

«Постковидный» синдром: патофизиология, биомаркеры, диагноз, прогноз

Вельков В.В., АО «ДИАКОН»

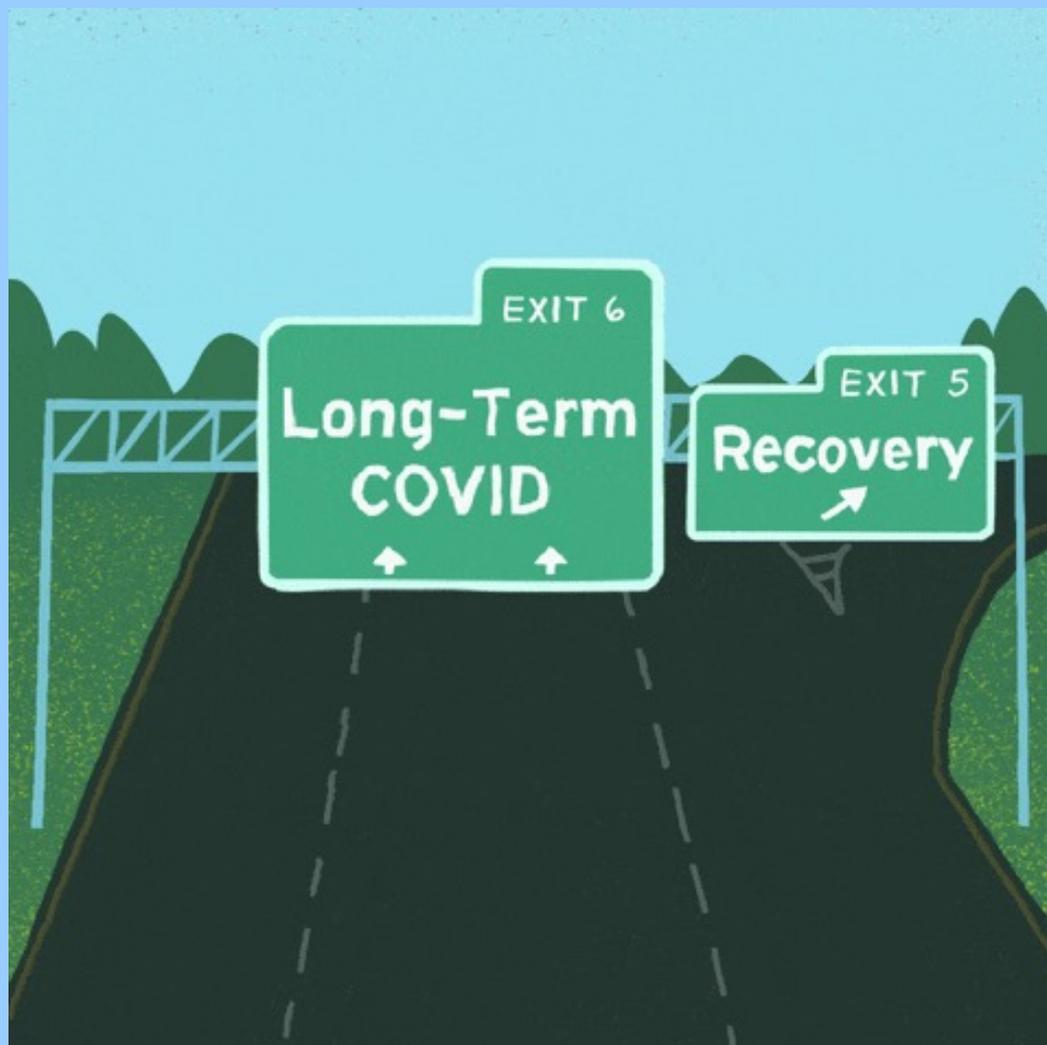
16 июня 2022 года

Covid Everlasting...Ковид, остающийся навсегда...



**Abiens abi. (Уходя уходи).
Марк Туллий Цицерон**

Выживание не значит выздоровление



Только 1 из 4-х ковид-пациентов полностью выздоровливает после госпитализации



**Only 1 in 4 COVID-19 patients feel fully recovered after hospital stay
Medical News Today. May. 2022.**

Длинный ковид украл жизнь Кэйт Стотт

Long Covid has stolen Kate Stott's life.



Kate Stott caught Covid in March 2020. Since then she has been plagued with symptoms and was finally diagnosed with long Covid

<https://www.bbc.com/news/uk-scotland-north-east-orkney-shetland-61338227>

Определения длинного ковида: консенсуса пока нет

- постковидный синдром – ПКС (post covid syndrome, PCS),
- постострые последствия COVID-19 (post-acute sequelae of COVID-19, PASC); постострый ковид «многосерийный»
- хронический ковидный синдром (chronic COVID syndrome, CCS);
- ковид «дальнобойщик», (long-haul COVID).
- длинный ковид (*Long covid*, длительность наличия симптомов ПКС от 4-х недель и далее
- «состояние после COVID-19 неуточненное», включающее также «постковидное состояние»,
- МКБ <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>

ПКС- динамический комплекс разных синдромов (?)

Полагается также, что ПКС это не один синдром, а комплекс из 4-х разных синдромов, имеющих разные симптоматики и разные риски прогрессирования. Длинный ковид может включать: синдром последствий интенсивной терапии (post-intensive care syndrome), синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни (post-viral fatigue syndrome) и длительный ковидный синдром (long term covid syndrome).

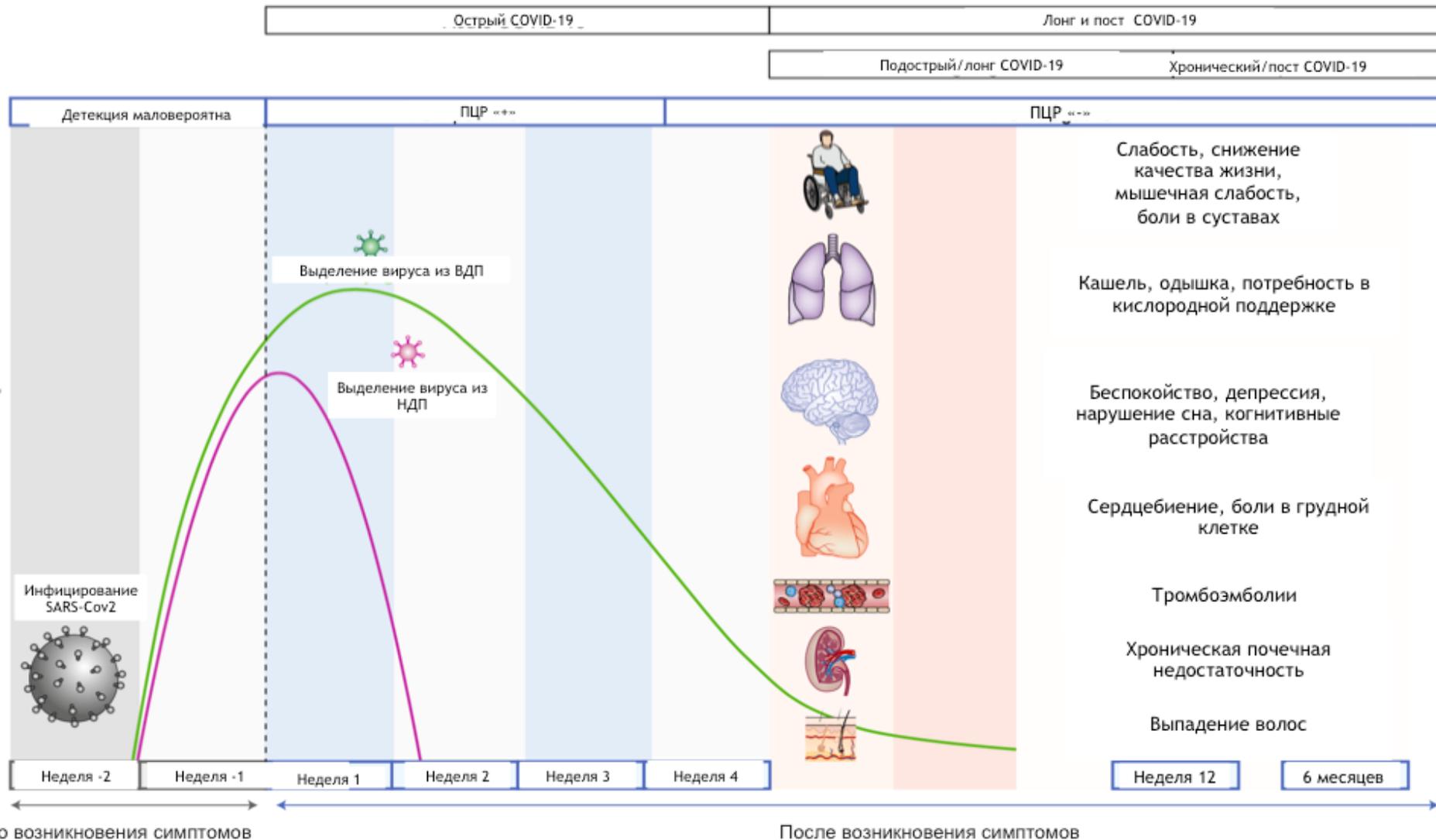
При этом в течение длинного ковида у пациента могут возникать и исчезать различные симптомы.

Mahase E. et al .Long covid could be four different syndromes, review suggests. BMJ. 2020 Oct 14;371:m3981

Другая точка зрения – длинный ковид - это четвертая фаза острого или легкого ковида.

Staffolani S, et al. Long COVID-19 syndrome as a fourth phase of SARS-CoV-2 infection. Infez Med. 2022 Mar 1;30(1):22-29

Динамика развития симптомов ПКС



Длинный ковид – длинный список симптомов ПКС.

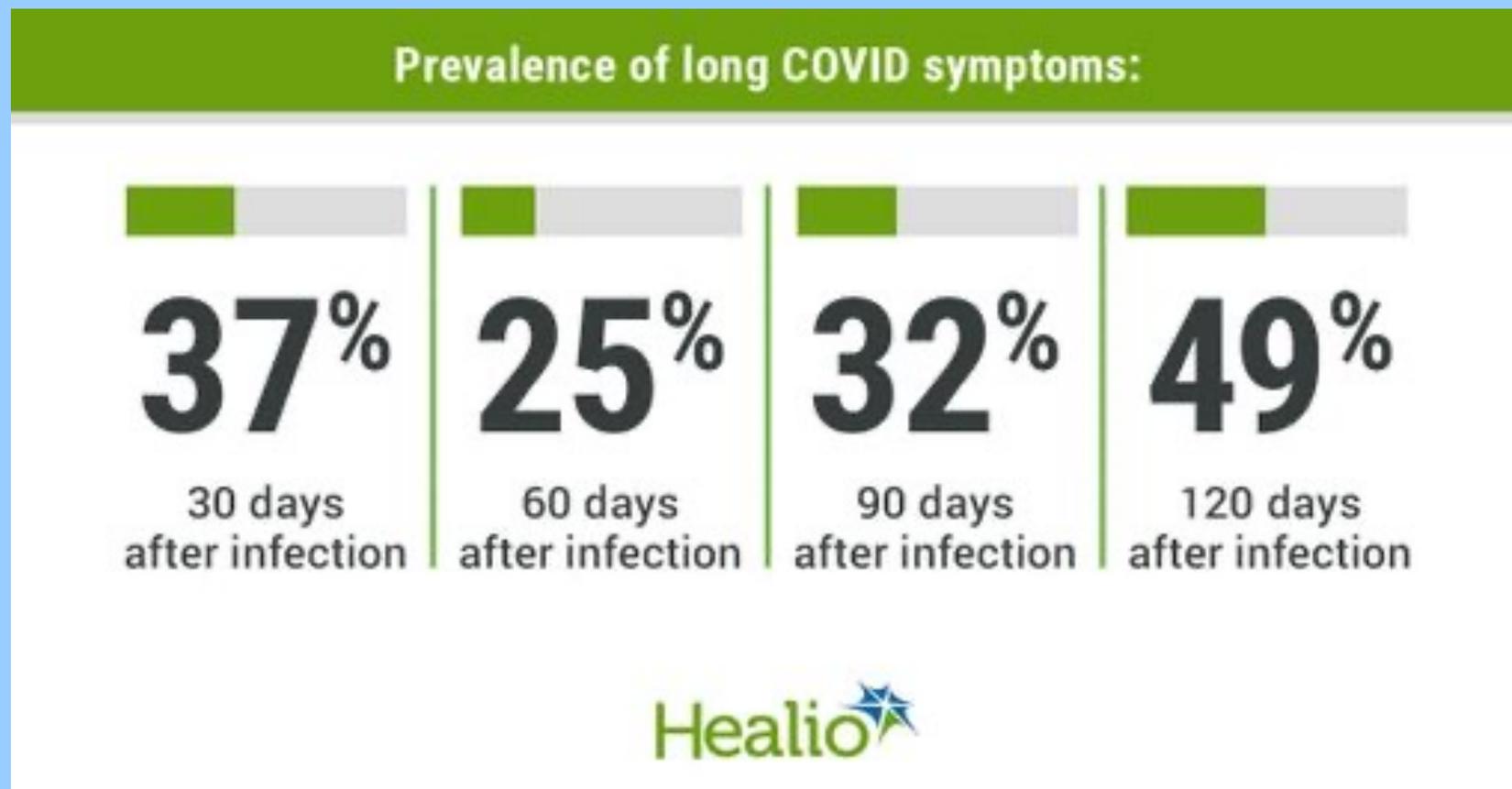
Парализующая слабость, одышка, неполный вдох, апноэ, за грудиной боль, головные боли, миалгические боли в мышцах, неврологические и суставные боли, потеря обоняния (аносмия), фантосмия (искажение запаха/вкуса), утрата слуха, выпадение зубов, кистозные образования в полости челюстей, сосудистые и васкулитные проявления на коже, прочие кожные реакции (обширные крапивницы капиллярные сетки), резкие скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии (в том числе ортостатическая тахикардия), нарушения сна, головокружения, когнитивные нарушения, потеря памяти, «мозговой туман» (brain fog), дезориентация в пространстве, тревожность и панические атаки, желудочно-кишечные расстройства, диарея возникающая, волнообразно и не зависящая от диеты, либо приёма лекарств, продолжительная субфебрильная температура либо гипотермия, либо скачки температуры.

Crook H, et al. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. BMJ. 2021 Jul 26; 374:n1648.

Lopez-Leon S et al.. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. medRxiv [Preprint]. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617.

