавливается. Однако субъективно благоприятная оценка состояния со стороны родителей не исключает сохранения стойких нарушений, которые могут оставаться без внимания при отсутствии целенаправленного наблюдения. Это подтверждает необходимость динамического наблюдения детей с постковидным синдромом для своевременного выявления сохраняющихся симптомов и проведения необходимых реабилитационных мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия пандемии COVID-19 негативно повлияли на здоровье людей по всему миру [32, 137]. Помимо острого течения заболевания, которое привело к миллионам летальных исходов, у значительной части выживших взрослых и детей сохранялись стойкие клинические проявления после перенесенной инфекции [25, 26, 30, 87, 112, 131]. Анализ опубликованных данных свидетельствует о мультисистемном характере ПКС: у пациентов длительное время после COVID-19 наблюдаются усталость, респираторные, нейрокогнитивные, дерматологические, гастроинтестинальные нарушения, расстройства сна и другие изменения.

Высокая распространенность и многообразие проявлений привели к активному изучению последствий COVID-19 в научном сообществе. Первые попытки описать данное состояние исходили от самих пациентов, которые ввели термин «длительный COVID» (long COVID) для обозначения сохраняющихся после острого заболевания симптомов и снижения качества жизни [47]. Поскольку изначально единых официальных критериев не существовало, исследователи разрабатывали собственные определения, что приводило к высокой гетерогенности подходов к изучению состояния и, как следствие, к значительной разнородности результатов при оценке распространенности, клинических проявлений и факторов риска в разных возрастных группах [83].

Осенью 2021 года Всемирная организация здравоохранения представила официальное клиническое определение постковидного синдрома на основе результатов международного Дельфийского консенсуса [135]. Тем не менее, во многих опубликованных исследованиях сохранялся разнородный подход к изучению состояния. Согласно опубликованным исследованиям, распространенность ПКС колеблется от 6% до 85%, что отражает сложность сопоставления результатов и необходимость дальнейшей стандартизации методов исследований [56, 64].

Важно отметить, что большинство опубликованных исследований фокусировались на взрослых пациентах, что привело к значительным пробелам в

понимании течения ПКС у детей. До настоящего времени практически отсутствовали оригинальные работы, непосредственно сравнивающие долгосрочные проявления ПКС в разных возрастных группах, что ограничивало возможность выявления клинических особенностей течения ПКС у детей и взрослых, а также факторов, влияющих на риск его развития. Кроме этого, в большинстве опубликованных исследований выборки пациентов являлись разнородными и включали как амбулаторных, так и госпитализированных пациентов, а также случаи с вероятным, лабораторно неподтвержденным COVID-19 в анамнезе. Это усложняло интерпретацию имеющихся данных и затрудняет сопоставление результатов между исследованиями.

Существующие ограничения затрудняли понимание особенностей течения ПКС. Это послужило основанием для проведения данного исследования, целью которого стало оценить распространённость симптомов ПКС и факторов риска его развития у детей и взрослых. Для реализации цели было проведен ретроспективный анализ клинических данных, полученных в результате проспективных когортных исследований 1013 взрослых и 360 детей, ранее госпитализированных по поводу COVID-19 в крупные многопрофильные стационары города Москвы. Все пациенты данного исследования имели положительный результат ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2 в мазке со слизистой ротоглотки. Катамнестическое наблюдение пациентов проводилось в среднем через 6 и 12 месяцев после выписки с использованием адаптированных нами на русский язык стандартизированных опросников, разработанных ISARIC. При изучении течения ПКС анализировались отдельные симптомы пациентов, манифестации, или сочетания симптомов. Симптомы, рассматриваемые в исследовании, соответствовали официальным определениям ПКС у взрослых и детей, сформированным ВОЗ. Для минимизации влияния субъективных факторов при сборе информации у пациентов разного возраста и более корректного сравнения многочисленных проявлений ПКС отдельные симптомы были объединены в манифестации, или сочетания симптомов. Для выявления типичных паттернов

клинических проявлений ПКС манифестации были объединены в кластеры, или комбинации манифестаций.

Согласно полученным результатам, значительная часть пациентов, ранее перенесших COVID-19, столкнулась с долгосрочными последствиями инфекции. Через 6 месяцев после симптомы ПКС наблюдались почти у каждого второго взрослого (47%) и каждого пятого ребенка (20%). С течением времени проявления угасали, что особенно заметно в педиатрической популяции, в которой распространенность снизилась в 10 раз и составляла лишь 2%. Однако среди взрослых симптомы ПКС продолжали наблюдаться у каждого пятого (22%).

Среди наиболее распространенных симптомов ПКС через 6 месяцев после выписки у взрослых наблюдались усталость (23%), одышка (16%) и забывчивость (10%). При повторном опросе выявлено, что часть пациентов продолжала испытывать данные симптомы через 12 месяцев после выписки: усталость сохранялась у 11%, одышка — у 7%, забывчивость — у 4% взрослых пациентов, что подчеркивает долгосрочный характер проявлений ПКС у взрослых. В педиатрической популяции спустя 6 месяцев после выписки преобладали усталость (9%) и нарушение сна (5%). Через 12 месяцев большинство симптомов разрешилось, что отражает более благоприятное течение ПКС у детей по сравнению со взрослыми. Полученные данные согласуются с результатами исследования Глобального бремени болезней, в котором наиболее значимыми устойчивыми симптомными кластерами после COVID-19 являлись усталость, когнитивные и респираторные нарушения [64].

При анализе манифестаций ПКС, включающих сочетания симптомов, наблюдалась схожая динамика. Наиболее распространенными манифестациями ПКС у взрослых через 6 месяцев после выписки помимо усталости (23%), выделенной в отдельную манифестацию и описанной выше, отмечались респираторные (20%), нейрокогнитивные (20%) и дерматологические (12%) нарушения, при этом наиболее часто они наблюдались в возрастной группе 45–64 года. Через 12 месяцев после выписки манифестации постепенно угасали, однако около трети тех, кто ранее сообщал о респираторных и нейрокогнитивных

манифестациях, а также четверть тех, кто сообщал о дерматологических манифестациях, продолжали испытывать данные проявления. Наиболее широкий спектр манифестаций в группе 45–64 лет может быть связан с сочетанием сохраняющейся функциональной активности, высокой частоты сопутствующих заболеваний и большей выраженности жалоб после перенесенного COVID-19. У пациентов пожилого и старческого возраста проявления ПКС также сохранялись, однако их спектр был менее широким.

У детей наибольшее разнообразие клинических проявлений наблюдалось в возрасте 12-17 лет. Наиболее распространенными манифестациями через 6 месяцев, помимо усталости (9%) и нарушения сна (5%), являлись дерматологические проявления (4%), которые разрешились у подавляющего большинства детей к опросу через 12 месяцев. Отдельно следует выделить респираторные нарушения, которые через 6 месяцев после выписки встречались лишь у 2% детей. Однако, в отличие от других манифестаций, проявления со стороны дыхательной системы оказались более стойкими и через 12 месяцев сохранялись более чем у половины детей (57%), ранее сообщавших о подобных проявлениях. У детей младшего возраста симптомы чаще были единичными и в большинстве случаев регрессировали к 12 месяцам.

При анализе кластеров проявлений ПКС выявлено, что четверть всех взрослых имела комбинацию из манифестаций через 6 месяцев после выписки. Чаще остальных встречалась комбинация из усталости и респираторных проявлений, выявленная у 33% взрослых пациентов с мультисистемными проявлениями через 6 месяцев. Через 12 месяцев данная комбинация оставалась наиболее частой и наблюдалась у 20% пациентов с сохранявшимися кластерами проявлений. В отличие от взрослых, у детей значительно реже наблюдались мультисистемные проявления: через 6 месяцев после выписки мультисистемные проявления выявлены лишь у 5% пациентов. Через 12 месяцев после выписки комбинации из манифестаций у детей не встречались вовсе. Выявленные отличия в течении ПКС у взрослых и детей подчеркивают необходимость

дифференцированного подхода к оценке симптомов у пациентов разных возрастных групп и формированию программ медицинской помощи.

Полученные результаты соотносятся с данными международных исследований. Согласно систематическому обзору 194 исследований, включивших 735006 пациентов, большинство из которых являлись взрослыми, распространенность ПКС через 4 месяца после COVID-19 составила 52,6%. При этом усталость являлась наиболее частым проявлением как среди ранее госпитализированных пациентов (28,4%), так и среди тех, кто перенес COVID-19 в амбулаторных условиях (34,8%) [131]. По результатам систематического обзора 40 исследований, включивших 12424 ребенка, распространенность ПКС через 6-12 месяцев в педиатрической популяции составила 20,64%. Наиболее частыми проявлениями ПКС у детей являлись неврологические (17,76%), психоэмоциональные (14,51%) и респираторные нарушения (13,65%) [112].

Как было отмечено ранее, данные прямых сравнительных исследований ПКС у взрослых и детей остаются ограниченными. Большинство доступных работ выполнено на небольших выборках пациентов. В рамках итальянского исследования с использованием стандартизированного опросника ISARIC была проведена оценка проявлений ПКС у 286 детей и 221 взрослого [106]. Через 1–3 месяца после COVID-19 признаки ПКС выявлялись более чем у половины взрослых (67%) и у каждого третьего ребенка (32%). У взрослых отмечалась более высокая выраженность симптомов, чаще наблюдались сочетания различных проявлений, включая мышечные и суставные боли, усталость, нарушения обоняния и вкуса, а также респираторные нарушения. В то же время у детей отмечалась более благоприятная динамика: у большинства пациентов симптомы регрессировали в течение 6–9 месяцев [106]. Важно отметить, что, в отличие от нашего исследования, в данной работе описаны пациенты, большинство из которых перенесли COVID-19 амбулаторно. Кроме того, часть пациентов не имела лабораторного подтверждения COVID-19 в анамнезе, что может объяснять более высокую распространенность ПКС в сравнении с нашими результатами.

Японское исследование долгосрочных последствий COVID-19 проводилось среди детей, ранее госпитализированных по поводу лабораторно подтвержденного COVID-19, а также их родителей, в случае одновременного течения заболевания с их детьми. По результатам исследования, среди 92 детей и 64 их родителей через 6 месяцев после перенесенного COVID-19 последствия инфекции наблюдались у 23% и 41% пациентов, соответственно [73]. Полученные результаты согласуются с результатами нашего исследования, взрослые чаще страдали от негативных последствий, при этом симптомы, которые сообщали пациенты, были схожи. Наиболее часто взрослых беспокоили усталость (31%), нарушения сна (13%), проблемы с концентрацией (8%), кашель (8%). Дети также испытывали подобные проявления, однако распространенность в педиатрической популяции была существенно ниже: 8%, 5%, 5%, 12%, соответственно. При этом усталость чаще отмечалась у подростков и взрослых, по сравнению с детьми младшего возраста. Существенное снижение качества жизни было ассоциировано, главным образом, с нарушениями сна [73]. Однако следует подчеркнуть особенности исследования. В данной работе для определения «длительного ковида» применялись более широкие критерии, сформированные Национальным институтом здравоохранения и совершенствования медицинской помощи Великобритании (*UK National Institute for Health and Care Excellence; NICE*) [99]. Кроме этого, исследуемая когорта представляла японскую популяцию, что важно учитывать при переносе выводов на другие популяции.

Регрессионный анализ факторов, ассоциированных с развитием долгосрочных проявлений ПКС, выявил существенные различия между взрослыми и детьми. У взрослых пациентов женский пол в два раза повышал риск ПКС через 6 и 12 месяцев, наличие артериальной гипертензии ассоциировалось с сохранением симптомов через 12 месяцев. Согласно полученным результатам, тяжелое течение COVID-19 в анамнезе, сопутствующие заболевания сердца, хронические респираторные заболевания, бронхиальная астма, хроническая болезнь почек, хронические неврологические заболевания, злокачественные новообразования не являлись значимыми факторами риска развития ПКС у взрослых. Полученные

результаты находят подтверждение в других исследований. По данным систематического обзора Vasiliki Tsampasian и др., женский пол и сопутствующие заболевания также являлись фактором риска ПКС. Также в качестве факторов, ассоциированных с ПКС, авторы выделили возраст, высокий ИМТ, курение, наличие сопутствующих заболеваний и госпитализацию в ОРИТ по поводу COVID-19 в анамнезе, что не нашло подтверждения в нашем исследовании [119].