Stefanou MI E et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. Ther Adv Chronic Dis. 2022 Feb 17;13:20406223221076890

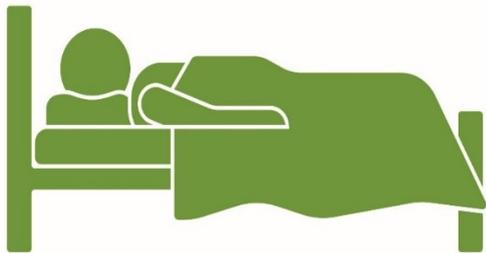
Частота различных симптомов ПКС в зависимости от длительности его развития



Chen C, Hauptert SR et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis. 2022 Apr 16;jiac136.

Наиболее частые симптомы ПКС у госпитализированных пациентов

The most common long COVID symptoms among
156 adults who presented to a single health system were:



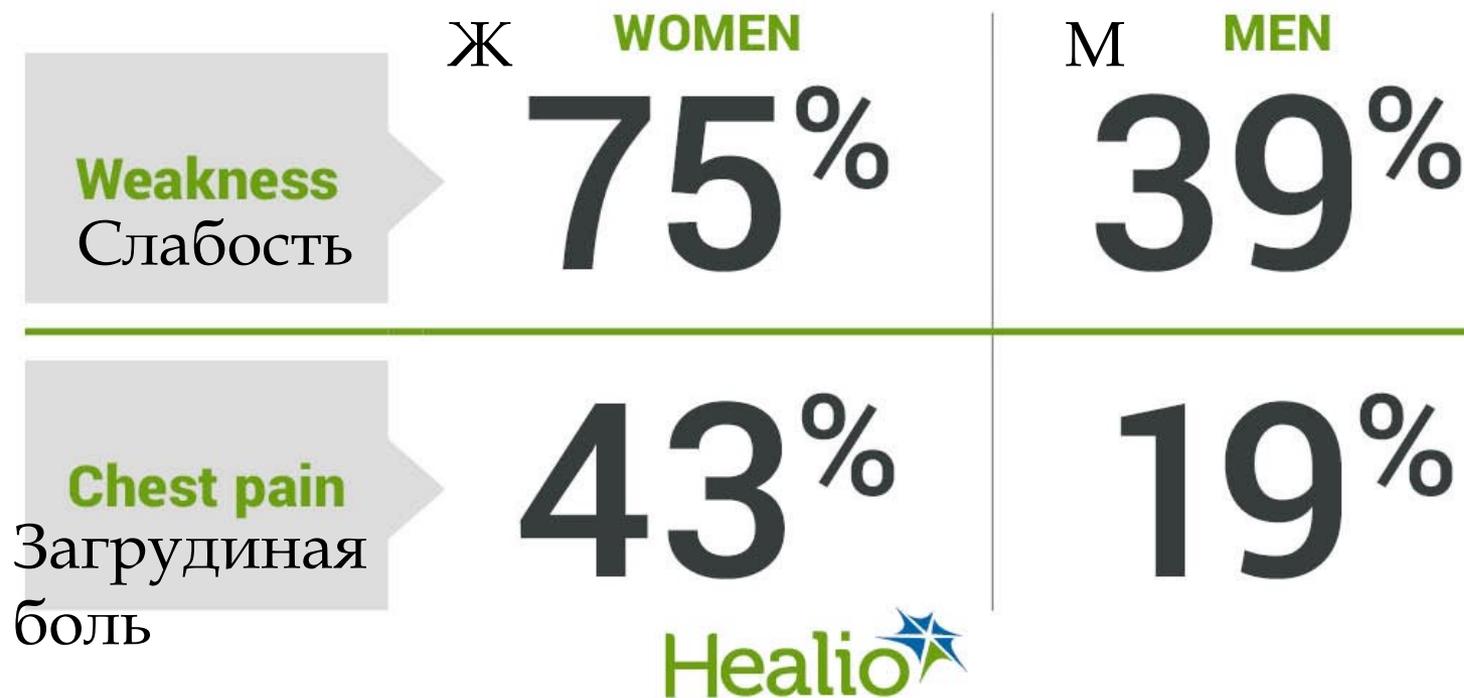
- Fatigue (82%)
- Brain fog (67%)
- Headache (60%)
- Sleep disturbance (59%)
- Dizziness (54%)

Healio 

Утомляемость
Мозговой туман
Головная боль
Нарушения сна
Головокружение

Наиболее часты симптомы ПКС у женщин и мужчин

Percentage of people who experienced long COVID symptoms:

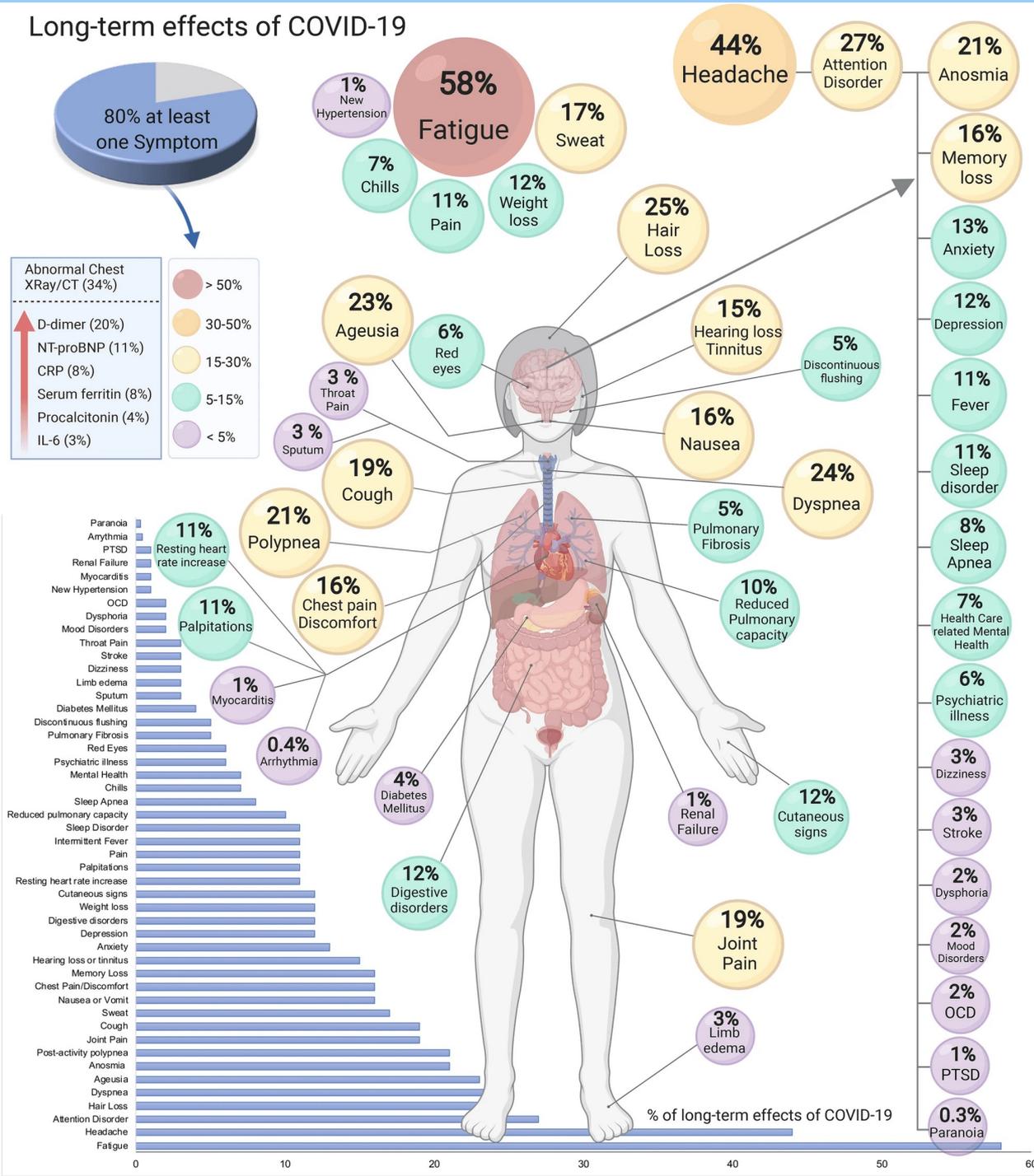


Длинный ковид: частота симптомов, мета-анализ

Пожар мозга, нечувствительность ушей, галлюцинации...
«Brain on fire, ear numbness, hallucinations...»

N=3762, 56 стран, длительность ковида > 28 дней, время выздоровления > 35 недель, осложнения у пациентов 55,9+/-25,5% в 9 системах органов. Наиболее частые симптомы через 6 месяцев: утомляемость, постнагрузочное недомогание (post-exertional malaise), когнитивная дисфункция. Рецидивы у 85,9% пациентов, вызываемые физическими упражнениями, физической или ментальной активностью и стрессом. 45,2% - укороченное рабочее расписание, 22,3% - не работали (в течение наблюдения).

Long-term effects of COVID-19



Частоты СИМПТОМОВ ДЛИННОГО КОВИДА

Частота симптомов, при длинном COVID-утомляемость - 58%, головная боль - 44%, нарушение внимания - 27%
 выпадение волос - 25% одышка - 24%

Lopez-Leon S, et al.
 More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review And meta-analysis.
 medRxiv [Preprint].
 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617.

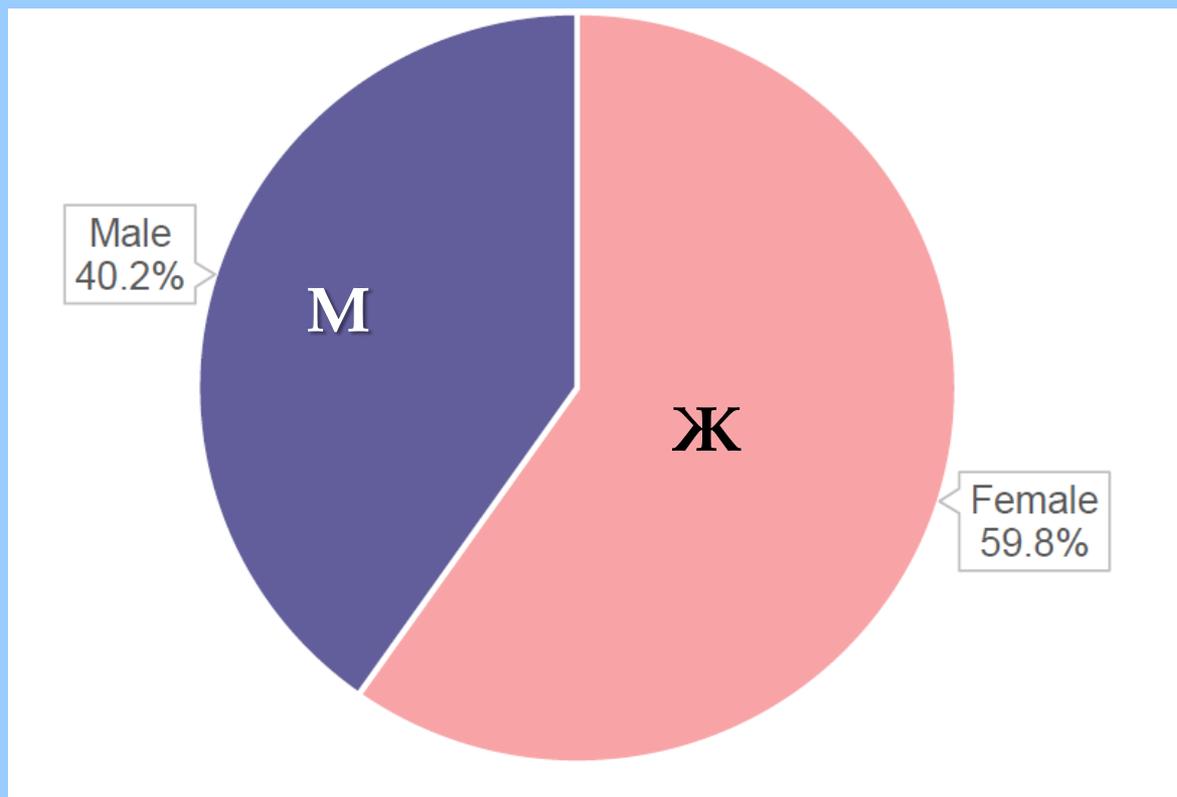
Частоты острого и длинного ковида



Siddiqui S et al. Recent Chronology of COVID-19 Pandemic. Front Public Health. 2022 May 4;10:778037

Chen C, et al. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review. J Infect Dis. 2022 Apr 16;jiac136.

Частоты длинного ковида у мужчин и женщин



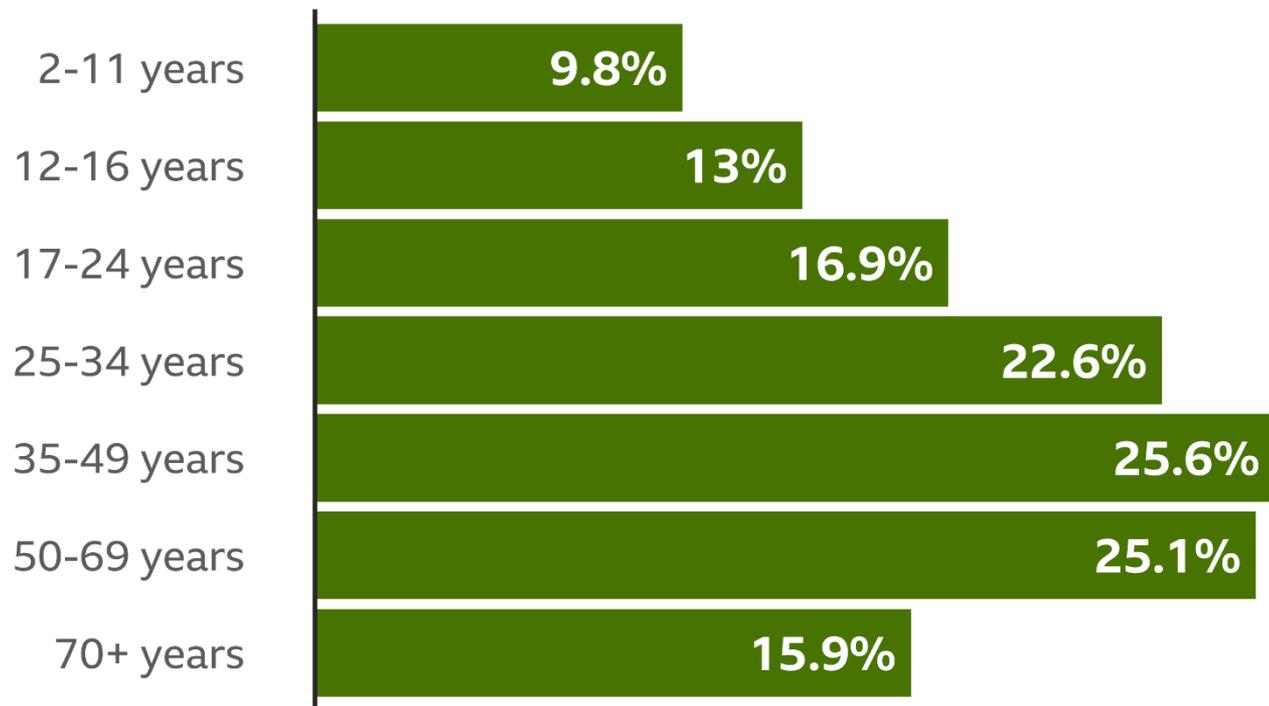
- Patients with post-COVID diagnosis by gender, October 2021-January 2022

<https://s3.amazonaws.com/media2.fairhealth.org/whitepaper/asset/Patients%20Diagnosed%20with%20Post-COVID%20Conditions%20-%20A%20FAIR%20Health%20White%20Paper.pdf>

Частота длинного ковида и возраст

People aged 35-49 most likely to report symptoms of long Covid

Percentage of people reporting a symptom at least five weeks from assumed date of infection



ONS Coronavirus Infection Survey, 26 April 2020 to 6 March 2021



Частота ПКС в России

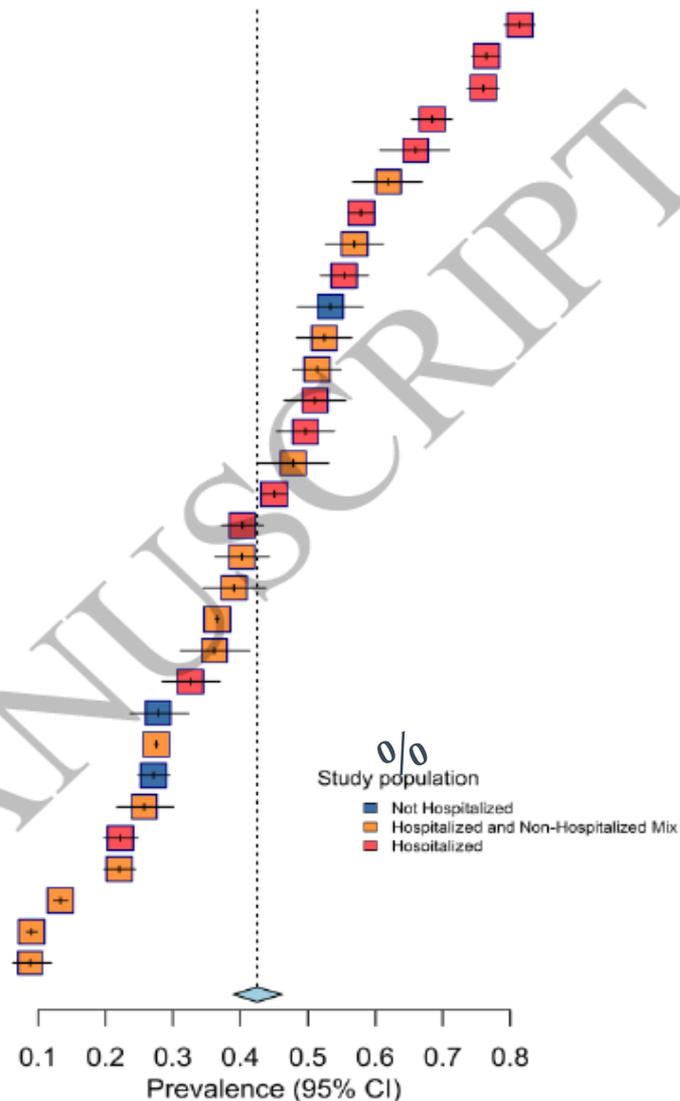
- 2649 пациентов, выписаны из 4-х больниц Москвы между 08.04 - 06.08.2020 г.
- 34% нуждались в неинвазивной вентиляции легких,
- 26% в инвазивной.
- Персистирующие симптомы ПКС имели 47,1% пациентов.
- Основные симптомы:
 - хроническая утомляемость - у 21,2%,
 - респираторная недостаточность - 17,2%,
 - одышка - 14,5%,
 - нарушения памяти - у 9,1%.

Частоты ПКС в мире 43%

Studies Prevalence (95% CI)

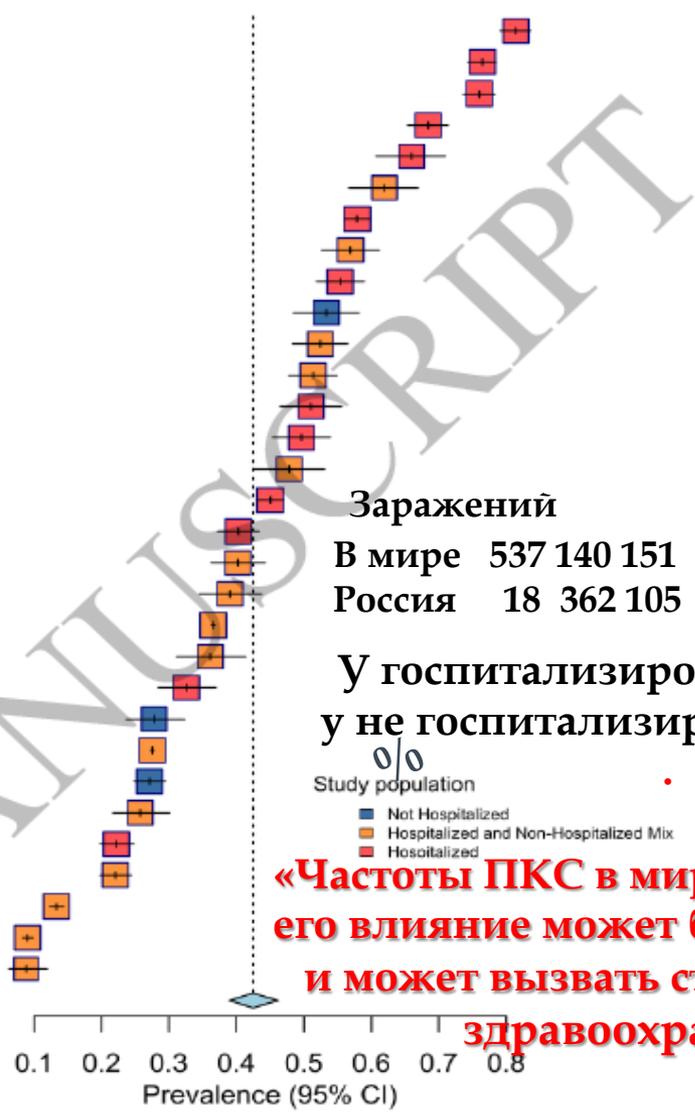
Fernández-de-Las-Peñas et al Spain	0.81 [0.79; 0.84]
Huang et al China	0.76 [0.74; 0.78]
Wong-Chew et al Mexico	0.76 [0.74; 0.78]
Ghosn et al France	0.68 [0.65; 0.71]
Areekal et al India	0.66 [0.61; 0.71]
Lemhofer et al Germany	0.62 [0.57; 0.67]
Munblit et al Russia	0.58 [0.56; 0.60]
Maestre-Muñiz et al Spain	0.57 [0.53; 0.61]
Shang et al China	0.55 [0.52; 0.59]
Desgranges et al Switzerland	0.53 [0.48; 0.58]
Hirschtick et al USA	0.52 [0.48; 0.57]
Venturelli et al Italy	0.51 [0.48; 0.55]
Morin et al France	0.51 [0.46; 0.56]
Xiong et al China	0.50 [0.45; 0.54]
Yomogida et al USA	0.48 [0.43; 0.53]
Zhang et al China	0.45 [0.43; 0.47]
Budhiraja et al India	0.40 [0.37; 0.43]
Peghin et al Europe	0.40 [0.36; 0.44]
Righi et al Europe	0.39 [0.35; 0.44]
Taquet et al USA+others	0.37 [0.36; 0.37]
Cirulli et al USA	0.36 [0.31; 0.41]
Chopra et al USA	0.33 [0.28; 0.37]
Augustin et al Europe	0.28 [0.24; 0.32]
Spotnitz et al USA	0.28 [0.27; 0.28]
Huang et al California	0.27 [0.25; 0.30]
Menges et al Switzerland	0.26 [0.22; 0.30]
Evans et al UK	0.22 [0.20; 0.25]
Naik et al India	0.22 [0.20; 0.24]
Sudre et al UK/SE/US	0.13 [0.12; 0.14]
Perlis et al USA	0.09 [0.08; 0.10]
Lampl et al Germany	0.09 [0.06; 0.12]
Total	0.43 [0.39; 0.46]

Heterogeneity: $\chi^2_{30} = 13875.94$ ($P < .001$), $I^2 = 100\%$



Studies	Prevalence (95% CI)
Fernández-de-Las-Peñas et al Spain	0.81 [0.79; 0.84]
Huang et al China	0.76 [0.74; 0.78]
Wong-Chew et al Mexico	0.76 [0.74; 0.78]
Ghosn et al France	0.68 [0.65; 0.71]
Areekal et al India	0.66 [0.61; 0.71]
Lemhofer et al Germany	0.62 [0.57; 0.67]
Munblit et al Russia	0.58 [0.56; 0.60]
Maestre-Muñiz et al Spain	0.57 [0.53; 0.61]
Shang et al China	0.55 [0.52; 0.59]
Desgranges et al Switzerland	0.53 [0.48; 0.58]
Hirschtick et al USA	0.52 [0.48; 0.57]
Venturelli et al Italy	0.51 [0.48; 0.55]
Morin et al France	0.51 [0.46; 0.56]
Xiong et al China	0.50 [0.45; 0.54]
Yomogida et al USA	0.48 [0.43; 0.53]
Zhang et al China	0.45 [0.43; 0.47]
Budhiraja et al India	0.40 [0.37; 0.43]
Peghin et al Europe	0.40 [0.36; 0.44]
Righi et al Europe	0.39 [0.35; 0.44]
Taquet et al USA+others	0.37 [0.36; 0.37]
Cirulli et al USA	0.36 [0.31; 0.41]
Chopra et al USA	0.33 [0.28; 0.37]
Augustin et al Europe	0.28 [0.24; 0.32]
Spotnitz et al USA	0.28 [0.27; 0.28]
Huang et al California	0.27 [0.25; 0.30]
Menges et al Switzerland	0.26 [0.22; 0.30]
Evans et al UK	0.22 [0.20; 0.25]
Naik et al India	0.22 [0.20; 0.24]
Sudre et al UK/SE/US	0.13 [0.12; 0.14]
Perlis et al USA	0.09 [0.08; 0.10]
Lampl et al Germany	0.09 [0.06; 0.12]
Total	0.43 [0.39; 0.46]

Heterogeneity: $\chi^2_{30} = 13875.94$ ($P < .001$), $I^2 = 100\%$



**Частота
ПКС
в мире
~ 43%**

Заражений

**В мире 537 140 151
Россия 18 362 105**

Случаев ПКС

**230 970 264
7 895 705.**

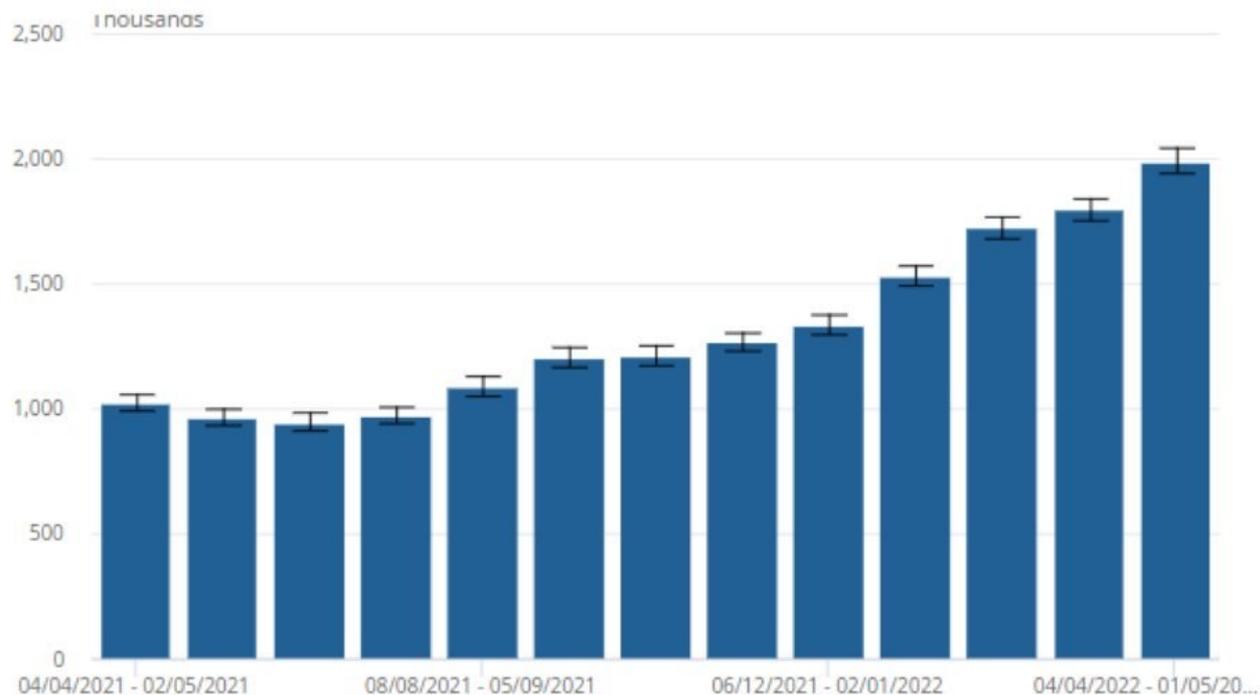
**У госпитализированных -- 54%,
у не госпитализированных - 34%**

**«Частоты ПКС в мире значительные,
его влияние может быть длительным
и может вызвать стресс у системы
здравоохранения»**

Динамика ПКС в Англии

2.0 million people were experiencing self-reported long COVID as of 1 May 2022

Estimated number of people living in private households with self-reported long COVID of any duration, UK: four-week periods ending 2 May 2021 to 1 May 2022