У детей наличие ранее диагностированных неврологических заболеваний являлось фактором, ассоциированным с развитием ПКС через 6 месяцев после выписки. Несмотря на то, что в данном исследовании ПКС встречался чаще у подростков, возраст не являлся статистически значимым фактором риска. Пол, болезни сердца и желудочно-кишечного тракта также не имели существенного влияния на развитие ПКС у детей. Ассоциация хронических неврологических заболеваний с развитием ПКС у детей может быть обусловлена изначальным снижением функциональных резервов центральной нервной системы, что может способствовать более длительному восстановлению после перенесенной инфекции. Однако данная ассоциация требует дальнейшего изучения, поскольку существующие данные позволяют говорить преимущественно о связи, но не о доказанном причинном механизме.

Следует также учитывать, что спектр и выраженность долгосрочных проявлений ПКС могут зависеть от варианта SARS-CoV-2. По результатам другого нашего исследования более 1000 детей, госпитализированных по поводу COVID-19 в разное время – период циркуляции штамма «Ухань» и штамма «Омикрон» – ПКС встречался чаще и проявлялся более выраженными симптомами у пациентов, инфицированных штаммом «Ухань», тогда как последствия, вызванные штаммом «Омикрон», по частоте и выраженности не отличались от таковых при обычных сезонных вирусных инфекциях, что подчеркивает роль варианта вируса в формировании долгосрочных последствий COVID-19 [65].

Проведение данного исследования позволило расширить представления о долгосрочных последствиях COVID-19, особенно в педиатрической популяции, и обеспечить прямое сравнение особенностей ПКС у пациентов разных возрастных

групп. Использование официального определения ПКС, сформированного ВОЗ, и единой стандартизированной методологии для всех участников, а также включение только пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19, госпитализированных в стационар, позволило получить более сопоставимые данные, чем в большинстве опубликованных работ, обладавших высокой гетерогенностью в подходах к исследованию и включавших разнородные выборки амбулаторных и госпитализированных пациентов, а также случаи с неподтвержденным COVID-19. Значимость исследования возросла благодаря детальной возрастной периодизации как для детей, так и для взрослых, что дало возможность оценить возможные возрастные особенности проявлений ПКС. Такой подход обеспечил системный и целостный анализ распространенности и клинических проявлений ПКС, создав основу для формирования обоснованных рекомендаций по наблюдению пациентов разного возраста в клинической практике. Выявленные факторы риска позволят прогнозировать течение ПКС и разрабатывать персонализированные стратегии ведения пациентов. На основании полученных данных и опубликованной литературы был предложен алгоритм длительного наблюдения пациентов с ПКС, направленный на стандартизацию оценки жалоб, определение минимального объема обследований и маршрутизацию пациентов с учетом ведущих клинических проявлений и факторов риска длительного течения. Дальнейшая валидация алгоритма на независимых и более широких выборках может стать перспективным направлением продолжения настоящего исследования и позволит оценить возможность его внедрения в клиническую практику.

ВЫВОДЫ

1. Постковидный синдром широко распространён среди пациентов разного возраста: через 6 месяцев после выписки из стационара симптомы постковидного синдрома сохраняются у 47% взрослых и у 20% детей. Через 12 месяцев распространённость постковидного синдрома снижается, особенно выражено в детской популяции (до 2%), однако у значительной части взрослых (22%) проявления сохраняются в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19.

2. Наиболее распространенными симптомами постковидного синдрома у взрослых через 6 месяцев являются усталость (23%), одышка (16%) и забывчивость (10%), которые у значительной части пациентов сохраняются и через 12 месяцев (11%, 7% и 4% соответственно). У детей преобладают усталость (9%) и нарушения сна (5%), при этом через год после COVID-19 большинство симптомов разрешается.

3. Наиболее распространёнными сочетаниями симптомов (манифестациями) постковидного синдрома у взрослых через 6 месяцев являются респираторные (20%), нейрокогнитивные (20%) и дерматологические (12%) нарушения. Через 12 месяцев часть пациентов продолжает испытывать эти проявления (8%, 6% и 3% соответственно). Разнообразие манифестаций постковидного синдрома регистрируется во всех возрастных группах взрослых, однако наиболее широкий их спектр отмечается в группе 45–64 лет. У детей через 6 месяцев наиболее часто встречаются нарушения сна (5%) и дерматологические проявления (4%), которые к 12 месяцам исчезают у большинства пациентов. Наиболее разнообразная структура манифестаций наблюдается у подростков 12–17 лет, у детей младше 12 лет проявления менее разнообразны.

4. Комбинации манифестаций отмечаются у 26% взрослых через 6 месяцев после выписки; у части пациентов (9%) эти комбинации сохраняются и через 12 месяцев. Наиболее частая комбинация у взрослых — усталость и респираторные. У детей мультисистемные проявления встречаются значительно

реже: через 6 месяцев они наблюдаются у 5% пациентов, при этом комбинации манифестаций у детей разнообразны, не удаётся выделить типичные паттерны. Через 12 месяцев у детей мультисистемные проявления, как правило, угасают, но могут оставаться единичные симптомы вне комбинаций.

5. Женский пол является фактором риска постковидного синдрома у взрослых, сохраняющегося через 6 и 12 месяцев после COVID-19, повышая вероятность постковидного синдрома приблизительно в два раза. Артериальная гипертензия у взрослых ассоциирована с сохранением ПКС через 12 месяцев. Дети с хроническими неврологическими заболеваниями имеют более высокий риск постковидного синдрома через 6 месяцев после COVID-19.

6. На основании полученных данных о наиболее распространённых проявлениях постковидного синдрома и факторах риска его развития и сохранения был предложен алгоритм длительного наблюдения пациентов с постковидным синдромом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Врачам первичного звена рекомендуется проводить динамическое наблюдение пациентов, ранее госпитализированных по поводу COVID-19, с оценкой состояния не реже одного раза в 6 месяцев до нормализации самочувствия. Оценка должна включать активное выявление жалоб, характерных для постковидного синдрома: усталости, одышки, кашля, снижения толерантности к физической нагрузке, нейрокогнитивных нарушений, нарушений сна, сердечно-сосудистых и дерматологических проявлений. При наличии симптомов, соответствующих постковидному синдрому, после клинической оценки и исключения альтернативных причин состояние пациента может быть кодировано по МКБ-10 как U09.9 — «Состояние после COVID-19 неуточнённое».

2. Среди взрослых пациентов, перенёсших COVID-19, особое внимание рекомендуется уделять женщинам и пациентам с артериальной гипертензией как группам повышенного риска развития и сохранения постковидного синдрома. У пациентов в возрасте 45–64 лет целесообразна более тщательная оценка клинических проявлений в связи с наиболее широким спектром манифестаций постковидного синдрома в данной возрастной группе.

3. Ведение пациентов с постковидным синдромом рекомендуется проводить в соответствии с предложенным алгоритмом длительного наблюдения, включающим определение ведущей манифестации и выполнения минимального объёма обследований для определения дальнейшей тактики. При стойких, выраженных или мультисистемных проявлениях показано направление к профильным специалистам в зависимости от характера клинических проявлений.

4. У пациентов, перенёсших COVID-19, сохраняющаяся выраженная усталость спустя 6 и 12 месяцев после выписки может быть проявлением отдельных поствирусных осложнений, которые нередко протекают малосимптомно. При длительном сохранении усталости после COVID-19 целесообразно рассмотреть исключение данных состояний в рамках дифференциального диагноза.

5. У детей, перенесших COVID-19, особенно в возрастной группе 12–17 лет, необходимо оценивать наличие таких симптомов, как усталость, нарушения сна, снижение физической активности, нарушения концентрации внимания, одышка и кашель. Дети с хроническими неврологическими заболеваниями требуют планового наблюдения не реже одного раза в 6 месяцев до исчезновения симптомов. При сохранении жалоб показана маршрутизация к педиатру, неврологу, пульмонологу или специалисту по медицинской реабилитации в зависимости от ведущих проявлений.

6. Медицинским организациям рекомендуется внедрение междисциплинарных программ постковидной реабилитации, учитывающих как физические, так и психоэмоциональные аспекты восстановления. Рекомендовано вовлечение врачей профильных специальностей, а также специалистов по лечебной физкультуре, диетологов и психологов. Необходимость таких программ подтверждается данными настоящего исследования и результатами международных наблюдений за пациентами с постковидным синдромом.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АПФ2 — ангиотензинпревращающий фермент 2

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ДИ — доверительный интервал

ЕМИАС — Единая медицинская информационно-аналитическая система

ИВЛ — искусственная вентиляция лёгких

КТ — компьютерная томография

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКИ — межквартильный интервал

НИВЛ — неинвазивная вентиляция лёгких

ОРИТ — отделение реанимации и интенсивной терапии

ОШ — отношение шансов

ПКС — постковидный синдром

ПЦР — полимеразная цепная реакция

РНК — рибонуклеиновая кислота

CD14^{low}CD16^{high} – monocytes expressing low levels of cluster of differentiation 14 and high levels of cluster of differentiation 16, моноциты с низкой экспрессией кластерного дифференцировочного антигена 14 и высокой экспрессией кластерного дифференцировочного антигена 16

CD4+ – cluster of differentiation 4 positive, Т-хелперы, экспрессирующие кластерный дифференцировочный антиген 4

CRF — Case Report Form, Индивидуальная регистрационная карта пациента

COVID-19 — Coronavirus disease 2019, Коронавирусная болезнь 2019 года

IGF-1 – insulin-like growth factor 1, инсулиноподобный фактор роста 1

ISARIC — International Severe Acute Respiratory and Emerging Infection Consortium, Международный консорциум по тяжелым острым респираторным и новым инфекциям

IL-1 β – Interleukin-1 β , интерлейкин-1 β

IL-4 — Interleukin-4, интерлейкин-4

IL-6 — Interleukin-6, интерлейкин-6

REDCap — Research Electronic Data Capture, электронная платформа для сбора и управления данными исследования

SARS-CoV-2 – Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, коронавирус, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом 2

Th2 — T-helper type 2, Т-хелперы 2-го типа

TGF- β – Transforming Growth Factor- β , трансформирующий фактор роста- β

TNF- α – Tumor Necrosis Factor- α , фактор некроза опухоли- α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева, Г. Б. COVID-19 ассоциированная пневмония: оценка отдаленных респираторных последствий : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.29 / Абдуллаева Гульнора Бурхановна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 140 с.
2. Белых, Н. А. Постковидный синдром у детей: особенности патофизиологии, диагностики и терапии / Н. А. Белых, О. А. Соловьева, Н. А. Аникеева // Профилактическая медицина. – 2024. – Т. 27, № 7. – С. 94–100.
3. Антонова, Е. А. Импульсная осциллометрия — новый метод функциональной диагностики бронхиальной астмы у детей младшего возраста / Е. А. Антонова, Л. А. Желенина, Л. М. Ладинская // Пульмонология. – 2003. – № 6. – С. 42–45.
4. Асфандиярова, Н. С. Постковидный синдром / Н. С. Асфандиярова // Клиническая медицина. – 2021. – Т. 99, № 7–8. – С. 429–435.
5. Возможности импульсной осциллометрии в диагностике функциональных нарушений бронхолегочной системы после перенесенного COVID-19 / О. И. Савушкина, П. А. Астанин, Г. В. Неклюдова [и др.] // Терапевтический архив. – 2023. – Т. 95, № 11. – С. 924–929.
6. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» : Версия 18 (26.10.2023) : [Электронный ресурс] / Министерство здравоохранения Российской Федерации. – Текст : электронный. – URL: https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (дата обращения: 15.03.2024).
7. Долгополов, И. С. Коронавирусная инфекция COVID-19 у детей: обзор литературы / И. С. Долгополов, М. Ю. Рыков // Российский педиатрический журнал. – 2022. – Т. 3, № 1. – С. 32–39.
8. Заплатников, А. Л. COVID-19 и дети / А. Л. Заплатников, В. И. Свинцицкая // Русский медицинский журнал. – 2020. – № 6. – С. 20–22.

9. Иванова, О. Н. Постковидный синдром у детей / О. Н. Иванова // Международный научно-исследовательский журнал. – 2021. – № 9 (111). – Ч. 2. – С. 35–39.
10. Йокота, Ш. Новая коронавирусная болезнь (COVID-19) и «цитокиновый шторм». Перспективы эффективного лечения с точки зрения патофизиологии воспалительного процесса / Ш. Йокота, Е. Куройва, К. Нишиока // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. – 2020. – Т. 9, № 4. – С. 13–25.
11. Комплексная оценка состояния дыхательной, сердечно-сосудистой системы и психоэмоциональных нарушений у взрослых пациентов, перенесших COVID-19 / Х. С. Дельмаева, Н. В. Мухина, И. С. Комарова [и др.] // Пульмонология. – 2025. – Т. 35, № 1. – С. 49–60.
12. Механизмы аутоиммунной патологии постковидного синдрома / Е. А. Орлова, И. Г. Кондратов, О. Б. Огарков, Л. И. Колесникова // Acta Biomedica Scientifica. – 2022. – Т. 7, № 5-1. – С. 62–76.
13. Неврологические проявления постковидного синдрома / П. Р. Камчатнов, Р. А. Черемин, Л. А. Скипетрова, А. В. Чугунов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, № 3. – С. 7–15.
14. Немчанинова, О. Б. Дерматологические проявления, ассоциированные с новой коронавирусной инфекцией в остром и постостром периоде COVID-19 / О. Б. Немчанинова, Е. П. Симонова // Journal of Siberian Medical Sciences. – 2023. – Т. 7, № 1. – С. 7–17.
15. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): клинико-эпидемиологические аспекты / В. В. Никифоров, Т. Г. Суранова, Т. Я. Чернобровкина [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2020. – Т. 10, № 2. – С. 87–93.
16. Оценка отдалённых клинико-функциональных изменений у пациентов, перенесших тяжёлое COVID-19-ассоциированное поражение лёгких / Г. Б. Абдуллаева, С. Н. Авдеев, Е. В. Фоминых [и др.] // Пульмонология. – 2023. – Т. 33, № 4. – С. 461–471.
17. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом / Л. А. Камышникова, Д. С. Писанкина, А. Н. Паюдис [и др.] // Уральский медицинский журнал. – 2023. – Т. 22, № 1. – С. 104–110.

18. Постковидный синдром в практике терапевта / В. В. Скворцов, А. В. Тумаренко, Е. М. Скворцова, Д. А. Штонда // Врач. – 2022. – Т. 33, № 4. – С. 19–28.
19. Постковидный синдром и хроническая сердечная недостаточность: актуальные вопросы / Д. Ю. Гамаюнов, А. Н. Калягин, Г. М. Синькова [и др.] // Доктор.Ру. – 2022. – Т. 21, № 6. – С. 13–18.
20. Постковидный синдром у детей в структуре COVID-19 / И. Н. Захарова, И. М. Османов, Т. М. Творогова [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2022. – № 1. – С. 8–14.
21. Постковидный синдром у детей: результаты ретроспективного мультицентрового одномоментного исследования / С. А. Царькова, О. В. Зайцева, Э. Э. Локшина [и др.] // Педиатрия. Consilium Medicum. – 2024. – № 1. – С. 55–63.
22. «Постковидный синдром»: в центре внимания скелетно-мышечная боль / А. Е. Каратеев, В. Н. Амирджанова, Е. Л. Насонов [и др.] // Научно-практическая ревматология. – 2021. – Т. 59, № 3. – С. 255–262.
23. «Постковидный» синдром: морфо-функциональные изменения и нарушения ритма сердца / М. В. Чистякова, Д. Н. Зайцев, А. В. Говорин [и др.] // Российский кардиологический журнал. – 2021. – Т. 26, № 7. – С. 4485.
24. Прогнозирование нарушения вентиляции по рестриктивному типу после перенесенного COVID-19 / О. И. Савушкина, Е. С. Муравьева, С. Н. Авдеев [и др.] // Медицинский совет. – 2024. – Т. 18, № 20. – С. 124–131.
25. Распространённость и характеристика постковидного синдрома у ранее госпитализированных взрослых: проспективное когортное исследование / М. А. Румянцев, П. А. Бобкова, Е. И. Спиридонова [и др.] // XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и молодых учёных : сборник тезисов / ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. – Москва : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2022. – С. 63.
26. Распространённость и характеристика постковидного синдрома у ранее госпитализированных детей: проспективное когортное исследование / П. А. Бобкова, Е. И. Спиридонова, Э. И. Абдеева [и др.] // XVII Международная (XXVI Всероссийская) Пироговская научная медицинская конференция студентов и

молодых учёных : сборник тезисов / ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России. – Москва : РНИМУ им. Н. И. Пирогова, 2022. – С. 119–120.

27. Рыжих, А. А. Комплексная оценка клинического состояния пациентов в период восстановления после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.18 / Рыжих Алина Александровна ; ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2024. – 147 с.

28. Савушкина, О. И. Функциональное состояние дыхательной системы после перенесенного COVID-19-ассоциированного поражения легких : дис. ... д-ра мед. наук : 3.1.29 / Савушкина Ольга Игоревна ; ФГБОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации. – Москва, 2025. – 204 с.

29. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2024622287 Российская Федерация. Датасет «StopCOVID» по задаче изучение постковидного синдрома у пациентов, ранее госпитализированных по поводу новой коронавирусной инфекции в Университетские клинические больницы № 1,2,3,4 ФГАОУ ВО Первого Московского Государственного Медицинского Университета им. И.М. Сеченова – база данных: № 2024621936 : заявл. 15.05.2024 : опубл. 24.05.2024 / Мунблит Д. Б., Авдеев С. Н., Листовская Е. М., Галяутдинова А. Н., Трефилова А. А., Беляев В. Е., Тимашев П. С., Капустина В. А., Бутнару Д. В., Бобкова П. А., Яковлева Е. И. [и др.] // Федеральная служба по интеллектуальной собственности. – Бюллетень № 6.

30. Спиридонова, Е. И. Долгосрочные последствия COVID-19 через 6-8 месяцев после выписки из стационара / Е. И. Спиридонова, П. А. Бобкова, А. Н. Гамирова // VIII Международный молодежный научный медицинский форум «Белые цветы», посвященный 120-летию студенческого научного общества имени Ирины Андреевны Студенцовой : сборник тезисов по итогам конференции / ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России ; под общей редакцией Д. И. Абдулганиевой. – Казань : ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, 2021. – С. 270.

31. Степени тяжести постковидного синдрома: систематический обзор / А. А. Карасева, А. Д. Худякова, Е. В. Гарбузова [и др.] // Архивъ внутренней медицины. – 2023. – Т. 13, № 6. – С. 422–435.
32. Факторы риска тяжелого течения и летального исхода COVID-19 / С. Г. Щербак, Т. А. Камилова, А. С. Голота, Д. А. Вологжанин // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2022. – Т. 4, № 1. – С. 14–36.
33. Функциональные показатели системы дыхания и качество жизни пациентов, перенесших COVID-19 / О. И. Савушкина, М. М. Малашенко, М. И. Чушкин [и др.] // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. – 2023. – Вып. 90. – С. 8–18.
34. Чернявская, А. С. Особенности постковидного синдрома у детей и стандартизация критериев его оценки : дис. ... канд. мед. наук : 3.1.21 , 3.2.7 / Чернявская Анастасия Сергеевна ; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). – Москва, 2024. – 240 с.
35. Чикина, С. Ю. Постковидный синдром: клиническая картина и терапевтические подходы / С. Ю. Чикина // Медицинский совет. – 2023. – № 4. – С. 64–69.
36. Шилов, С. Н. Постковидный синдром: поражения системы пищеварения и возможности профилактики / С. Н. Шилов. — Текст : непосредственный // Наука и социум : материалы научно-практических конференций АНО ДПО «СИПППИСР». – Новосибирск : АНО ДПО «СИПППИСР», 2022. – С. 157–160.
37. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain [et al.] // The Lancet Psychiatry. – 2021. – Vol. 8, № 5. – P. 416–427.
38. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.] // The Lancet Infectious Diseases. – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. e102–e107.
39. A review of post COVID syndrome pathophysiology, clinical presentation and management in children and young people / R. Johnston, S. Sonnappa, A. L. Goddings [et al.] // Paediatric Respiratory Reviews. – 2025. – Vol. 53. – P. 14–22.
40. A systematic review and meta-analysis of long COVID symptoms / A. Natarajan, A. Shetty, G. Delanerolle [et al.] // Systematic Reviews. – 2023. – Vol. 12, № 1. – P. 88.

41. Age- and gender-based comorbidity categories in general practitioner and pulmonology patients with COPD / S.-J. Kim-Dorner, T. Schmidt, A. Kuhlmann [et al.] // *npj Primary Care Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 32, № 1. – P. 17.
42. Ageusia and anosmia, a common sign of COVID-19? A case series from four countries / J. Vargas-Gandica, D. Winter, R. Schnippe [et al.] // *Journal of NeuroVirology*. – 2020. – Vol. 26, № 5. – P. 785–789.
43. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection / J. H. Becker, J. J. Lin, M. Doernberg [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2021. – Vol. 4, № 10. – P. e2130645.
44. Association of SARS-CoV-2 Seropositivity With Myalgic Encephalomyelitis and/or Chronic Fatigue Syndrome Among Children and Adolescents in Germany / A. L. Sorg, S. Becht, M. Jank [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2022. – Vol. 5, № 9. – P. e2233454.
45. Asthma and risk of infection, hospitalization, ICU admission and mortality from COVID-19: Systematic review and meta-analysis / A. P. Sunjaya, S. M. Allida, G. L. Di Tanna, C. Jenkins // *Journal of Asthma*. – 2022. – Vol. 59, № 5. – P. 866–879.
46. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience / K. Shouman, G. Vanichkachorn, W. P. Cheshire [et al.] // *Clinical Autonomic Research*. – 2021. – Vol. 31, № 3. – P. 385–394.
47. Callard, F. How and why patients made Long Covid / F. Callard, E. Perego // *Social Science & Medicine*. – 2021. – Vol. 268. – P. 113426.
48. Cardiac complications in patients with COVID-19: a systematic review / E. Brogi, F. Marino, P. Bertini [et al.] // *Journal of Anesthesia, Analgesia and Critical Care*. – 2022. – Vol. 2, № 1. – P. 18.
49. Cayón Figueroa, B. A. Dermatological complications due to post-COVID-19 syndrome: A systematic review / B. A. Cayón Figueroa, W. Mendoza Rojas, D. Tiburcio Jiménez // *Medicine International*. – 2024. – Vol. 5, № 1. – P. 9.
50. Characterising long COVID: a living systematic review / M. Michelen, L. Manoharan, N. Elkheir [et al.] // *BMJ Global Health*. – 2021. – Vol. 6, № 9. – P. e005427.

51. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 38. – P. 101019.
52. Chilblains is a common cutaneous finding during the COVID-19 pandemic: A retrospective nationwide study from France / A. de Masson, J. D. Bouaziz, L. Sulimovic [et al.] // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2020. – Vol. 83, № 2. – P. 667–670.
53. Chronic Fatigue Syndrome and Myalgic Encephalomyelitis: Toward An Empirical Case Definition / L. A. Jason, B. Kot, M. Sunnquist [et al.] // *Health Psychology and Behavioral Medicine*. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 82–93.
54. Clinical phenotypes and quality of life to define post-COVID-19 syndrome: a cluster analysis of the multinational, prospective ORCHESTRA cohort / E. Gentilotti, A. Górski, A. Tami [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2023. – Vol. 62. – P. 102107.
55. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19 / M. Levi, J. Thachil, T. Iba, J. H. Levy // *The Lancet Haematology*. – 2020. – Vol. 7, № 6. – P. e438–e440.
56. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long COVID prospective e-cohort / V. T. Tran, R. Porcher, I. Pane, P. Ravaud // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 1812.
57. COVID-19 и интерстициальные заболевания легких / Н. В. Трущенко, Ю. А. Левина, А. А. Гордеева [и др.] // *Пульмонология*. – 2024. – Т. 35, № 1. – С. 7–15.
58. COVID-19 after 2 Years from Hospital Discharge: A Pulmonary Function and Chest Computed Tomography Follow-Up Study / S. Mennella, C. Alicino, M. Anselmo [et al.] // *Respiration*. – 2024. – Vol. 103, № 1. – P. 22–31.
59. COVID-19 and New-Onset Psychosis: A Comprehensive Review / L. Moccia, G. D. Kotzalidis, G. Bartolucci [et al.] // *Journal of Personalized Medicine*. – 2023. – Vol. 13, № 1. – P. 104.
60. COVID-19 in health care workers – A systematic review and meta-analysis / A. K. Sahu, V. T. Amrithanand, R. Mathew [et al.] // *The American Journal of Emergency Medicine*. – 2020. – Vol. 38, № 9. – P. 1727–1731.

61. COVID-19: a complex multisystem disorder / C. M. Roberts, M. Levi, M. McKee [et al.] // *British Journal of Anaesthesia*. – 2020. – Vol. 125, № 3. – P. 238–242.
62. Definition of Post-COVID-19 Condition Among Published Research Studies / U. Chaichana, K. K. C. Man, A. Chen [et al.] // *JAMA Network Open*. – 2023. – Vol. 6, № 4. – P. e235856.
63. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling / J. Klein, J. Wood, J. R. Jaycox [et al.] // *Nature*. – 2023. – Vol. 623, № 7985. – P. 139–148.
64. Estimated Global Proportions of Individuals With Persistent Fatigue, Cognitive, and Respiratory Symptom Clusters Following Symptomatic COVID-19 in 2020 and 2021 / S. Wulf Hanson, C. Abbafati, J. G. Aerts, Z. Al-Aly, C. Ashbaugh, T. Ballouz, O. Blyuss, P. Bobkova, G. Bonsel, S. Borzakova, D. Buonsenso, D. Butnaru, A. Carter, H. Chu, C. De Rose, M. M. Diab, E. Ekbom, M. El Tantawi, V. Fomin, R. Frithiof, A. Gamirova, P. V. Glybochko, J. A. Haagsma, S. Haghjooy Javanmard, E. B. Hamilton, G. Harris, M. H. Heijenbrok-Kal, R. Helbok, M. E. Hellemons, D. Hillus, S. M. Huijts, M. Hultström, W. Jassat, F. Kurth, I.-M. Larsson, M. Lipcsey, C. Liu, C. D. Loflin, A. Malinovschi, W. Mao, L. Mazankova, D. McCulloch, D. Menges, N. Mohammadifard, D. Munblit, N. A. Nekliudov, O. Ogbuoji, I. M. Osmanov, J. L. Peñalvo, M. S. Petersen, M. A. Puhan, M. Rahman, V. Rass, N. Reinig, G. M. Ribbers, A. Ricchiuto, S. Rubertsson, E. Samitova, N. Sarrafzadegan, A. Shikhaleva, K. E. Simpson, D. Sinatti, J. B. Soriano, E. Spiridonova [et al.] // *JAMA*. – 2022. – Vol. 328, № 16. – P. 1604–1615.
65. Event rates and incidence of post-COVID-19 condition in hospitalised SARS-CoV-2 positive children and young people and controls across different pandemic waves: exposure-stratified prospective cohort study in Moscow (StopCOVID) / E. Pazukhina, M. Rumyantsev, D. Baimukhambetova, E. Bondarenko, N. Markina, Y. El-Taravi, P. Petrova, A. Ezhova, M. Andreeva, E. Iakovleva [et al.] // *BMC Medicine*. – 2024. – Vol. 22, № 1. – P. 48.
66. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host–Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms / A. M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, H. Syeda // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 995–998.

67. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L. M. W. Lui [et al.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2022. – Vol. 101. – P. 93–135.
68. Famadico, N. J. F. A Covid-19 Epidemiological Analysis and Forecasting Dashboard for Hospitals Using Time-Series Analysis and Deep Learning / N. J. F. Famadico, G. A. Solano, J. C. Caoili // *Proceedings of the 2024 IEEE 3rd International Conference on Computing and Machine Intelligence*. – Mt Pleasant, MI, USA, 2024. – P. 1–5.
69. Fouad, M. M. Work performance among healthcare workers with post COVID-19 syndrome and its relation to antibody response / M. M. Fouad, N. H. Zawilla, L. A. Maged // *Infection*. – 2023. – Vol. 51, № 4. – P. 839–849.
70. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19 / L. Morin, L. Savale, T. Pham [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 15. – P. 1525–1534.
71. Gaber, T. A.-Z. K. Persistent post-covid symptoms in healthcare workers / T. A.-Z. K. Gaber, A. Ashish, A. Unsworth // *Occupational Medicine*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 144–146.
72. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome / Q. Liu, J. W. Y. Mak, Q. Su [et al.] // *Gut*. – 2022. – Vol. 71, № 3. – P. 544–552.
73. Iijima, H. Long-COVID in children and their parents: A prospective cohort study / H. Iijima, T. Funaki, M. Kubota // *Pediatrics International*. – 2025. – Vol. 67, № 1. – P. e70042.
74. Immuno-proteomic profiling reveals aberrant immune cell regulation in the airways of individuals with ongoing post-COVID-19 respiratory disease / B. Vijayakumar, K. Boustani, P. P. Ogger [et al.] // *Immunity*. – 2022. – Vol. 55, № 3. – P. 542–556.
75. Impact of age and comorbidity on risk stratification in idiopathic pulmonary arterial hypertension / C. Hjalmarsson, G. Rådegran, D. Kylhammar [et al.] // *European Respiratory Journal*. – 2018. – Vol. 51, № 5. – P. 1702310.

76. Impact of COVID-19 outbreak on healthcare workers in a Tertiary Healthcare Center in India: a cross sectional study / S. Mirza, V. R. Arvinden, M. Rophina [et al.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 1504.
77. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 / D. Munblit, P. Bobkova, E. Spiridonova [et al.] // Clinical & Experimental Allergy. – 2021. – Vol. 51, № 9. – P. 1107–1120.
78. ISARIC: COVID-19 Long term protocol [Электронный ресурс]. – ISARIC. – URL: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/covid-19-long-term-follow-up-study/> (дата обращения: 29.02.2024).
79. ISARIC: ISARIC Global COVID-19 paediatric follow-up [Электронный ресурс]. – ISARIC. – URL: <https://isaric.org/research/covid-19-clinical-research-resources/paediatric-follow-up/> (дата обращения: 10.04.2024).
80. Kao, J. COVID fog demystified / J. Kao, P. W. Frankland // Cell. – 2022. – Vol. 185, № 14. – P. 2391–2393.
81. Lived experience of work and long COVID in healthcare staff / N. Torrance, E. MacIver, N. N. Adams [et al.] // Occupational Medicine. – 2024. – Vol. 74, № 1. – P. 78–85.
82. Liver injury in COVID-19: Clinical features, potential mechanisms, risk factors and clinical treatments / S. W. Zhao, Y. M. Li, Y. L. Li, C. Su // World Journal of Gastroenterology. – 2023. – Vol. 29, № 2. – P. 241–256.
83. Long COVID: aiming for a consensus / D. Munblit, M. E. O'Hara, A. Akrami [et al.] // The Lancet Respiratory Medicine. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 632–634.
84. Long COVID in Children: A Multidisciplinary Review / F. Sansone, G. M. Pellegrino, A. Caronni [et al.] // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 1990.
85. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, N. C. Ayuzo Del Valle [et al.] // Scientific Reports. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 9950.
86. Long Covid Kids Charity: Recognition. Support. Recovery. [Электронный ресурс]. – Long Covid Kids. – URL: <https://www.longcovidkids.org> (дата обращения: 25.02.2024).

87. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations / H. E. Davis, L. McCorkell, J. M. Vogel, E. J. Topol // *Nature Reviews Microbiology*. – 2023. – Vol. 21, № 3. – P. 133–146.
88. Long COVID (post-COVID-19 condition) in children: a modified Delphi process / T. Stephenson, B. Allin, M. D. Nugawela [et al.] // *Archives of Disease in Childhood*. – 2022. – Vol. 107, № 7. – P. 674–680.
89. Long Covid SOS: Our Story [Электронный ресурс]. – Long Covid SOS. – URL: <https://www.longcovidsos.org/our-story> (дата обращения: 25.02.2024).
90. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe, Z. Al-Aly // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 3. – P. 583–590.
91. Maltezou, H. C. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis / H. C. Maltezou, A. Pavli, A. Tsakris // *Vaccines*. – 2021. – Vol. 9, № 5. – P. 497.
92. Management of post-acute covid-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court [et al.] // *BMJ*. – 2020. – Vol. 370. – P. m3026.
93. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // *Scientific Reports*. – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 16144.
94. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): A preliminary survey among patients in Switzerland / R. Tschopp, R. S. König, P. Rejmer, D. H. Paris // *Heliyon*. – 2023. – Vol. 9, № 5. – P. e15595.
95. Nasa, P. Delphi methodology in healthcare research: How to decide its appropriateness / P. Nasa, R. Jain, D. Juneja // *World Journal of Methodology*. – 2021. – Vol. 11, № 4. – P. 116–129.
96. Natural course of post-COVID symptoms in adults and children / A. Sugiyama, T. Takafuta, T. Sato [et al.] // *Scientific Reports*. – 2024. – Vol. 14, № 1. – P. 3884.
97. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients / M. Taquet, R. Sillett, L. Zhu [et al.] // *The Lancet Psychiatry*. – 2022. – Vol. 9, № 10. – P. 815–827.

98. Neuropathology and virus in brain of SARS-CoV-2 infected non-human primates / I. Rutkai, M. G. Mayer, L. M. Hellmers [et al.] // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 1745.
99. NICE: COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19 [Электронный ресурс]. – National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188> (дата обращения: 24.08.2025).
100. Objective Hemodynamic Cardiovascular Autonomic Abnormalities in Post-Acute Sequelae of COVID-19 / R. Hira, J. R. Baker, T. Siddiqui [et al.] // *Canadian Journal of Cardiology*. – 2023. – Vol. 39, № 6. – P. 767–775.
101. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis / C. Fernandez-de-Las-Peñas, K. I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // *Journal of Infection*. – 2024. – Vol. 88, № 2. – P. 77–88.
102. Persistence of SARS-CoV-2 RNA in lung tissue after mild COVID-19 / L. J. Ceulemans, M. Khan, S.-J. Yoo [et al.] // *The Lancet. Respiratory Medicine*. – 2021. – Vol. 9, № 8. – P. e78–e79.
103. Persisting Symptoms After COVID-19 / C. Förster, M. G. Colombo, A. J. Wetzel [et al.] // *Deutsches Ärzteblatt International*. – 2022. – Vol. 119, № 10. – P. 167–174.
104. Persistent neurological sequelae in children and adolescents after SARS-CoV-2: a scoping review / S. Z. Mallouli, D. Munblit, E. Iakovleva [et al.] // *Infection*. – 2026. – Vol. 54, № 1. – P. 57–74.
105. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 601–615.
106. Post-COVID Condition in Adults and Children Living in the Same Household in Italy: A Prospective Cohort Study Using the ISARIC Global Follow-Up Protocol / D. Buonsenso, D. Munblit, E. Pazukhina [et al.] // *Frontiers in Pediatrics*. – 2022. – Vol. 10. – P. 834875.
107. Post-COVID-19 condition in children: a COS is urgently needed / D. Munblit, D. Buonsenso, L. Sigfrid [et al.] // *The Lancet Respiratory Medicine*. – 2022. – Vol. 10, № 7. – P. 628–629.