Source: Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 1 June 2022

Office for National Statistics

У 1 из 4-х симптоматических детей развивается длинный ковид



1 in 4 symptomatic children get long COVID

Частота ковида и длинного ковида

Взрослые

Дети/подростки

Adults

Ковид

1% asymptomatic

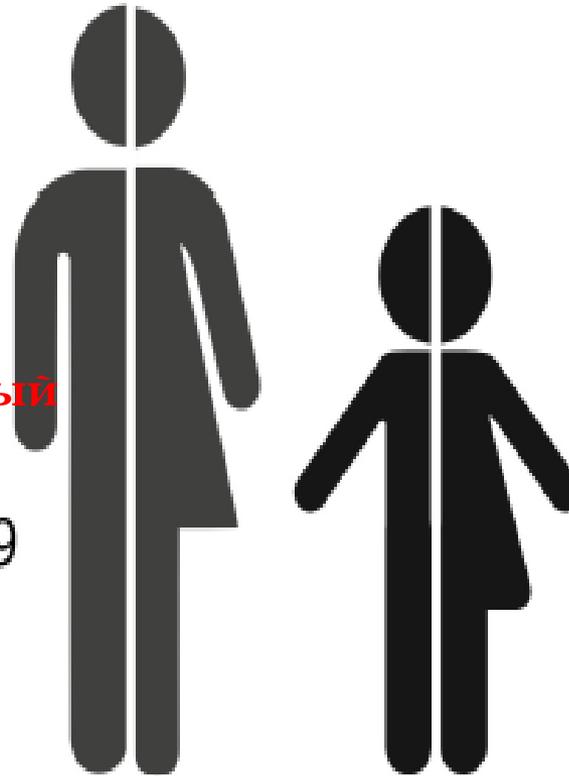
99% symptomatic

81% mild **Легкий**

19% severe **Тяжелый**

Постковид

10-61% post COVID-19
condition



Children/adolescents

Ковид

6% asymptomatic

94% symptomatic

99% mild **Легкий**

1% severe **Тяжелый**

Постовид

1-30% post COVID-19
condition

Long COVID in children and adolescents



Нейропсихиатрические

Neuropsychiatric (%)

- **Mood** 16.50 (sad, tense, angry, anxiety, depression)
- **Fatigue** 9.66
- **Sleep disorder** 8.42 (insomnia, hypersomnia, poor sleep quality)
- **Headache** 7.84
- **Cognition** 6.27 (confusion, impaired concentration, learning difficulties, memory loss)
- **Dizziness** 4.40
- **Neurological abnormalities** 0.86 (pins and needles, tremor, numbness)
- **Balance problems** 0.54

25.24%



Кардиореспираторные

Cardiorespiratory (%)

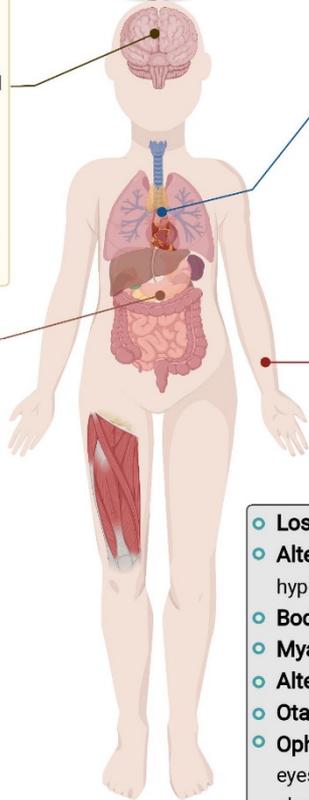
- **Respiratory symptoms** 7.62
- **Sputum/nasal congestion** 7.53
- **Orthostatic intolerance** 6.92
- **Exercise intolerance** 5.73
- **Chest pain** 4.62
- **Rhinorrhea** 4.15
- **Cough** 3.80
- **Chest tightness** 2.45
- **Variations in heart rate** 2.29
- **Palpitations** 1.27

Gastrointestinal (%)

- **Abdominal pain** 2.91
- **Constipation** 2.05
- **Diarrhea** 1.68
- **Vomiting/nausea** 1.53

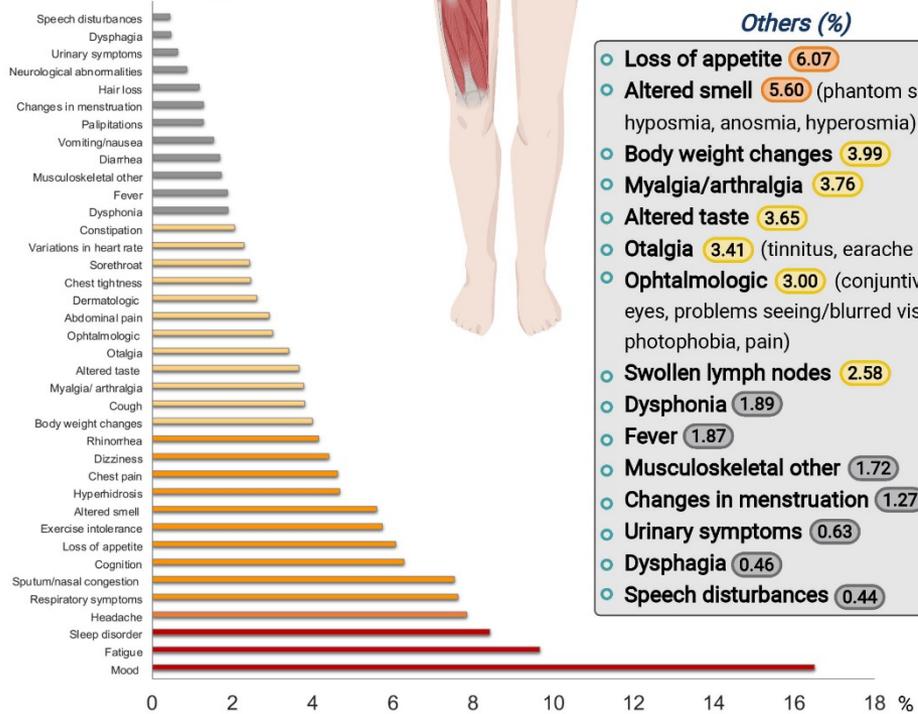
Dermatologic/Teguments (%)

- **Hyperhidrosis** 4.66
- **Dermatologic** 2.61 (dry skin, itchy skin, rashes, hives)
- **Hair loss** 1.17



Others (%)

- **Loss of appetite** 6.07
- **Altered smell** 5.60 (phantom smell, hyposmia, anosmia, hyperosmia)
- **Body weight changes** 3.99
- **Myalgia/arthritis** 3.76
- **Altered taste** 3.65
- **Otalgia** 3.41 (tinnitus, earache or vertigo)
- **Ophthalmologic** 3.00 (conjunctivitis, dry eyes, problems seeing/blurred vision, photophobia, pain)
- **Swollen lymph nodes** 2.58
- **Dysphonia** 1.89
- **Fever** 1.87
- **Musculoskeletal other** 1.72
- **Changes in menstruation** 1.27
- **Urinary symptoms** 0.63
- **Dysphagia** 0.46
- **Speech disturbances** 0.44



Частоты симптомов ПКС у детей и подростков

Behnood SA, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies. J Infect. 2022 Feb;84(2):158-170

Патофизиология развития ПКС



SEVERE COVID-19 ILLNESS IS VIRAL SEPSIS

ТЯЖЕЛОЕ ЗАБОЛЕВАНИЕ COVID-19

ЭТО ВИРУСНЫЙ СЕПСИС

У ~ 20% пациентов с COVID-19 развивается критическое состояние, которое соответствует критериям СЕПСИС-3:

«Сепсис - это жизнеугрожающая органная дисфункция, вызванная нарушением регуляции ответа организма на инфекцию».

Singer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 2016; 315:801-81

Beltran-Garcia et al: Sepsis and coronavirus disease 2019: Common features and anti-inflammatory therapeutic approaches. *Crit Care Med* 2020;48:1841-1844

Развитие бактериального и грибкового сепсиса от ССВО (воспаление) к СКПВО (противовоспалению)



Faix JD. Biomarkers of sepsis.
Crit Rev Clin Lab Sci. 2013;50(1):23-36

Синдром компенсаторного противовоспалительного ответа
CARS: compensatory anti-inflammatory response syndrome

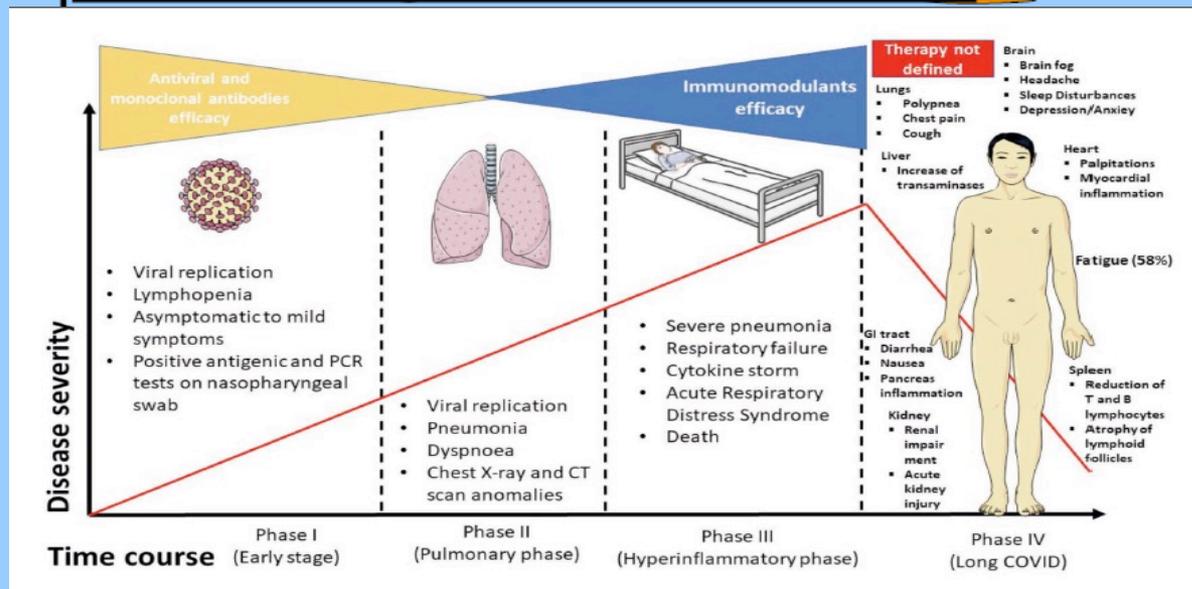
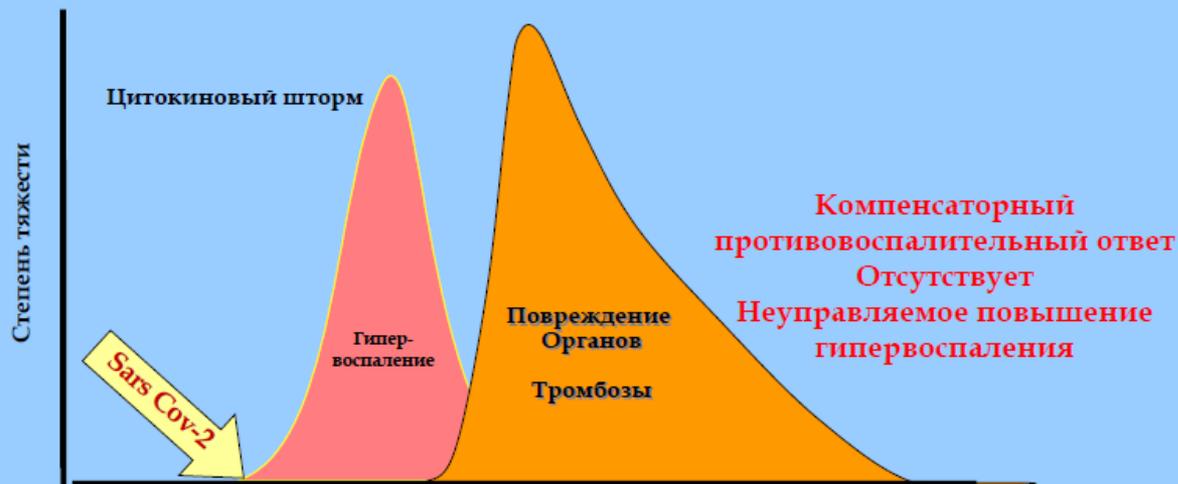
Самоубийственное развитие вирусного сепсиса COVID-19 от ССВО (воспаление) к гипервоспалению



Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

Длинный ковид как четвертая фаза инфекции Sars-Cov2

Самоубийственное развитие вирусного сепсиса COVID-19
от ССВО (воспаление) к гиперовоспалению



Патофизиология длинного ковида

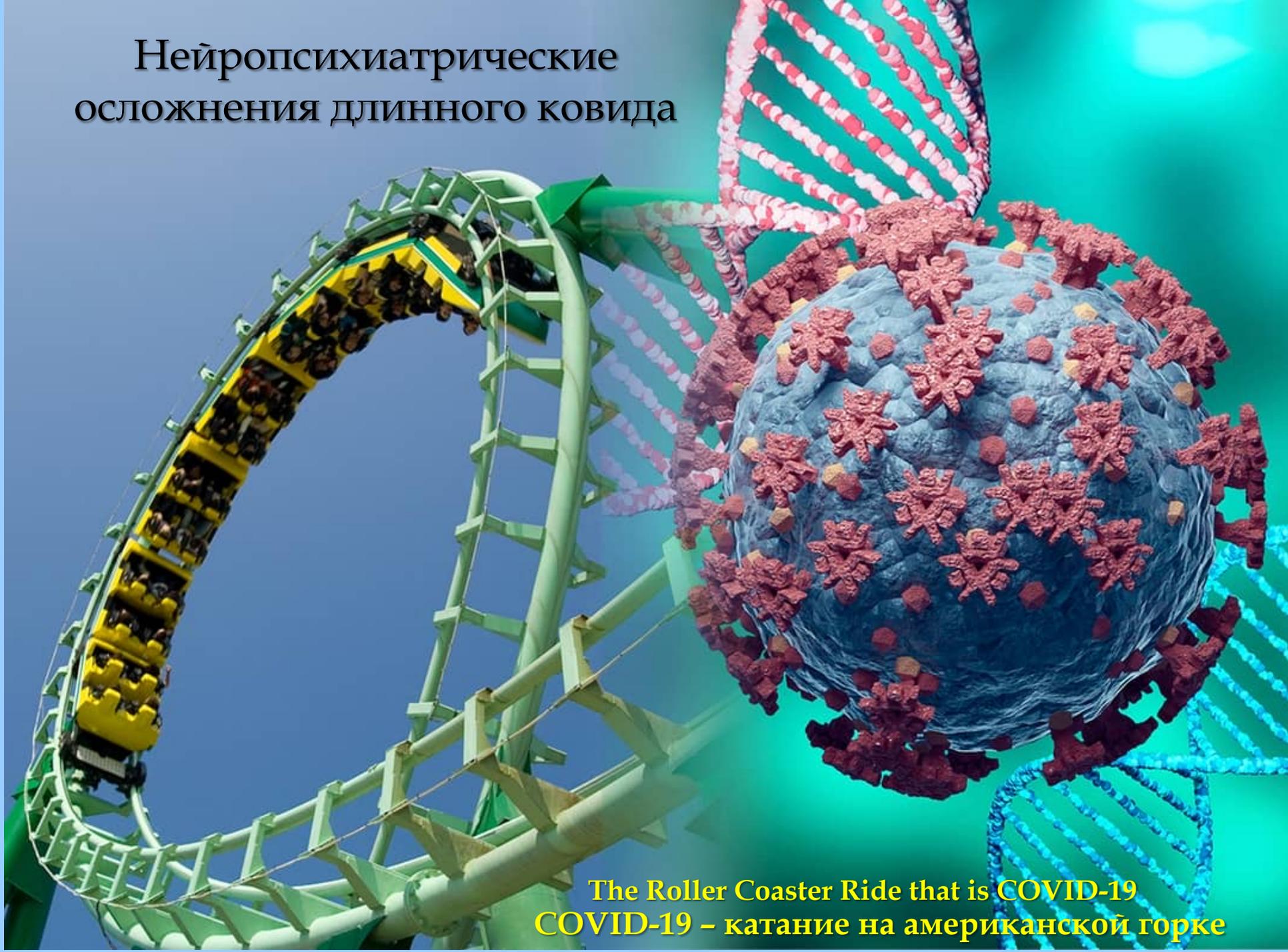
Вируса уже нет, но все еще есть и продолжают:

- **гиперактивация врожденного иммунитета;**
- **гипервоспаление;**
- **гиперкоагуляция и гипофибринолиз.**

- **По кровотоку распространяются микротромбозы, вызываемые образованием микросгустков, несущих в своем составе так же и белковые факторы воспаления и коагуляции.**

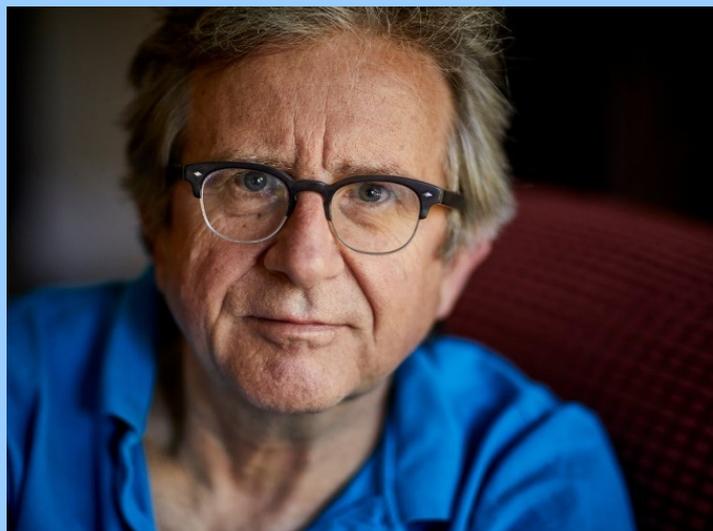
- **Развитие дисфункции различных органов.**

Нейропсихиатрические осложнения длинного ковида



The Roller Coaster Ride that is COVID-19
COVID-19 – катание на американской горке

**«Длинный ковид - странный как преисподняя».
Пациент, у которого симптомы длились месяцами**



**«7 недель я был на американских горках
длинного COVID-19:**

экстремальные эмоции и полное истощение»

Paul Garner, профессор инфекционных болезней, Ливерпуль

Weird as hell': the Covid-19 patients who have symptoms for months

<https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-people-who-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-and-cope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>

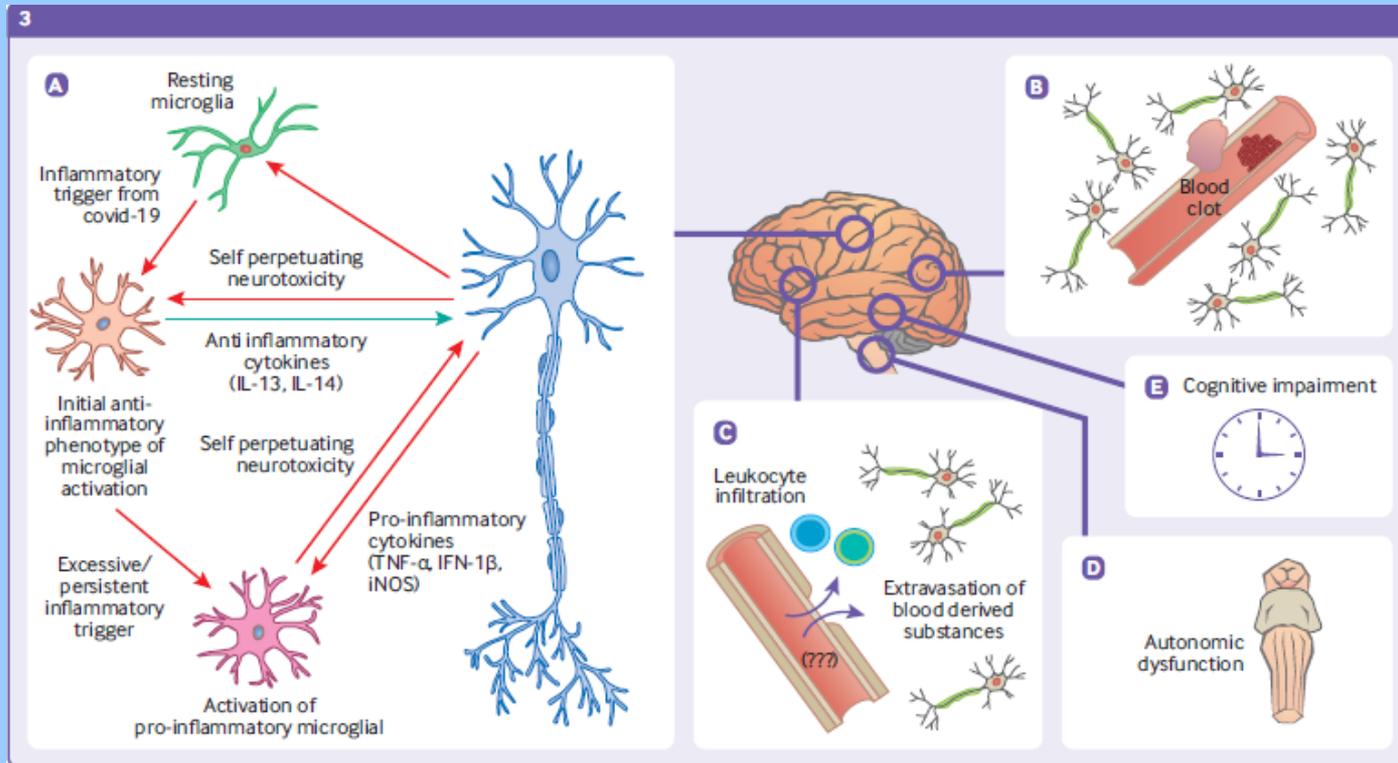
- **Осложнения ЦНС**

Утомляемость, «мозговой туман», головная боль, нарушения сна, когнитивные нарушения, эмоциональные нарушения, головокружение, дистония.

- **Осложнения периферической нервной системы**

Мышечная слабость, миалгии, аносмия (утрата обоняния), утрата вкусовых ощущений (disgeusia), ослабление слуха/шум в ушах, нарушения восприятия (sensorimotor deficits), снижение тактильной чувствительности, недомогание, тремор.

Длинный ковид: патофизиология повреждений ЦНС



- (A) Длительный иммунный ответ активирует глиальные клетки, что хронически повреждает нейроны.
- (B) Гипервоспаление и гиперкоагуляция приводят к повышенному риску тромбозов.
- (C) Повреждение гематоэнцефалического барьера и его дисфункция ведут к проникновению в мозг лейкоцитов и их инфильтрации в паренхиму мозга.
- (D) Хронический стволовой энцефалит может стать причиной вегетативной дисфункции.
- (E) Влияние длинного ковида на мозг может приводить к нарушению когнитивных функций.

Persistent Neuropsychiatric Symptoms after COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis

Population

18,917 participants
Mean Follow-Up: 77 days

6.6 % ICU/Critical **46.1 %** Hospital

15.6 % Community **31.7 %** Other

Locations Including: 51 studies

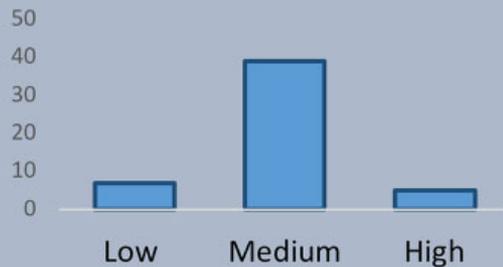


China (13) UK (5)
Italy (13) Spain (3)
USA (5) Other (12)

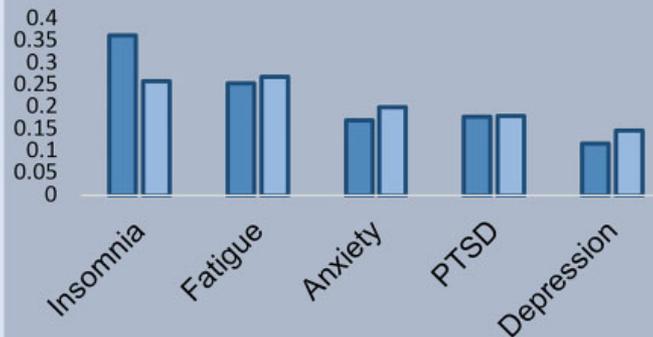
Data Sources



Study Quality:



Results

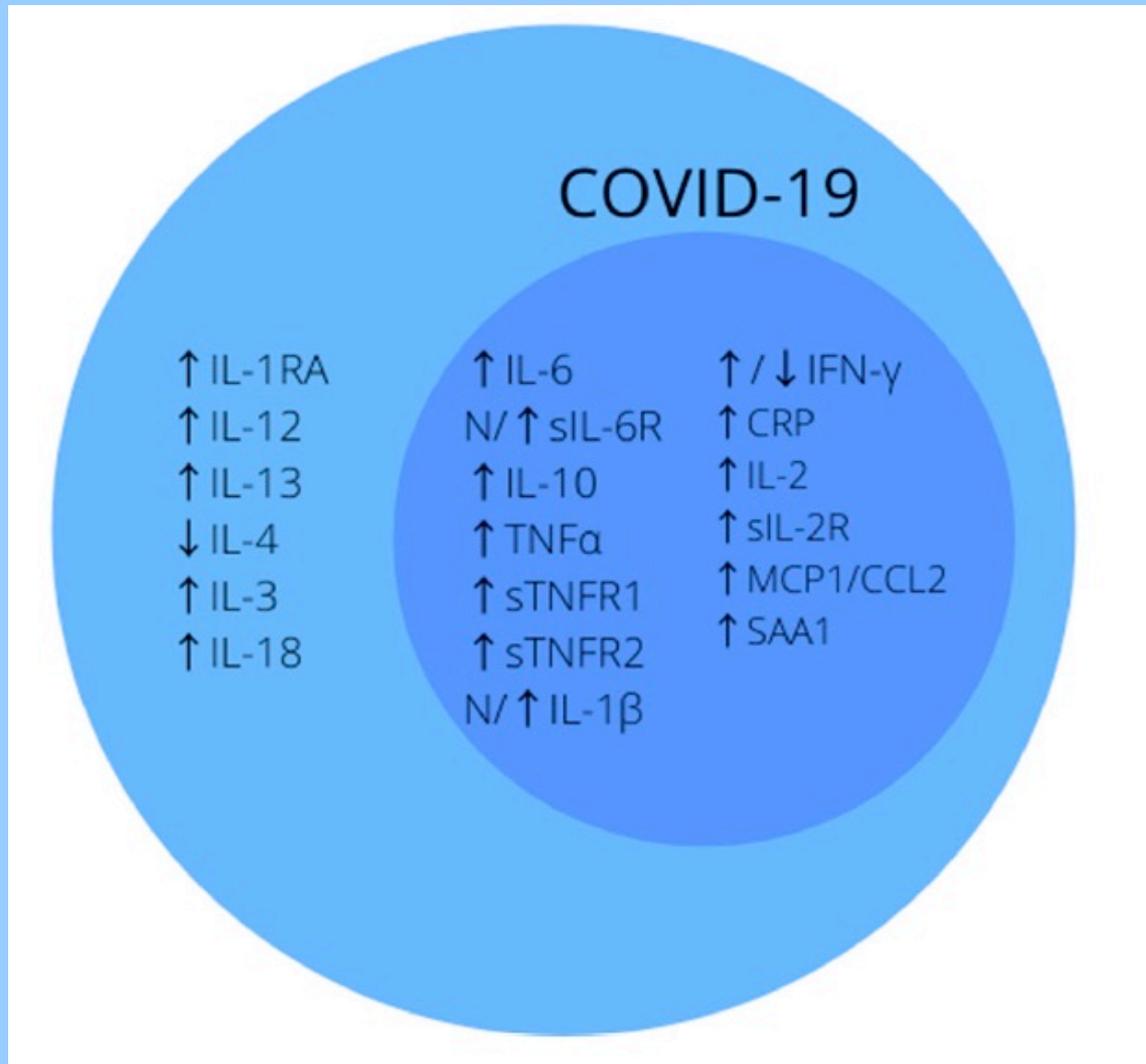


Персистирующие
нейро-
психиатрические
симптомы
после COVID-19:
систематический
обзор
и мета-анализ

Neuropsychiatric symptoms are common and persistent after recovery from COVID-19.

Abbreviations: ICU = Intensive Care Unit, PTSD = Post Traumatic Stress Disorder

Биомаркеры клинической депрессии



**Маркеры
в темно-синем
круге
совпадают
с маркерами
нарушения
гемостаза
при COVID-19**

Ночные кошмары у людей с COVID-19; инфицирует ли коронавирус наши сны?

Nature and Science of Sleep

Deeppress

open access to scientific and medical research

Open Access Full Text Article

ORIGINAL RESEARCH

Nightmares in People with COVID-19: Did Coronavirus Infect Our Dreams?