108. Post-COVID-19 Condition Prediction in Hospitalised Cancer Patients: A Machine Learning-Based Approach / S. Mahvash Mohammadi, M. Rumyantsev, E. Abdeeva, D. Baimukhambetova, P. Bobkova, Y. El-Taravi, M. Pikuza, A. Trefilova, A. Zolotarev, M. Andreeva, E. Iakovleva [et al.] // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 4. – P. 687.
109. Post-COVID-19 syndrome. SARS-CoV-2 RNA detection in plasma, stool, and urine in patients with persistent symptoms after COVID-19 / F. Tejerina, P. Catalan, C. Rodriguez-Grande [et al.] // *BMC Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 211.
110. Postacute COVID-19 is Characterized by Gut Viral Antigen Persistence in Inflammatory Bowel Diseases / A. Zollner, R. Koch, A. Jukic [et al.] // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 163, № 2. – P. 495–506.
111. Potential Long Coronavirus Disease 2019 Gastrointestinal Symptoms 6 Months After Coronavirus Infection Are Associated With Mental Health Symptoms / J. W. Blackett, M. Wainberg, M. S. V. Elkind, D. E. Freedberg // *Gastroenterology*. – 2022. – Vol. 162, № 2. – P. 648–650.
112. Prevalence and risk factor for long COVID in children and adolescents: A meta-analysis and systematic review / Y. B. Zheng, N. Zeng, K. Yuan [et al.] // *Journal of Infection and Public Health*. – 2023. – Vol. 16, № 5. – P. 660–672.
113. Prevalence and risk factors of musculoskeletal pain symptoms as long-term post-COVID sequelae in hospitalized COVID-19 survivors: a multicenter study / C. Fernández-de-Las-Peñas, A. I. de-la-Llave-Rincón, R. Ortega-Santiago [et al.] // *Pain*. – 2022. – Vol. 163, № 9. – P. e989–e996.
114. Prevalence and risk factors of post-COVID-19 condition in adults and children at 6 and 12 months after hospital discharge: a prospective, cohort study in Moscow (StopCOVID) / E. Pazukhina, M. Andreeva, E. Spiridonova [et al.] // *BMC Medicine*. – 2022. – Vol. 20, № 1. – P. 244.
115. Prevalence of Long-term Symptoms Varies When Using Different Post-COVID-19 Definitions in Positively and Negatively Tested Adults: The PRIME Post-COVID Study / D. M. E. Pagen, C. J. A. van Bilsen, S. Brinkhues [et al.] // *Open Forum Infectious Diseases*. – 2023. – Vol. 10, № 10. – P. ofad471.

116. Prevalence of Post COVID-19 Condition among Healthcare Workers: Self-Reported Online Survey in Four African Countries, December 2021–January 2022 / H. Elnadi, A. I. Al-Mustapha, I. A. Odetokun [et al.] // COVID. – 2023. – Vol. 3, № 11. – P. 1663–1676.
117. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2020. – Vol. 383, № 2. – P. 120–128.
118. Quantitative Chest CT Assessment of Small Airways Disease in Post-Acute SARS-CoV-2 Infection / J. L. Cho, R. Villacreses, P. Nagpal [et al.] // Radiology. – 2022. – Vol. 304, № 1. – P. 185–192.
119. Risk Factors Associated With Post–COVID-19 Condition: A Systematic Review and Meta-analysis / V. Tsampasian, H. Elghazaly, R. Chattopadhyay [et al.] // JAMA Internal Medicine. – 2023. – Vol. 183, № 6. – P. 566–580.
120. Risk factors for long coronavirus disease 2019 (long COVID) among healthcare personnel, Brazil, 2020–2022 / A. R. Marra, V. S. Sampaio, M. C. Ozahata [et al.] // Infection Control & Hospital Epidemiology. – 2023. – Vol. 44, № 12. – P. 1972–1978.
121. Risk factors for post-COVID-19 condition in previously hospitalised children using the ISARIC Global follow-up protocol: a prospective cohort study / I. M. Osmanov, E. Spiridonova, P. Bobkova [et al.] // European Respiratory Journal. – 2022. – Vol. 59, № 2. – P. 2101341.
122. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy / S. R. Stein, S. C. Ramelli, A. Grazioli [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 612, № 7941. – P. 758–763.
123. SARS-CoV-2 infects human neural progenitor cells and brain organoids / B. Z. Zhang, H. Chu, S. Han [et al.] // Cell Research. – 2020. – Vol. 30, № 10. – P. 928–931.
124. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months / F. Steinbeis, C. Thibeault, F. Doellinger [et al.] // Respiratory Medicine. – 2021. – Vol. 191. – P. 106709.

125. Simpson, F. Long COVID in children: the perspectives of parents and children need to be heard / F. Simpson, C. Chew-Graham, A. Lokugamage // *British Journal of General Practice*. – 2021. – Vol. 71, № 706. – P. 216.
126. Standard 6: age groups for pediatric trials / K. Williams, D. Thomson, I. Seto [et al.] // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 129, Suppl. 3. – P. S153–S160.
127. Symptoms and Functional Impairment Assessed 8 Months After Mild COVID-19 Among Health Care Workers / S. Havervall, A. Rosell, M. Phillipson [et al.] // *JAMA*. – 2021. – Vol. 325, № 19. – P. 2015–2016.
128. The development of COVID-19 treatment / Y. Yuan, B. Jiao, L. Qu [et al.] // *Frontiers in Immunology*. – 2023. – Vol. 14. – P. 1125246.
129. The Epidemiological Characteristics of an Outbreak of 2019 Novel Coronavirus Diseases (COVID-19) — China, 2020 / The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team // *China CDC Weekly*. – 2020. – Vol. 2, № 8. – P. 113–122.
130. The long-term health outcomes, pathophysiological mechanisms and multidisciplinary management of long COVID / J. Li, Y. Zhou, J. Ma [et al.] // *Signal Transduction and Targeted Therapy*. – 2023. – Vol. 8, № 1. – P. 416.
131. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis / L. L. O'Mahoney, A. Routen, C. Gillies [et al.] // *eClinicalMedicine*. – 2022. – Vol. 55. – P. 101762.
132. Twelve-Month Systemic Consequences of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Patients Discharged From Hospital: A Prospective Cohort Study in Wuhan, China / T. Liu, D. Wu, W. Yan [et al.] // *Clinical Infectious Diseases*. – 2022. – Vol. 74, № 11. – P. 1953–1965.
133. Warner, J. O. Hypotheses to explain the associations between asthma and the consequences of COVID-19 infection / J. O. Warner, J. A. Warner, D. Munblit // *Clinical & Experimental Allergy*. – 2022. – Vol. 52, № 1. – P. 7–9.
134. What is the recovery rate and risk of long-term consequences following a diagnosis of COVID-19? A harmonised, global longitudinal observational study protocol / L. Sigfrid, M. Cevik, E. Jesudason [et al.] // *BMJ Open*. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. e043887.

135. WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Electronic resource]. – World Health Organization (WHO), 2021. – URL: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2021.1-eng.pdf?sequence=1> (дата обращения: 08.07.2024).
136. WHO: Increasing Recognition, Research and Rehabilitation for Post COVID-19 Condition (long COVID) [Электронный ресурс]. – World Health Organization (WHO). – URL: <https://www.who.int/europe/activities/increasing-recognition-research-and-rehabilitation-for-post-covid-19-condition-long-covid> (дата обращения: 25.02.2024).
137. WHO: WHO Director-General's opening remarks at the media briefing – 5 May 2023 [Электронный ресурс]. – World Health Organization (WHO). – URL: <https://www.who.int/ru/news-room/speeches/item/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing---5-may-2023> (дата обращения: 22.06.2025).
138. WHO: WHO Global Clinical Platform for COVID-19 Core Case Report Form (CRF) [Электронный ресурс]. – ISARIC, 2020. – URL: https://media.tghn.org/medialibrary/2020/03/ISARIC_COVID-19_CRF_V1.3_24Feb2020.pdf (дата обращения: 04.11.2024).
139. WHO: WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023.1 [Электронный ресурс]. – World Health Organization (WHO), 2023. – URL: <https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-CA-Clinical-case-definition-2023-1> (дата обращения: 19.01.2025).
140. Wise, J. Long covid: WHO calls on countries to offer patients more rehabilitation / J. Wise // BMJ. – 2021. – Vol. 372. – P. n405.
141. Zachariah, P. COVID-19 in Children / P. Zachariah // Infectious Disease Clinics of North America. – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 1–14.

ПРИЛОЖЕНИЕ А. Адаптированная индивидуальная регистрационная карта ISARIC для сбора данных по течению COVID-19

ID участника: [][]--- [][][]

Острая респираторная инфекция, вызываемая новым типом коронавируса (nCoV)
Сбор клинических данных

Схема индивидуальной регистрационной карты (ИРК)

Данная ИРК разделена на 2 части: «основную» и «ежедневную» для постоянного внесения лабораторных и клинических данных.

Заполните «основной» и «ежедневный» разделы в первый день госпитализации и при поступлении в ОРИТ. Вносите информацию каждый день до выписки или смерти.

БАЗОВОЕ РУКОВОДСТВО

- ИРК создана для сбора информации, полученной при осмотре и опросе участника, а также анализе болевых записей. В случае включения пациента в исследование после даты поступления, данные могут быть собраны ретроспективно.
- Идентификационный номер пациента состоит из трехзначного кода сайта и четырехзначного номера участника. Вы можете получить код сайта и зарегистрироваться в системе управления данными, связавшись с нами по адресу ncov@isarc.org. Номера участников следует присваивать последовательно, начиная с 0001 в каждом клиническом центре. Если в пределах одного клинического центра сбор данных производится в разных отделениях или в других случаях, когда трудно присвоить последовательные номера, допустимо блочное назначение номеров или включение буквенных символов. Например: в отделении X номера участников будут начинаться от 0001 или A001, в отделении Y – от 5001 или B001. Указывайте ID участника вверху каждой страницы.
- Данные следует вносить в центральную электронную базу данных REDCap по адресу <https://ncov.medsci.ox.ac.uk> или в независимую базу данных Вашего сайта/сети. Распечатанные ИРК также могут быть использованы для последующего переноса в электронную базу данных.
- При переносе данных участника между клиническими центрами целесообразно сохранять один и тот же идентификационный номер. Если это невозможно, предоставляется место для записи нового номера.
- Заполняйте каждую строку каждого раздела, за исключением случаев, когда в инструкции указано пропустить секцию на основании определенных ответов.
- Вопросы с вариантами, отмеченными **квадратом** (□), предполагают **выбор только одного ответа**. Вопросы с вариантами, отмеченными **кругом** (○), **допускают выбор нескольких ответов** (столько, сколько потребуется).
- Вариант **N/A (Н/Д)** предназначен для результатов лабораторных анализов, данные которых недоступны, неприменимы или неизвестны.
- Не вносите данные за пределы выделенных областей. Для записи дополнительной информации есть отдельные секции.
- При введении ИРК на бумажном носителе пишите разборчиво ПРОПИСНЫМИ буквами.
- Выбранный ответ отметьте (X). Для внесения исправлений зачеркните данные, которые Вы хотите изменить, и над ними запишите новый ответ. Пожалуйста, при исправлении поставьте инициалы и дату.
- Храните всю информацию о пациенте в одном месте, например, в общей или отдельной папке участника.
- Пожалуйста, перенесите все ИРК с бумажных носителей в электронную базу данных. Все бумажные ИРК должны храниться у Вас, ни в какой форме не отправляйте нам по электронной или обычной почте сведения, идентифицирующие пациента. Вся информация должна быть перенесена в защищенную электронную базу данных.
- Пожалуйста, введите данные в систему электронной регистрации данных по адресу <https://redcap.medsci.ox.ac.uk/>. Если Вы хотите собирать сведения самостоятельно, мы будем рады поддержать создание локальной базы данных.
- Пожалуйста, свяжитесь с нами по адресу ncov@isarc.org, в случае возникновения вопросов или комментариев, а также для уведомления об использовании данного бланка.