Serena Scarpelli¹, Michael R Nadorff^{2,7}, Bjorn Bjorvatn^{8,9}, Frances Chung¹⁰, Yves Dauvilliers¹¹, Colin A Espie¹², Yūichi Inoue³, Kentaro Matsui^{1,10}, Ilona Merikanto^{11,15}, Charles M Morin¹³, Thomas Penzel¹⁴, Mariusz Sieminski¹⁵, Han Fang¹⁶, Tainá Macêdo¹⁷, Sérgio A Mota-Rolim¹⁸, Damien Leger¹⁹, Giuseppe Plazzi^{20,21}, Ngan Yin Chan²², Markku Partinen²³, Courtney J Bolstad²⁴, Brigitte Holzinger^{24,25}, Luigi De Gennaro^{1,24}

¹Department of Psychology, Sapienza University of Rome, Rome, Italy; ²Hastings State University, Hastings, NE, USA; ³Department of Psychiatry and Behavioral Sciences, Baylor College of Medicine, Houston, TX, USA; ⁴Department of Public Health and Primary Care, University of Bergen and Norwegian Competence Center for Sleep Disorders, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway; ⁵Department of Anesthesiology and Pain Medicine, University Health Network, University of Toronto, Toronto, Canada; ⁶Sleep-Wake Disorders Unit, Department of Neurology, Gui-de-Chauliac Hospital, CHU Montpellier, INM, Univ Montpellier, INSERM, Montpellier, France; ⁷Sleep and Circadian Neuroscience Institute, Nuffield Department of Clinical Neurosciences, University of Oxford, Oxford, UK; ⁸Tokyo Medical University, Tokyo, Japan; ⁹Department of Laboratory Medicine, National Center Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry, Kodaira, Japan; ¹⁰Department of Psychiatry, Toho Women's Medical University, Tokyo, Japan; ¹¹SleepWell Research Program, Faculty of Medicine, University of Helsinki, Helsinki, Finland; ¹²Department of Public Health Solutions, Finnish Institute for Health and Welfare, Helsinki, Finland; ¹³Ecole de Psychologie, Centre d'étude des troubles du sommeil, Centre de recherche CERVIO/Brain Research Center, Université Laval, Québec, Canada; ¹⁴Sleep Medicine Center, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany; ¹⁵Department of Emory Sleep Medicine, Medical University of Gdańsk, Gdańsk, Poland; ¹⁶Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Feinberg School of Medicine, Northwestern University, Chicago, IL, USA; ¹⁷Department of Psychology, Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil; ¹⁸Brain Institute, Physiology and Behavior Department, and Onofre Lopes University Hospital - Federal University of Rio Grande do Norte, Natal, Brazil; ¹⁹Université de Paris, APHP, Hôpital-Dieu, Centre du Sommeil et de la Vigilance, Paris, France; ²⁰IRCCS, Istituto delle Scienze Neurologiche di Bologna, Bologna, Italy; ²¹Department of Biomedical, Metabolic and Neural Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, Modena, Italy; ²²Chiu Kone Family Sleep Assessment Unit, Department of Psychiatry, Faculty of Medicine, The Chinese University of Hong Kong, Shatin, Hong Kong, Special Administrative Region, People's Republic of China; ²³Helsinki Sleep Clinic, Turvankatu HealthCare, and Department of Neurosciences, Clinicum, University of Helsinki, Helsinki, Finland; ²⁴Institute for Consciousness and Dream Research, Vienna, Austria; ²⁵Medical University Vienna, Postgraduate Master Program Medical Sleep Medicine, ZK-Schlafstadien, Vienna, Austria; ²⁶IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy

Correspondence: Luigi De Gennaro, Tel +39-06-49917647, Fax +39-06-49917711, Email luigi.degennaro@uniroma1.it

Introduction: A growing number of studies have demonstrated that the coronavirus disease-19 (COVID-19) pandemic has severely affected sleep and dream activity in healthy people. To date, no investigation has examined dream activity specifically in COVID-19 patients.

Methods: As part of the International COVID-19 Sleep Study (ICOSS), we compared 544 COVID-19 participants with 544 matched-controls. A within-subjects comparison between pre-pandemic and pandemic periods compared separately for controls and COVID-19 participants were performed on dream recall and nightmare frequency (DRF, NF). Also, non-parametric comparisons between controls and COVID-19 participants were carried out. Further, we compared psychological measures between the groups collected during pandemic. Ordinal logistic regression to detect the best predictors of NF was performed.

Results: We found that people reported greater dream activity during the pandemic. Comparisons between controls and COVID-19 participants revealed a) no difference between groups concerning DRF in the pre-pandemic period and during the pandemic; b) no difference between groups concerning nightmare frequency in the pre-pandemic period; and c) COVID-19 participants reported significantly higher NF than controls during pandemic ($p = 0.003$). Additionally, we showed that a) anxiety, depression, post-traumatic stress-disorder (PTSD) symptom scores were higher in COVID-19 participants than controls; and b) quality of life and health as well as wellbeing (WHO-5) scores were significantly higher in controls than COVID-19 participants. Finally, ordinal logistic regression indicates that DRF ($p = 0.001$), PTSD ($p = 0.001$), anxiety ($p = 0.015$), insomnia ($p = 0.039$), COVID-19 severity ($p = 0.014$), sleep duration ($p = 0.003$) and age ($p = 0.001$) predicted NF.

Discussion: Our work shows strong associations between increased nightmares in those reporting having had COVID-19. This suggests that the more that people were affected by COVID-19, the greater the impact upon dream activity and quality of life.

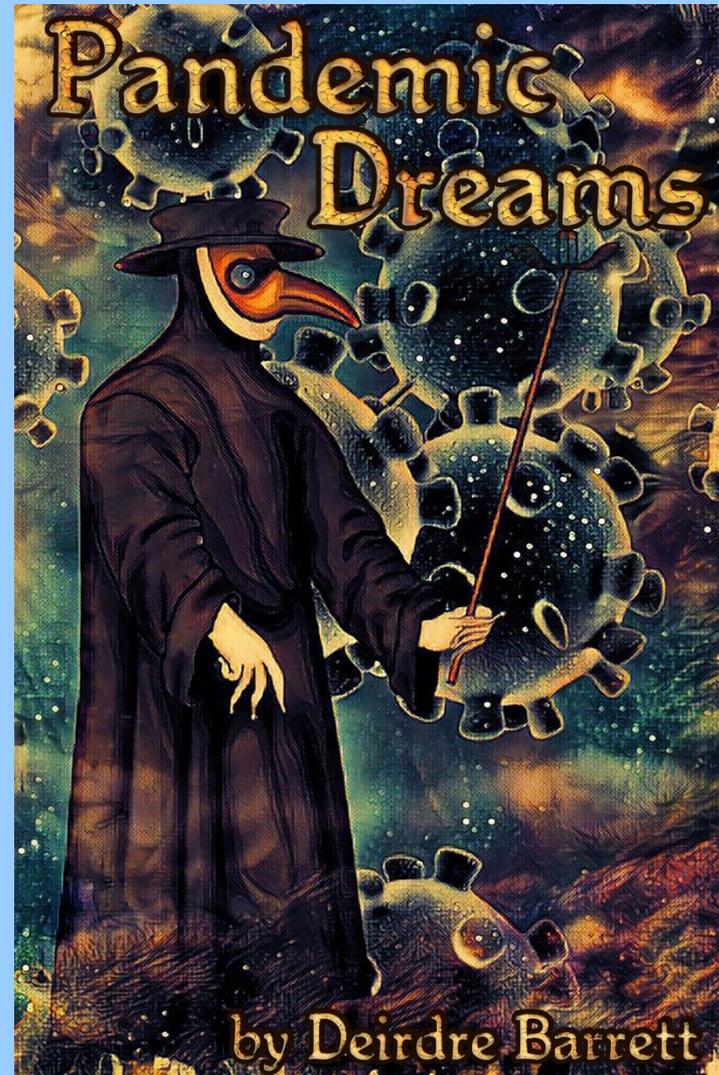
Keywords: dreaming, pandemic, sleep, PTSD, anxiety, COVID-19 severity

Nature and Science of Sleep 2022;14:93-108

93

Received: 21 October 2021
Accepted: 1 January 2022
Published: 24 January 2022

© 2022 Scarpelli et al. This work is published and licensed by Dove Medical Press Limited. The full terms of this license are available at <http://www.dovepress.com/terms-and-conditions>. The copyright in this article is owned by Dove Medical Press Limited. All rights reserved. No commercial use of this work is permitted without our explicit permission. See <http://www.dovepress.com/terms-and-conditions> for more information. For all other uses, permission should be sought from Dove Medical Press Limited. This article published in the journal *Nature and Science of Sleep*, volume 14, number 1, 2022. Please see the journal website for more information.



Длинный ковид: факторы риска

More than 5 initial symptoms
Initial disease severity
Female sex
↑ levels of D-dimer or C-reactive protein
↓ lymphocyte count

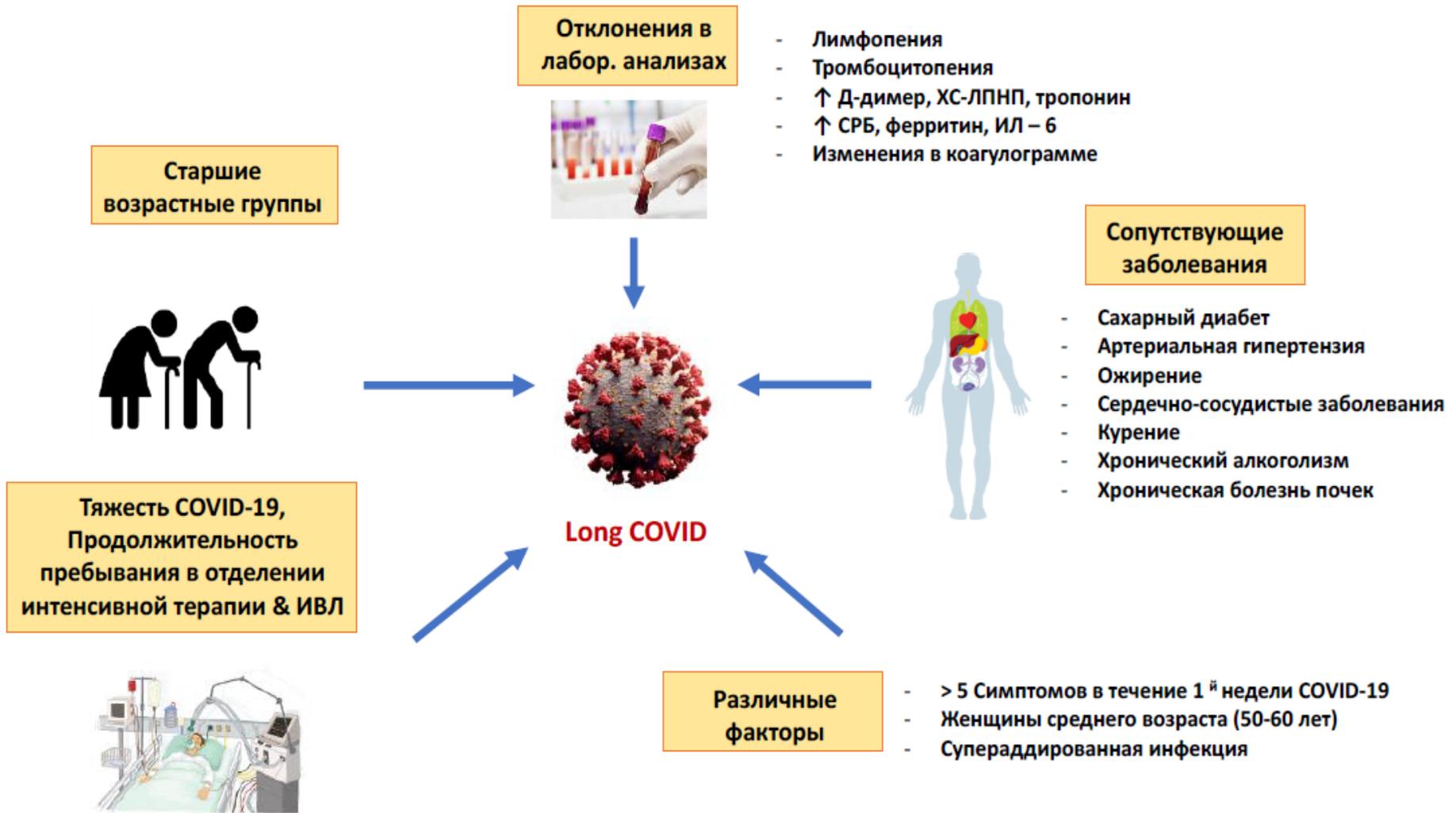
- Более 5 симптомов при поступлении с ковидом
- Исходная тяжесть инфекции
- Женский пол
- Высокие уровни Д-димера или СРБ
- Пониженные лейкоциты

Длинный ковид: факторы риска

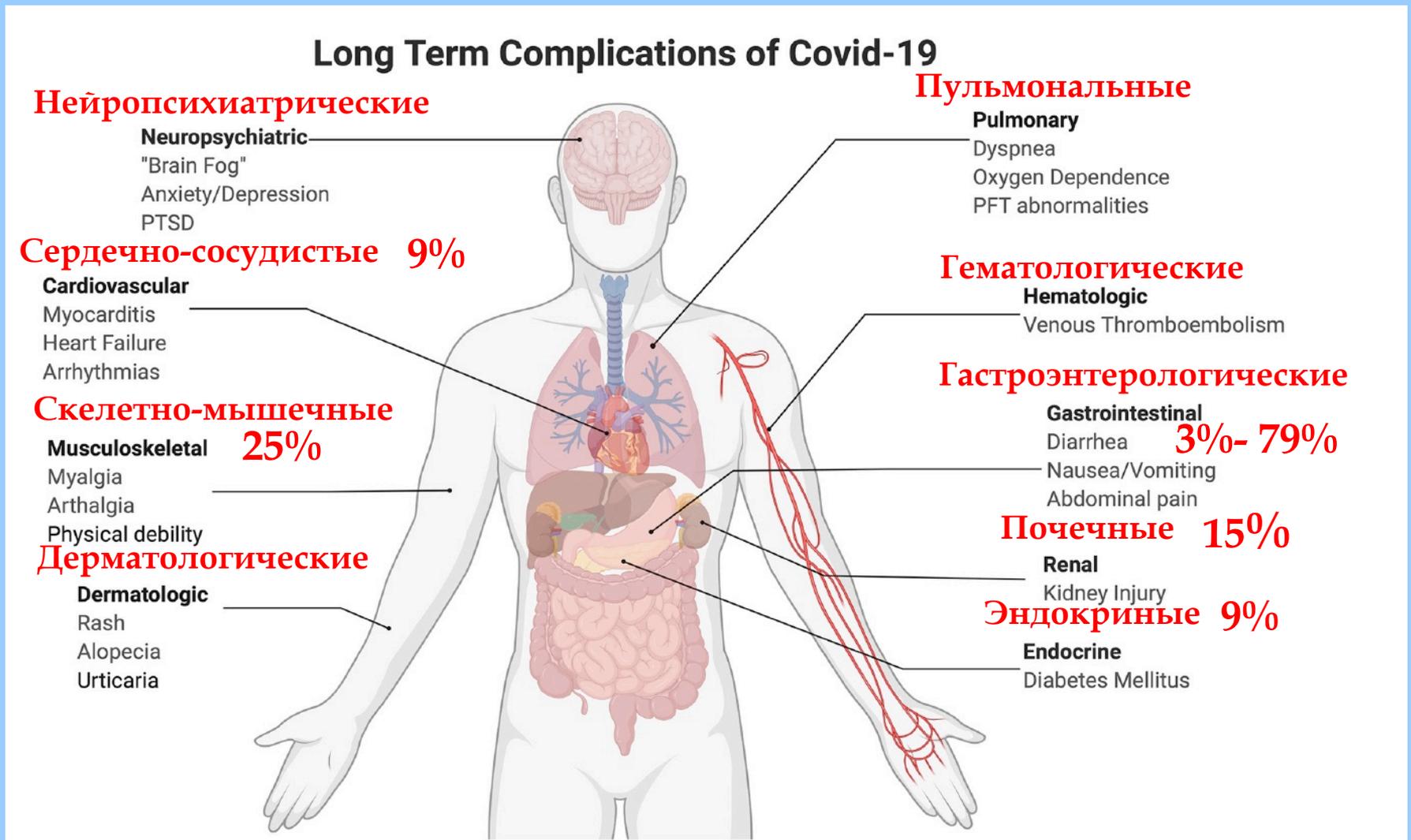
Pre-existing comorbidity
Prior psychiatric disorder
Old age
↑ levels of interleukin-6, procalcitonin, troponin-1,
blood urea nitrogen, or neutrophil count