nCoV CASE RECORD FORM Version 1.3 24 Feb 2020

Adapted from Sprint Sari Case Report Form by ISARIC. Used and made available by ISARIC under CC BY SA 4.0

ID участника: [][]-[][][]

ОСНОВНАЯ ФОРМА ИРК (Индивидуальная Регистрационная Карта)

КЛИНИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ВКЛЮЧЕНИЯ

Диагноз при поступлении: Подозрение на наличие / наличие подтверждённой инфекции, вызванной новым вирусом nCoV ☐ ДА ☐ НЕТ

Данные эпидемиологического анамнеза:

Данные эпидемиологического анамнеза больного за 14 дней, предшествующих развитию симптомов:

- Превышение в стране, где были задокументированы случаи коронавирусной инфекции COVID-19 ☐
 Да ☐ Нет ☐ Нет ДАННЫХ
- Наличие близкого контакта* с больным с подтвержденной или подозреваемой коронавирусной инфекцией COVID-19, когда у пациента отмечались симптомы? ☐ Да ☐ Нет ☐ Нет ДАННЫХ
- Нахождение в лечебном учреждении принимавшем пациентов с коронавирусной инфекцией COVID-19? ☐ Да ☐ Нет ☐ Нет ДАННЫХ
- Нахождение в лаборатории, работающей с образцами, тестируемыми на определение коронавирусной инфекции COVID-19? ☐ Да ☐ Нет ☐ Нет ДАННЫХ
- Прямой контакт с животными в странах, где выявлена циркуляция вируса 2019-nCoV в популяции животных или в странах со случаями предполагаемой зоонозной передачи инфекции? ☐ Да ☐ Нет ☐ Нет ДАННЫХ
- * Определение понятия "Близкий контакт"
- Контакт в медицинском учреждении, включая контакт при уходе за больным с коронавирусной инфекцией COVID-19 (например работник системы здравоохранения, лица, работающие с работником системы здравоохранения с коронавирусной инфекцией COVID-19; лица, посещавшие или находившиеся в непосредственной близости от пациента с коронавирусной инфекцией COVID-19), непосредственный контакт с биологическими жидкостями больного или образцами, включая аэрозоли.
- Контакт на рабочем месте или в школьном учреждении (работа в непосредственной близости или обучение в общей классной комнате с пациентом с коронавирусной инфекцией COVID-19)
- Контакт при перемещении в любом виде транспортного средства вместе пациентом с коронавирусной инфекцией COVID-19
- Бытовое контакт: любой человек, проживающий в том же доме (или в другом типе закрытого помещения), что и пациент с коронавирусной инфекцией COVID-19

ПОЕЗДКИ: Совершал ли пациент поездки за 14 дней до появления первых симптомов? Если да, и больше чем одну, заполните список мест и дат:

Страна: _____ Город/географический регион: _____

Дата возвращения (ДД/ММ/20ГГ): __/__/20__

ДЕМОГРАФИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ

Название клинического центра: Страна:

Дата включения: [Д][Д]/[М][М]/[2][0][Г][Г]

Этническая принадлежность (укажите все подходящие ответы):

☐ Арабы ☐ Чернокожие ☐ Восточная Азия ☐ Южная Азия ☐ Западная Азия ☐ Латинская Америка ☐ Белые
☐ Аборигены ☐ Другое: ☐ Нет данных

Пациент является работником системы здравоохранения? ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ НЕТ ДАННЫХ

Пациент является работником микробиологической лаборатории? ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ НЕТ ДАННЫХ

Пол ☐ Мужской ☐ Женский

Предполагаемый возраст [] [] [] лет ИЛИ [] [] месяцев

Беременность ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ НЕТ ДАННЫХ ☐ НЕПРИМЕНИМО

ЕСЛИ ДА, укажите срок гестации: [] [] weeks

ПАЦИЕНТКА В ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ? ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ НЕТ ДАННЫХ (если НЕТ или НЕТ ДАННЫХ, пропустите эту секцию)

Исход беременности: ☐ Рождение живого младенца ☐ Мертворождение

nCoV CASE RECORD FORM Version 1.3 24 Feb 2020

Adapted from Sprint Sari Case Report Form by ISARIC. Used and made available by ISARIC under CC BY SA 4.0

ID участника: [][] --- [][][]

Боль в животе	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Рвота / тошнота	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Диарея	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Конъюнктивит	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Кожные высыпания	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Кожные изъязвления	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Лимфаденопатия (увеличение периферических л/у)	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Кровотечение	☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Неизвестно
Если есть кровотечение, укажите локализацию	

ТЕСТИРОВАНИЕ НА ПАТОГЕНЫ

Было ли произведено тестирование на патоген в течение болезни? ☐ ДА (заполните секцию) ☐ НЕТ
Н/ДАННЫХ

Грипп ☐ ДА, подтверждено ☐ ДА, подозрение ☐ НЕТ

Если ДА: ☐ A/H3N2 ☐ A/H1N1pdm09 ☐ A/H7N9 ☐ A/H5N1 ☐ А, не типирован ☐ В

☐ Другое: _____

Коронавирус: ☐ ДА, подтверждено ☐ ДА, подозрение ☐ НЕТ

Если ДА: ☐ новый CoV ☐ MERS CoV ☐ Другой CoV: _____

Респираторно-синцитиальный вирус (RSV) ☐ ДА, подтверждено ☐ ДА, подозрение ☐ НЕТ

Аденовирус: ☐ ДА, подтверждено ☐ ДА, подозрение ☐ НЕТ

Бактерии: ☐ ДА, подтверждено ☐ НЕТ

Другое инфекционное респираторное заболевание: ☐ ДА, подтверждено ☐ ДА, подозрение ☐ НЕТ

Если ДА (другое инфекционное респираторное заболевание), уточните: _____

Клиническая пневмония: ☐ ДА, подтверждено ☐ ДА, подозрение ☐ НЕТ

Если НИЧЕГО ИЗ ВЫШЕПЕРЕЧИСЛЕННОГО: подозрение на неинфекционное заболевание: ☐ ДА ☐ НЕТ

☐ НЕТ ДАННЫХ

Дата забора материала	Тип биоматериала	Метод лабораторного теста	Результат	Искомый/ выявленный патоген
[][][][][]/[][][][][]	☐ Мазок из носа/носоглоточный мазок ☐ Мазок из горла ☐ Комбинированный мазок из носа/носоглотки + мазок из горла ☐ Мокрота ☐ Бронхоальвеолярный лаваж ☐ Эндотрахеальная аспирация ☐ Моча ☐ Кал/ ректальный мазок ☐ Кровь ☐ Другое (укажите): _____	☐ ПЦР ☐ Культура ☐ Другое (уточните): _____	☐ Положительный ☐ Отрицательный ☐ НЕТ ДАННЫХ	_____

ЕЖЕДНЕВНАЯ ФОРМА МРК

Дата обследования (ДД/ММ/ГГГГ): []/[]/[] []:[]:[] []:[]:[]

Укажите наилучшие значения с 00:00 до 24:00 в день обследования (если нет данных отметьте Н/Д)

Данная госпитализация в ОРИТ? ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Укажите худшее значение в предшествующие 24 часа (если нет данных, ставьте Н/Д)

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ FIO₂ (0,21–1,0) []:[] or []:[]/мин

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ SaO₂ []:[]:[]%

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ PaO₂ во время FIO₂ выше []:[]:[] kPa или ☐ мм рт.ст.

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ PaO₂ тип образца: ☐ Артериальная ☐ Венозная ☐ Капиллярная ☐ Н/Д

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ From same blood gas record as PaO₂ PCO₂ []:[] kPa или ☐ мм рт.ст.

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ pH []:[]:[]

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ HCO₃⁻ []:[] mEq/l

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Избыток оснований (BE) []:[] ммоль/л

Шкала AVPU активность [] реакция на голос [] реакция на боль [] отсутствие активности []

Шкала комы Глазго (ШКГ / 15) []:[]

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Шкала возбуждения-седации Ричмонда (RASS) []

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Шкала возбуждения-седации Рихтера (SAS) []

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Систolicкое АД []:[]:[] мм рт.ст.

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Diastolicкое АД []:[]:[] мм рт.ст.

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Среднее АД []:[]:[] мм рт.ст.

Выполнено ☐ ДА ☐ НЕТ Суточный диурез []:[]:[] мл/24 часа ☐ Отметьте если расчет приблизительный

Укажите, получает ли пациент сейчас или получал ранее (с 00:00 до 24:00 текущего дня) что-либо из перечисленного (применено ко всем вопросам в этой секции)

Неинвазивная вентиляция лёгких (напр., БиПАП, СиПАП)? ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Инвазивная вентиляция лёгких ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Экстракорпоральная мембранная оксигенация (ЭКМО) ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Высокопоточная оксигенотерапия через назальную канюлю ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Гемодиализ/гемофильтрация ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Вазопрессорная/инотропная поддержка

Допамин <5 мкг/кг/мин ИЛИ Добутамин ИЛИ милрингон ИЛИ левосимендан ☐ ДА ☐ НЕТ

Допамин 5–15 мкг/кг/мин ИЛИ адреналин/норадреналин < 0,1 мкг/кг/мин ИЛИ вазопрессин ИЛИ фенилэфрин ☐ ДА ☐ НЕТ

Допамин >15 мкг/кг/мин ИЛИ адреналин/норадреналин > 0,1 мкг/кг/мин

Миорелаксанты ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/П Ингаляционный оксид азота ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Трахеостомия ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/П. Укладывание в про-позицию ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д

Другие вмешательства ☐ ДА ☐ НЕТ ☐ Н/Д Если ДА, укажите:

ID участника: [][]---[][][]

ОСЛОЖНЕНИЯ: В период госпитализации у пациента выявлены:							
Вирусный пневмонит	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Остановка сердца	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Бактериальная пневмония	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Бактериемия	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Острый респираторный дистресс синдром	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Нарушения свертываемости/ ДВС-синдром	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
если да, то уточнить степень тяжести: ☐ Легкий ☐ Средней степени тяжести ☐ Тяжелый ☐ Нет данных				Анемия	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Пневмоторакс	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Рабдомиолиз/ миозит	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Плевральный выпот	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Острое повреждение почек/острая почечная недостаточность	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Криптогенная организующая пневмония	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Желудочно-кишечное кровотечение	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Бронхиолит	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Панкреатит	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Менингит/энцефалит	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Нарушение функции печени	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Судороги	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Гипергликемия	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Инсульт/ Острое нарушение мозгового кровообращения	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ П	Гипогликемия	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Застойная сердечная недостаточность	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Другие осложнения	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ
Эндокардит/миокардит/перикардит	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ	Если да, уточните: _____ _____ _____			
Нарушение ритма сердца	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ				
Сердечная ишемия	☐ ДА	☐ НЕТ	☐ НЕТ ДАННЫХ				

nCoV CASE RECORD FORM Version 1.3 24 Feb 2020
Adapted from Sprint Sari Case Report Form by ISARIC. Used and made available by ISARIC under CC BY SA 4.0

Использованные разделы выделены зеленым цветом.