- Предшествовавшая коморбидность
- Предшествовавшие психиатрические расстройства
- Пожилой возраст
- **Высокие:**
- Прокальцитонин (ПКТ),
- ИЛ-6,
- тропонин,
- азот мочевины крови,
- количество нейтрофилов

Предикторы/факторы риска Long-COVID



ПКС: частота осложнений систем органов

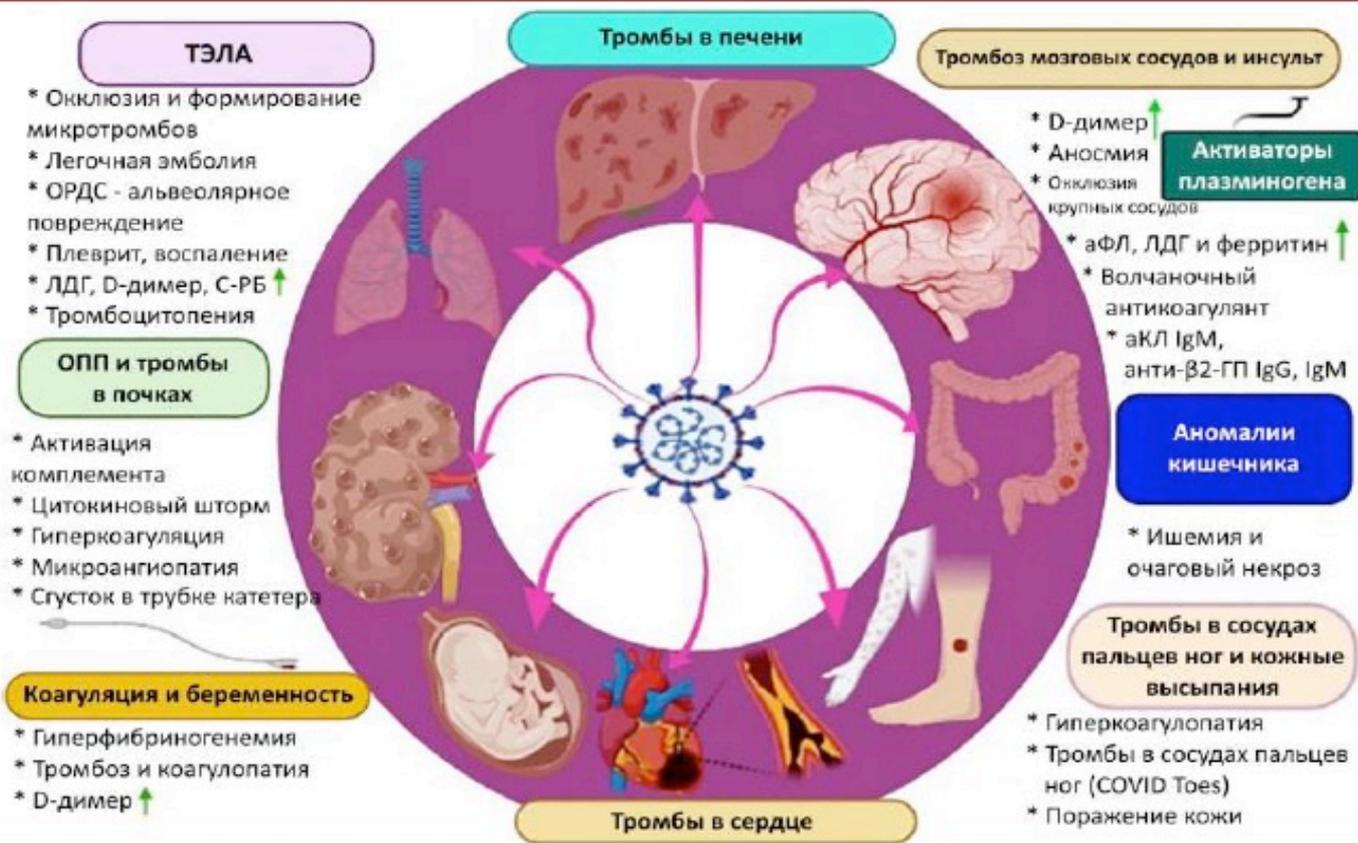


Desai AD, et al.. Long-term complications of COVID-19. Am J Physiol Cell Physiol. 2022 Jan 1;322(1):C1-C11

Dennis A, et al. 2022. Multi-organ impairment and Long COVID: a 1-year prospective, longitudinal cohort⁴¹ study. medRxiv. preprint March 21, 2022

Осложнения гемостаза при остром и длинном ковиде

Тромботические поражения органов, вызванные COVID-19



Адаптировано из: Vinayagam S., Sattu K. SARS-CoV-2 and coagulation disorders in different organs //Life Sciences. – 2020. – С. 118431.

10

Механизмы нарушений гемостаза при остром COVID-19

Sars Cov-2 инфицирует клетки эндотелия, выстилающие кровеносные сосуды изнутри, на поверхности которых расположены рецепторы АПФ2,

- вызывает в них цитокиновый шторм (гипервоспаление) и повреждает их.

Для предотвращения кровотечений из поврежденных сосудов, в них индуцируется образование тромбов:

- в начальной фазе инфекции преимущественно в легких,
- затем, при тяжелом течении COVID-19, в других органах:

- в которых может происходить образование тромбоэмболии (закупорки сосудов оторвавшимся тромбом)

- и развитие гипоксии.

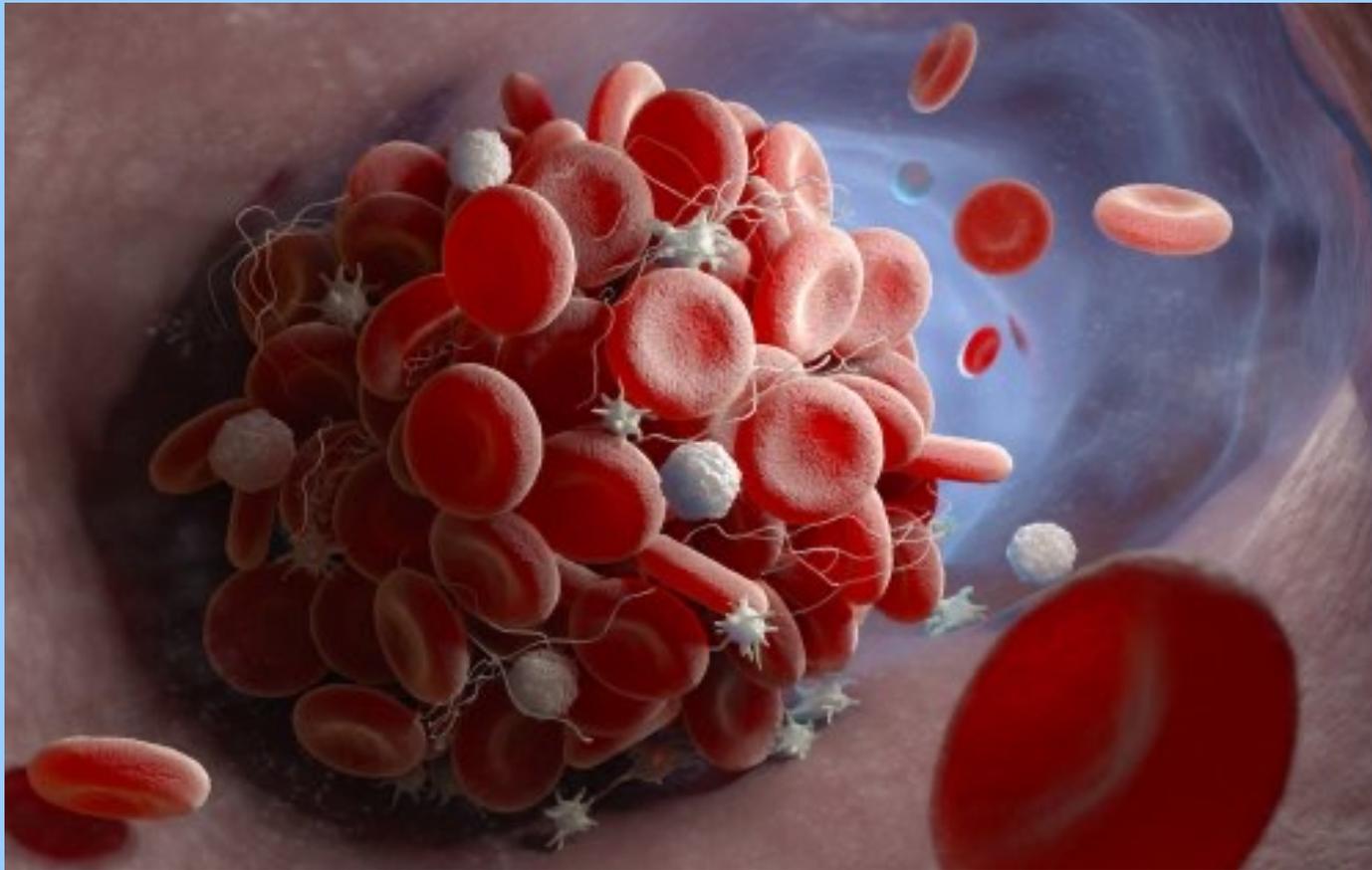
Острый COVID-19: «эпидемия» гиперкоагуляции внутри организма

- **Гиперкоагуляция стимулируется взаимоактивирующим взаимодействием между воспалением и коагуляцией:**
- **воспаление повышает коагуляцию, повышенная коагуляция приводит к гипервоспалению, которое ведет к гиперкоагуляции –**
- **к «эпидемическому» распространению микротромбозов и тромбозов внутри организма, а**
- **гиперкоагуляция приводит к нарушению иммунитета и к ОРДС .**

Domingo P et al. The four horsemen of a viral Apocalypse: The pathogenesis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). EBioMedicine. 2020 Aug;58:102887

Могут ли микросгустки помочь объяснить мистерию длинного ковида?

Could microclots help explain the mystery of long Covid?



Почему длинный ковид поражает все органы

При ПКС (как и при остром ковиде) в легких обнаруживаются фибриновые амилоидные микросгустки (microclots), в которых «упакованы»: - фактор воспаления сывороточный амилоид А (Serum Amyloid A, SAA4)), который поэтому в свободном состоянии не обнаруживаются и,

- факторы коагуляции, (плазминоген, фибриноген, фактор Виллебранда и, альфа-2-антиплазмин, ингибирующий фибринолиз.

- Вирусный белок S-1 («шип») индуцирует в микросгустках образование фибрина (фибриногена) устойчивого к фибринолизу.

- В целом, устойчивые к фибринолизу микросгустки «разносят» по организму гипервоспаление и гиперкоагуляцию.

Kell DB, Laubscher GJ, Pretorius E. A central role for amyloid fibrin microclots in long COVID/PASCorigins and therapeutic implications. *Biochem J.* 2022 Feb 17;479(4):537-559.

Grobbelaar LM et al. SARS-CoV-2 spike protein S1 induces fibrin(ogen) resistant to fibrinolysis: implications for microclot formation in COVID-19. *Biosci Rep.* 2021 Aug 27;41(8):BSR20210611

Экспериментальная терапия длинного ковида: оправдан ли риск ?

- Частные клиники в Европе предлагают «лечить» ПКС с помощью афереза. Полагается, что аферез снижает вязкость крови и улучшает ее доставку в мельчайшие кровеносные сосуды за счет "удаления микротромбов».

- Клинических испытаний этой терапии не проводилось и ее эффективность не доказана.

Тем не менее, продолжают поступать тысячи медицинских туристов, некоторые из них потратили все свои сбережения – при этом их состояние их заметно не улучшилось

- Полагается, что что лица, страдающие от ПКС не могут ждать завершения клинических испытаний, фактически оставаясь инвалидами;

- возможные преимущества экспериментальных процедур перевешивают возможные риски

Экспериментальная терапия длинного ковида: оправдан ли риск - цена вопроса

Gitte Boumeester (Нидерланды), ПКС: парализующая усталость
- чтобы добраться из спальни на кухню необходимы два часа.



После афереза симптомы длинного ковида остались:
усталость, затуманенность сознания, одышка, боль в груди.
Дважды пыталась вернуться к работе, после второй неудачной
попытки уволилась. На поездку и лечение потратила €15 000 .

Davies M. Long covid patients travel abroad for expensive and experimental "blood washing". BMJ. 2022 Jul 12;378:o1671

ПКС: риски сердечно-сосудистых осложнений

Развитие дисаритмии - 1,69;

Воспалительные заболевания сердечного перикарда - 2,02;

Ишемическая болезнь сердца - 1,66;

Другие кардиальные патологии - 1,72 ;

Тромбоэмболические повреждения - 2.39.

Риски возрастают с тяжестью перенесенного ковида.

У пациентов, находившихся в ОИТ:

- риск фибрилляции предсердий - 7,69

против 1,32 у не госпитализированных;

- риск сердечной недостаточности - 6,05

против 1,37 у не госпитализированных пациентов.

ПКС - сердечно - сосудистые осложнения: патофизиология и биомаркеры



Длинный ковид: ренальные осложнения

При остром ковиде дисфункции почек развиваются у 25-28% , включающих развитие ОПП разной степени тяжести.

При этом вирус может инфицировать почки и вызывать тубулярную и гломерулярную.