ОСНОВНАЯ ФОРМА ИРК

ЛЕЧЕНИЕ: В ЛЮБОЕ время, в течение ВСЕГО срока госпитализации, пациенту были проведены:

Госпитализация в ОРИТ? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Если ДА, общая продолжительность: _____ дней
Если да, дата госпитализации в ОРИТ: [Д]/[М]/[М][М]/[2][0][Г][Г] [] НЕ Т ДАННЫХ
Дата выписки из ОРИТ: [Д]/[М]/[М][М]/[2][0][Г][Г] [] НЕ Т ДАННЫХ

Оксигенотерапия? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Неинвазивная вентиляция? (например, БиПАП, СИПАП) [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Инвазивная вентиляция (любая)? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Если ДА, общая продолжительность: _____ дней
В сочетании с прон-позицией? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Ингаляция оксидом азота? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Выполнение трахеостомии? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ

Экстракорпоральная оксигенация (ЭКМО)? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Заместительная почечная терапия (ЗПТ) или гемодиализ? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Инотропные/васопрессорные препараты? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Если ДА: дата начала терапии: [Д]/[М]/[М][М]/[2][0][Г][Г] [] НЕ Т ДАННЫХ
Дата окончания терапии: [Д]/[М]/[М][М]/[2][0][Г][Г] [] НЕ Т ДАННЫХ
ДРУГИЕ вмешательства или процедуры (пожалуйста, уточните): _____

ИСХОД

Исход: [] Выписан [] Госпитализация [] Перевод в другое учреждение [] Летальный исход [] Переведен в отделение паллиативной помощи [] Неизвестно
Дата наступления данного исхода:
[Д]/[М]/[М][М]/[2][0][Г][Г] [] НЕ Т ДАННЫХ

Если пациент выписан:
Способность к самообслуживанию на момент выписки по сравнению с таковой до болезни:
[] Не изменилась [] Ухудшилась [] Улучшилась [] НЕ Т ДАННЫХ

Терапия после выписки:
Оксигенотерапия? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Гемодиализ/почечная терапия? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Другие вмешательства или процедуры? [] ДА [] НЕТ [] НЕ Т ДАННЫХ
Если ДА: уточните (возможно, несколько процедур) _____

Если пациент переведен в другое ЛПУ, укажите название ЛПУ: _____. [] НЕ Т ДАННЫХ
Является ли ЛПУ, в которое переведён пациент, научно-исследовательским центром? [] ДА [] НЕ Т ДАННЫХ
Если ДА: Идентификационный номер участника в новом учреждении:
[] тот же, что и выше [] другой: [][][][]-[][][][][] [] НЕ Т ДАННЫХ

nCoV CASE RECORD FORM Version 1.3 24 Feb 2020
Adapted from Sprint Sari Case Report Form by ISARIC. Used and made available by ISARIC under CC BY SA 4.0

	ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР УЧАСТНИКА: [] [] [] [] - [] [] [] []
Если Ваш род занятий «изменился», то почему?	
☐ Слабое здоровье ☐ Необходимость ухаживать за другим человеком ☐ Сокращение ☐ Работодатель сократил рабочие часы ☐ Отпуск по болезни ☐ Другое (уточните) _____ ☐ Предпочитаю не отвечать	
Были ли Вы вакцинированы против гриппа в течение последних 6 месяцев? ☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить	
Были ли Вы вакцинированы против пневмококковой инфекции в течение последних 5 лет? ☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить	
Как Вы оцениваете свое состояние при COVID-19?	
☐ Легкое ☐ Среднее ☐ Тяжелое ☐ Критическое	
Были ли вы повторно госпитализированы в больницу или другое медицинское учреждение после COVID-19? ☐ Да ☐ Нет	
Если да, сколько раз: [Число] Если да, укажите причину: _____	
Наименование больниц(ы): _____	
Были ли у Вас выявлены антитела к COVID-19? ☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить	
Если да, пожалуйста, укажите когда был выполнен анализа на антитела последний раз или непосредственно сразу после выписки: [D][M][Y]([2][0])([G][L])	
4. О Вашем здоровье сейчас	
Чувствуете ли вы себя полностью восстановившимся после COVID-19? ☐ Определенно нет ☐ Нет ☐ Скорее не согласен ☐ Скорее согласен ☐ Да ☐ Определенно да	
Отмечали ли лихорадку в последнее время? ☐ Да ☐ Нет ☐ Затрудняюсь ответить	
Если да, то когда последний раз отмечали лихорадку? ☐ В течение последних 7 дней ☐ от 1 до 2 недель назад ☐ от 2 до 4 недель назад ☐ от 1 до 2 месяцев назад ☐ от 2 до 3 месяцев назад	
Если у вас отмечалась лихорадка, то почему?	
☐ COVID-19 ☐ Респираторная инфекция (кашель/простуда/боль в горле) ☐ Ротавирусная инфекция (диарея/рвота) ☐ Мочеполовая инфекция ☐ Туберкулез ☐ Другое: _____ ☐ Неизвестно ☐ Затрудняюсь ответить	
5. С тех пор как вы заболели COVID19, развились ли у Вас следующие сопутствующие заболевания?	
Сердечный приступ (инфаркт миокарда)	☐ Да ☐ Нет
Инсульт или микроинсульт/ТИА	☐ Да ☐ Нет
Проблемы с почками	☐ Да ☐ Нет
Тромбоз глубоких вен нижних конечностей («Тромб в ноге»)	☐ Да ☐ Нет
Тромбоэмболия легочной артерии («Тромб в лёгком»)	☐ Да ☐ Нет
Другое состояние? (пожалуйста уточните)	

ПОДВИЖНОСТЬ ☐ Я не испытываю трудностей при ходьбе ☐ У меня есть незначительные трудности при ходьбе ☐ Я испытываю умеренные трудности при ходьбе ☐ Мне тяжело ходить ☐ Я не могу ходить	УХОД ЗА СОБОЙ ☐ Я не испытываю трудностей с мытьем/одеванием ☐ У меня есть незначительные трудности при уходе за собой ☐ Я испытываю умеренные трудности при уходе за собой ☐ Мне тяжело мыться/одеваться ☐ Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться
ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг) ☐ Я не испытываю трудностей в повседневной деятельности ☐ У меня есть незначительные трудности в повседневной деятельности ☐ Я испытываю умеренные трудности в повседневной деятельности ☐ Мне тяжело заниматься привычными делами ☐ Я не в состоянии заниматься своей повседневной деятельностью	БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ ☐ Я не испытываю боли или дискомфорта ☐ Я испытываю незначительную боль или дискомфорт ☐ Я испытываю умеренную боль или дискомфорт ☐ Я испытываю сильную боль или дискомфорт ☐ Я испытываю нестерпимую боль или дискомфорт
ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ ☐ Я не испытываю тревогу или депрессию ☐ Я испытываю незначительную тревогу или депрессию ☐ Я испытываю умеренную тревогу или депрессию ☐ Я испытываю сильную тревогу или депрессию ☐ Я испытываю крайне выраженную тревогу или депрессию	
Под каждым заголовком, пожалуйста, выберите ОДИН вариант, наиболее точно описывающий Ваше состояние НА СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ	
Способность к самообслуживанию: ☐ Так же, как COVID-19 ☐ Хуже ☐ Лучше ☐ Нет данных	
ПОДВИЖНОСТЬ ☐ Я не испытываю трудностей при ходьбе ☐ У меня есть незначительные трудности при ходьбе ☐ Я испытываю умеренные трудности при ходьбе ☐ Мне тяжело ходить ☐ Я не могу ходить	УХОД ЗА СОБОЙ ☐ Я не испытываю трудностей с мытьем/одеванием ☐ У меня есть незначительные трудности при уходе за собой ☐ Я испытываю умеренные трудности при уходе за собой ☐ Мне тяжело мыться/одеваться ☐ Я не в состоянии сам (-а) мыться или одеваться
ПОВСЕДНЕВНАЯ ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ (например: работа, учеба, работа по дому, участие в делах семьи, досуг) ☐ Я не испытываю трудностей в повседневной деятельности	БОЛЬ/ДИСКОМФОРТ ☐ Я не испытываю боли или дискомфорта ☐ Я испытываю незначительную боль или дискомфорт ☐ Я испытываю умеренную боль или дискомфорт



ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР УЧАСТНИКА#: [][][][][]-[][][][][]

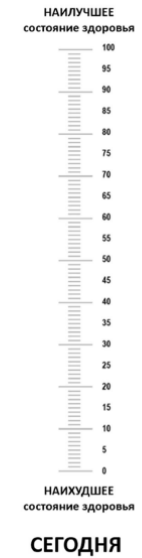
☐ У меня есть незначительные трудности в повседневной деятельности ☐ Я испытываю умеренные трудности в повседневной деятельности ☐ Мне тяжело заниматься привычными делами ☐ Я не в состоянии заниматься своей повседневной деятельностью	☐ Я испытываю сильную боль или дискомфорт ☐ Я испытываю нестерпимую боль или дискомфорт
ТРЕВОГА/ДЕПРЕССИЯ ☐ Я не испытываю тревогу или депрессию ☐ Я испытываю незначительную тревогу или депрессию ☐ Я испытываю умеренную тревогу или депрессию ☐ Я испытываю сильную тревогу или депрессию ☐ Я испытываю крайне выраженную тревогу или депрессию	



ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР УЧАСТНИКА#: [][][][][]-[][][][][]

7b. О Вашем здоровье

- Мы бы хотели узнать, как Вы оцениваете состояние Своего здоровья на СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ.
- Перед Вами шкала от 0 до 100.
- 100 означает наилучшее состояние здоровья, которое Вы можете представить. 0 – наихудшее состояние.
- Поставьте X на шкале в том месте, которое, по Вашему мнению, Соответствует состоянию Вашего здоровья СЕГОДНЯ.
- Теперь впишите отмеченное Вами на шкале число в приведенный ниже квадрат

 ЗДОРОВЬЕ СЕГОДНЯ =


7с. Опросник по состоянию здоровья-4 (PHQ-4)				
Как часто за последние 2 недели Вас беспокоили следующие проблемы? (Ставьте "✓", чтобы указать свой ответ)	Ни разу	Несколько дней	Более недели	Почти каждый день
1. Вы нервничали, тревожились или испытывали сильный стресс	0	1	2	3
2. Вы были неспособны успокоиться или контролировать свое волнение	0	1	2	3
3. Вам не хотелось ничего делать	0	1	2	3
4. У Вас было плохое настроение, Вы были подавлены или испытывали чувство безысходности	0	1	2	3

7д: Жизнедеятельность				
Далее представлены вопросы о способности заниматься определенными видами деятельности в зависимости от состояния здоровья. В течение последних 7 дней, приходилось ли Вам приложить усилия, чтобы выполнить следующие действия?	0 Не вызывает труда 1 С небольшим трудом 2 С умеренной трудностью 3 Тяжело 4 Крайне тяжело или невозможно	По сравнению с периодом ДО COVID-19, стало лучше/хуже/осталось так же?		
		Лучше	Хуже	Так же
Длительно стоять на ногах (30 минут)?				
Выполнять домашние обязанности?				
Освоить новую задачу (например, изучить, как добраться до незнакомого места)?				
Насколько Вам было сложно, по сравнению с остальными, привыкнуть к общественной деятельности (участие в праздничных, религиозных мероприятиях и т.п.)?				
Насколько сильно в эмоциональном плане на Вас повлияли проблемы со здоровьем?				
Концентрироваться на одном занятии в течение 10 минут?				
Совершать прогулки на длинные дистанции (1 км)?				
Мыться полностью?				
Одеваться?				
Общаться с незнакомыми Вам людьми?				
Поддерживать дружеские отношения?				
Заниматься повседневной работой/учебой?				
Общая сумма				

8. Одышка и утомляемость		
Пожалуйста отметьте ОДИН ответ, который лучше всего описывает вашу одышку СЕГОДНЯ и ОДИН ответ, который лучше всего описывает вашу одышку ДО заболевания COVID19.	В течение последних 24 часов	До заражения COVID-19
Одышка беспокоит только при усиленной физической нагрузке		
Одышка возникает, когда я ускоряю шаг или иду в гору (с небольшим уклоном)		
Я хожу медленнее, чем большинство моих ровесников, из-за одышки, или вынужден(а) останавливаться при ходьбе, чтобы отдышаться		
Я вынужден останавливаться, чтобы отдышаться, через каждые 90-100 метров или после нескольких минут ходьбы		
Я не выхожу из дома из-за одышки, или чувствую одышку при одевании/раздевании		

Оцените выраженность вашей слабости в течение последних 24 часов по шкале от 0 до 10,

Где:

0 = нет слабости

10 = крайне выраженная слабость

Нет слабости

Сильнейшая слабость

ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР УЧАСТНИКА#: [][][][][]-[][][][][]

9. Ответьте на вопросы о трудностях при выполнении определенных действий в связи с ПРОБЛЕМАМИ СО ЗДОРОВЬЕМ.

(отметьте, пожалуйста, один правильный ответ)	Сегодня	До заражения COVID-19
У Вас есть проблемы со зрением даже при ношении очков?	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать
У Вас есть проблемы со слухом даже при использовании слухового аппарата?	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать
У Вас есть проблемы, когда Вы идете или поднимаетесь по лестнице?	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать
У Вас есть проблемы с памятью или концентрацией?	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать
У Вас есть проблемы в уходе за собой (одевание и умывание)?	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать
У Вас есть трудности в коммуникации с другими людьми (понимание Вами речи других людей или понимание Вашей речи другими людьми)?	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать	☐ Нет, никаких проблем ☐ Да, есть небольшие трудности ☐ Да, есть значительные трудности ☐ Не в состоянии это сделать

ИДЕНТИФИКАЦИОННЫЙ НОМЕР УЧАСТНИКА#: [11 11 11 11 1-1 11 11 11]

10. Изменили ли Вы свои привычки после COVID-19? (отметьте галочкой подходящий ответ)

	Я делаю это чаще	Я делаю это реже	Так же	Я не делал этого до COVID-19	Предпочи- таю не отвечать
Курение					
Употребление алкоголя					
Правильное питание					
Физическая активность (включая ходьбу и езду на велосипеде)					

11. Пожалуйста, расскажите, если чувствуете, что COVID-19 повлиял на Ваше здоровье не описанным выше способом

12. Конец исследования

Благодарим за уделенное время!

**Первичная анкета для последующего наблюдения
COVID-19 и других респираторных инфекций
для ДЕТЕЙ и ПОДРОСТКОВ (от 0 до 18 лет)**

3 мес. [16 мес. [112 мес. [124 мес. [136 мес. [1

Опрос совершен: ☐ Самостоятельная оценка ☐ Оценка под руководством сотрудников/исследователей
Совершен через: ☐ Телефон ☐ Почту ☐ Клинический прием ☐ Онлайн

На вопросы отвечал:

☐ Подросток/ребёнок ☐ Родитель или опекун

☐ Другое Если Другое, пожалуйста, уточните

Ребёнок участвует в исследовании как ☐ случай (после Covid-19) ☐ контроль (не Covid-19)

Ваше согласие на продолжение

Благодарим за время, которое Вы уже уделили. Если Вы согласны пройти анкетирование, пожалуйста, прочтите утверждения ниже и поставьте свои инициалы рядом с каждым из тех, которые Вам наиболее подходят.

ПОЖАЛУЙСТА, НАПИШИТЕ СВОИ ИНИЦИАЛЫ НАПРТИВ КАЖДОГО УТВЕРЖДЕНИЯ, С КОТОРЫМ ВЫ СОГЛАСНЫ:	Добавьте свои инициалы или поставьте галочку:	
Я даю свое согласие на использование информации, предоставленной мной в данном исследовании, в соответствии с рекомендациями.		
Я бы хотел (-а), чтобы мне продолжали присылать этот опрос по электронной или обычной почте, или чтобы со мной связывались по телефону каждые 3-6 месяцев в течение максимум 3 лет после респираторного заболевания.	ДА	НЕТ
Если да, пожалуйста, укажите Вашу контактную информацию: Адрес электронной почты: _____ Мобильный телефон: _____ Домашний телефон: _____ Пожалуйста, укажите Ваши данные: Имя: _____ Фамилия: _____ Ваша подпись: _____ Если Вы совершаете опрос от лица Вашего ребенка, пожалуйста, укажите Ваши данные: Имя: _____ Фамилия: _____ Ваша подпись: _____		

Название больницы:

COVID-19 Paediatric Initial Follow up form v. 1.3 15 September 2021

ISARIC Licensed under a Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License by ISARIC on behalf of Oxford University.

[illegible]

Если да, какова была наиболее вероятная причина лихорадки в последний раз?

☐ Covid-19 ☐ Другая респираторная инфекция (кашель/простуда/боль в горле) ☐ Туберкулёз

☐ Инфекция желудочно-кишечного тракта (диарея/рвота) ☐ Инфекция мочевыводящих путей

☐ Другое (уточните): _____

☐ Неизвестно ☐ Предпочитаю не отвечать

Насколько Вы согласны со следующим утверждением?

“Я полностью восстановился (-ась) от инфекции”

Пожалуйста, отметьте знаком **X** на линии ниже наиболее подходящий вариант на **СЕГОДНЯШНИЙ ДЕНЬ**:

7. Мы бы хотели узнать больше о любых проблемах, связанных с ощущением усталости, слабости или недостатка энергии, с которыми Вы сталкивались за **ПОСЛЕДНИЙ МЕСЯЦ. Пожалуйста, отметьте ВСЕ ответы, которые наиболее Вам подходят. Если вы чувствуете усталость уже давно, сравните с тем периодом, когда Вы в последний раз чувствовали себя здоровым.**

	<i>Хуже, чем обычно</i>	<i>Не хуже, чем обычно</i>	<i>Лучше, чем обычно</i>	<i>Гораздо лучше, чем обычно</i>
Есть ли у Вас проблемы с усталостью?				
Нужно ли Вам больше отдыхать?				
Чувствуете ли Вы себя сонным?				
Есть ли у Вас проблемы с тем, чтобы что-то начать?				
Чувствуете ли Вы нехватку энергии?				
Уменьшилась ли у Вас сила в мышцах?				
Чувствуете ли Вы слабость?				
Есть ли у Вас сложности с концентрацией?				
Делаете ли Вы оговорки, когда говорите?				
Сложнее ли Вам стало подбирать правильное слово при разговоре?				
	<i>Лучше, чем обычно</i>	<i>Не хуже, чем обычно</i>	<i>Хуже, чем обычно</i>	<i>Значительно хуже, чем обычно</i>
Как Вы оцениваете свою память?				



НОМЕР ПАЦИЕНТА #: [][][][][]-[][][][][]

8. В течение последних 7 дней, наблюдались ли у Вас следующие НОВЫЕ симптомы, которых НЕ БЫЛО ДО Covid-19/другого респираторного заболевания (группа контроля)? (Отметьте Да, если у Вас есть симптом, или Нет, если у Вас нет специфического симптома))

Симптомы	Да/Нет	Продолжительность симптомов (в месяцах)
Заложенность носа/насморк	☐ Да ☐ Нет	☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐ ☐



НОМЕР ПАЦИЕНТА #: [][][][][]-[][][][][]

Изменения частоты сердечных сокращений (брадикардия или тахикардия)	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Кровотечения	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Уточнить локализацию кровотечений		
Проблемы с мочеиспусканием	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Изменения в менструальном цикле (если установился до COVID-19)	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Двусторонний конъюнктивит (если да, уточнить знойный/негнойный)	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Шишки или сыпь (фиолетовая/розовая) на пальцах ног	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Кожные высыпания (лицо, туловище, руки, ноги, ягодицы, пальцы ног, пальцы рук; зудящие)	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Выпадение волос*	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Повышенная потливость*	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12
Другие новые симптомы, если да, уточните:	☐ Да ☐ Нет	☐ < 1 ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8 ☐ 9 ☐ 10 ☐ 11 ☐ >12

*добавлены самостоятельно в исследование

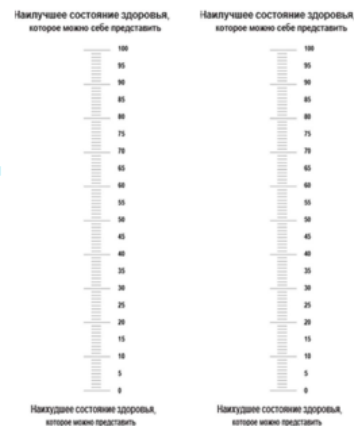
9. С тех пор, как Вы заболели Covid-19 или другой респираторной инфекцией, было ли у Вас диагностировано какое-либо из следующих заболеваний?

	ДА	НЕТ		ДА	НЕТ
Астма			Депрессия		
Тромбозмолгия легочной артерии (ТЭЛА, "Тромб в легком")			Тревожное расстройство		
			Диабет (Если да, укажите тип: ☐ 1 типа ☐ 2 типа)		
Болезнь Кавасаки			Шок / Синдром токсического шока		
Мультисистемный воспалительный синдром (MIS-C/PIMS-TS)			Коагулопатия (чрезмерное кровотечение или тромбообразование)		
Дыхательная недостаточность			Проблемы с почками		
			Другое заболевание (если да, уточните):		
Снижение функции лёгких					
Миокардит (воспаление сердечной мышцы)					

- Мы хотели бы узнать, как Вы оцениваете состояние своего здоровья

- Линия пронумерована от 0 до 100
- 100% означает наилучшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- 0% означает наихудшее состояние здоровья, которое можно себе представить.
- Пожалуйста, отметьте знаком X на линии, как Вы оцениваете состояние своего здоровья СЕГОДНЯ и ДО Вашего респираторного заболевания.

ДО вашего
респираторного
заболевания



Опишите состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ

Опишите состояние Вашего здоровья СЕГОДНЯ

В каждом разделе отметьте, пожалуйста, **ОДИН** вариант ответа, который описывает состояние вашего здоровья **СЕГОДНЯ**

Подвижность (ходьба)	100
----------------------	-----

- ☐ Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
☐ Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
☐ Я испытываю большие трудности при ходьбе

Уход за собой

- ☐ Я не испытываю никаких трудностей с мытьём или одеванием
- ☐ Я испытываю некоторые трудности с мытьём или одеванием
- ☐ Я испытываю большие трудности с мытьём или одеванием

Привычная повседневная деятельность (например, посещение школы, хобби, спорт, игры, проведение времени с семьей или друзьями)

Боль/дискомфорт	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
-----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

- ☐ Я не испытываю боли или дискомфорта
- ☐ Я испытываю некоторую боль/дискомфорт
- ☐ Я испытываю сильную боль/дискомфорт

- ☐ Я не испытываю никаких трудностей при выполнении привычной повседневной деятельности
- ☐ Я испытываю некоторые трудности при выполнении привычной повседневной деятельности
- ☐ Я испытываю большие трудности при выполнении привычной повседневной деятельности

Ощущение тревоги, грусти или несчастья

- ☐ Я не ощущаю тревоги, грусти или несчастья
- ☐ Я ощущаю небольшую тревогу, грусть или несчастье
- ☐ Я ощущаю сильную тревогу, грусть или несчастье

Укажите В каждом разделе отметьте, пожалуйста, ОДИН вариант ответа, который описывает состояние вашего здоровья ДО заражения Covid-19 или другой респираторной инфекцией

Подвижность (ходьба)	100
----------------------	-----

- ☐ Я не испытываю никаких трудностей при ходьбе
☐ Я испытываю некоторые трудности при ходьбе
☐ Я испытываю большие трудности при ходьбе

Уход за собой	
---------------	--

- ☐ Я не испытываю никаких трудностей с мытьём или одеванием
- ☐ Я испытываю некоторые трудности с мытьём или одеванием
- ☐ Я испытываю большие трудности с мытьём или одеванием

Привычная повседневная деятельность (например, посещение школы, хобби, спорт, игры, проведение времени с семьей или друзьями)

- ☐ Я не испытываю никаких трудностей при выполнении привычной повседневной деятельности
- ☐ Я испытываю некоторые трудности при выполнении привычной повседневной деятельности
- ☐ Я испытываю большие трудности при выполнении привычной повседневной деятельности

Боль/дискомфорт	
-----------------	--

- ☐ Я не испытываю боли или дискомфорта
☐ Я испытываю некоторую боль/дискомфорт
☐ Я испытываю сильную боль/дискомфорт

Ощущение тревоги, грусти или несчастья

- ☐ Я не ощущаю тревоги, грусти или несчастья
- ☐ Я ощущаю небольшую тревогу, грусть или несчастье
- ☐ Я ощущаю сильную тревогу, грусть или несчастье

12. Пожалуйста, сообщите любую дополнительную информацию о Вашем респираторном заболевании (Covid-19 или другой респираторной инфекции, которую Вы указали):

Окончание опроса

Спасибо за уделённое время!

Использованные разделы выделены зеленым цветом.