Другой механизм: гипервоспаление, гиперкоагуляция и тромбоз эмболические повреждения могут приводить к гломерулярной дисфункции. Ренальная заместительная терапия после этого этого становится необходимой 8-10% пациентов. Восстанавливаются ли функции почек после выписки?

ПКС: снижение СКФ после ренальной дисфункции в острой фазе ковида

При наблюдении 1734 пациентов в течение 342 дней после выписки у них было выявлено снижение СКФ на 8,3%.

У лиц с ОПП, в острой фазе ковида снижение СКФ было более резким и составляло: при ОПП первой стадии – на 6,02%, риск снижения – 3,09; второй стадии – на 16,0%, риск – 11,82; при ОПП третьей стадии – на 17,19%, риск 22,06.

Gu X, et al. Association of acute kidney injury with 1-year outcome of kidney function in hospital survivors with COVID-19: A cohort study. EBioMedicine. 2022 Feb;76:103817

При наблюдении в течение 6 месяцев после выписки 1393 пациентов, из которых 6% имели ОПП в острой фазе ковида, было выявлено, что в последствии 35% из них имели СКФ <90 мл/мин/1,73 м². У 13% пациентов, не имевших ОПП, так же было выявлено снижение СКФ.

Huang C et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. Lancet. 2021 Jan 16;397(10270):220-232.

ПКС: биомаркеры ренальной дисфункции

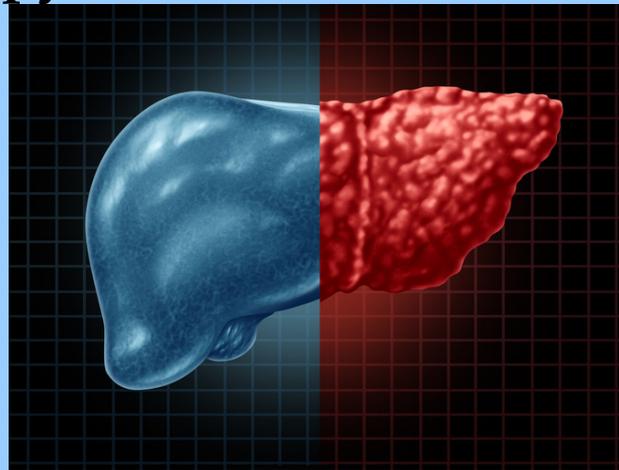
**Измерение сывороточного креатинина при остром и
длинном ковидах не выявляет ранние стадии развития
гломерулярной дисфункции и не оценивает тубулярного
повреждения почек.**

**Для комплексного исследования дисфункции почек
рекомендуется использование так же и измеряемых в моче
тубулярных биомаркеров, таких как альфа 1 микроглобулин
(α 1-microglobulin) и тканевой ингибитор металло-
протеиназы-2 (tissue inhibitor of metalloproteinases-2).
Особенно рекомендуется измерение уровней цистатина С.
При его определении в сыворотке это биомаркер
гломерулярной дисфункции, а при измерении в моче –
тубулярной.**

Puthumana J et al. Biomarkers of inflammation and repair in kidney disease progression. J Clin Invest. 2021 Feb 1;131(3):e139927.

Длинный ковид: осложнения печени

При наблюдении 373 пациентов установлено, что в течение острого ковида 57,5% имели повышенный уровень, по крайней мере, одного из биомаркеров дисфункции печени: АЛТ, АСТ и билирубина.



Через 1 год в аналогичная картина наблюдалась у 24,0% пациентов. «Таким образом, один из четырех пациентов, перенесших ковид, в течение 1 года после выписки имел персистирующее повышение биомаркеров дисфункции печени».

Длинный ковид: патофизиология повреждений печени

- При многопараметрической ультразвуковой эластографии 90 пациентов, 56 из которых перенесли ковид за 3–9 месяцев до исследования (34 человека контроль, без ковида)**
- было обнаружено, что у пациентов с длинным ковидом были начительно нарушены показатели:**
- эластичности, вязкости и степени стеатоза печени, при этом самые выраженные изменения были ассоциированы со степенью фиброза и положительно коррелировали с повышением биомаркеров повреждения печени.**

Сахарный диабет: от острого ковида к длинному

- **Сахарный диабет стимулирует развитие COVID-19,
а COVID-19 стимулирует развитие диабета**
- **Вирус Sars Cov-2 инфицирует поджелудочную железу
и снижает секрецию инсулина**
 - **Гипергликемия повреждает иммунитет
и стимулирует развитие COVID-19**
- **Частота развития СД при COVID-19 и выживаемость**
- **COVID-19: СД повышает частоту развития сердечно-
сосудистых осложнений**
 - **COVID-19: СД повышает частоту развития
ренальных осложнений**

Риск развития диабета при ковиде и после него

При ковиде.

При наблюдении 551 госпитализированного пациента: 46% имели гипергликемию, а 27% нормогликемию. Гликемические нарушения персистировали, по крайней мере, в течение двух месяцев после выписки.

Montefusco L, et al. Acute and long-term disruption of glycometabolic control after SARS-CoV-2 infection. *Nat Metab* 2021; 3: 774-85.

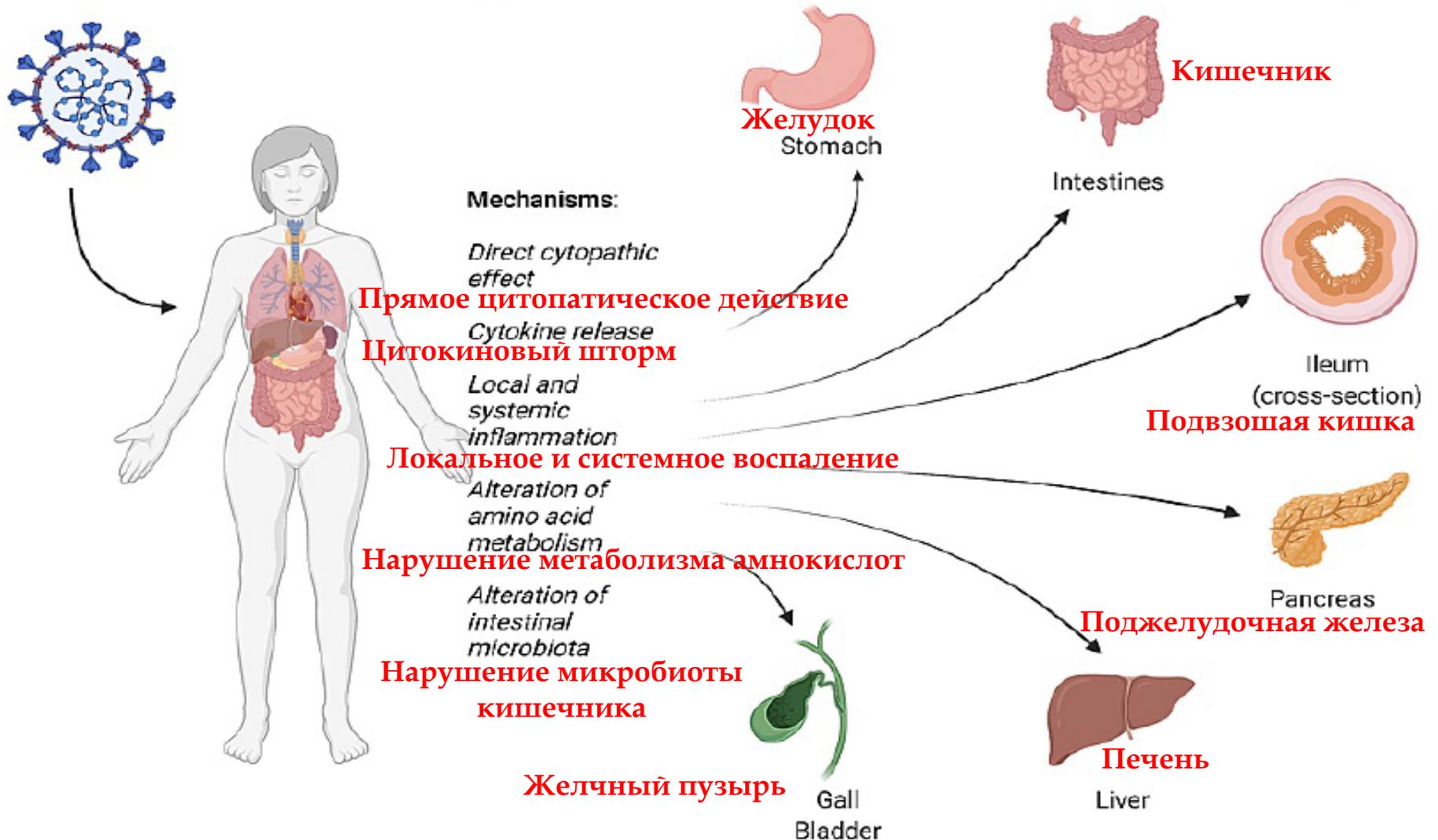
После ковида.

При наблюдении 181280 пациентов, перенесших ковид **и не имевших диабета**, установлено, что через 30 дней после выписки и в течение следующих 12 месяцев риск развития новых случаев СД составил - 1,85. Уровни риска положительно коррелировали с тяжестью ковида у не госпитализированных, госпитализированных и у пациентов ОИТ.

Xie Y, et al. . Risks and burdens of incident diabetes in long COVID: a cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2022; published online March 21. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(22\)00044-4](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(22)00044-4)

Длинный ковид: дисфункция микробиома

Влияние SARS-CoV-2 на системы органов желудочно-кишечного тракта



Ковид: дисрегуляция микробиома

Исследования показали, что от 3% до 79% пациентов с ковидом имеют нарушения желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), такие как диарея, абдоминальная боль, отрыжка, рвота и кровотечения.

Wong SH, et al. Covid-19 and the digestive system. J. Gastroenterol. Hepatol. 2020 May; 35: 744-8.

У пациентов с диареей, по сравнению с пациентами без таковой, часто развивается полиорганная недостаточность и необходимость перевода в ОИТ.

Zhang L, et al. Diarrhea and altered inflammatory cytokine pattern in severe coronavirus disease 2019: impact on disease course and in-hospital mortality. J. Gastroenterol. Hepatol. 2021 Feb; 36: 421-9.

Длинный ковид:

дисрегуляция микробиома продолжается

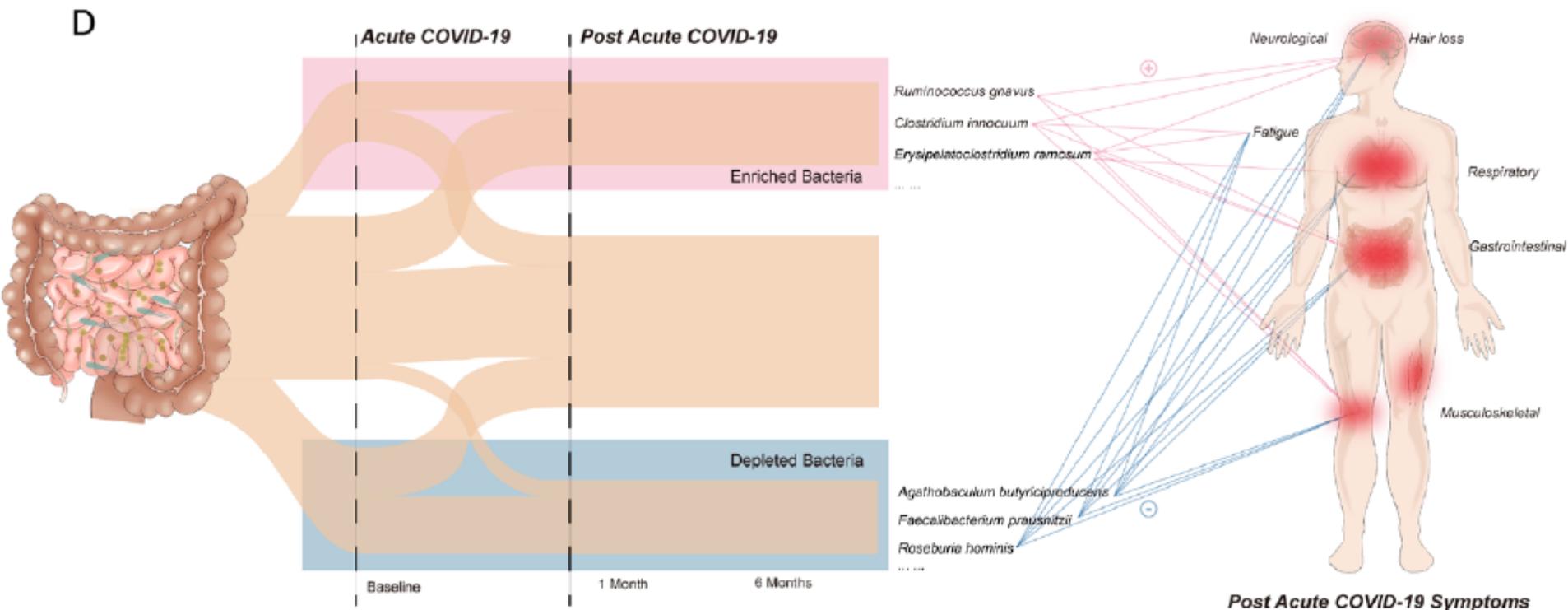
Дисфункция ЖКТ проявляется в течение, по крайней мере, в течение 6 месяцев после выписки. При этом микробиомный профиль (видовой состав микро-организмов в ЖКТ) значительно отличается от такового при остром ковиде.

Обнаружена сильная корреляция между показателями множественности различных полезных бактерий и риском развития ПКС через 6 месяцев.

Утрата таких симбионтов, принадлежащих к родам *Bifidobacteria*, *Roseburia* и *Faecalibacteria*, которые имеют иммунномодуляторные функции, связана с развитием длинного ковида

Динамика микробиоты при остром ковиде и при ПКС

Профиль микробиома влияет на восприимчивость к развитию ПКС и отражает его различные симптомы



Профиль микробиома при поступлении связан с риском развития ПКС в течение 6 месяцев после выписки

Liu Q et al. Gut microbiota dynamics in a prospective cohort of patients with post-acute COVID-19 syndrome. Gut. 2022 Mar;71(3):544-552.

От острого ковида к длинному: развитие симптомов

Острая фаза

Краткосрочные осложнения

Длинный ковид

<p>Одышка Кашель Боль в горле Кашель с мокротой</p>	<p>«Матовое стекло» Уплотнение легочной ткани Симптом «булыжной мостовой» Нарушение диффузионной способности легких Снижение эластичности легочной ткани, обструктивные изменения в легких</p>	<p>Одышка Кашель Боль в горле Кашель с мокротой</p>	<p>«матовое стекло» Фиброзные интерстициальные изменения в легких Нарушение диффузионной способности легких Нарушение эластичности легких Признаки обструкции дыхательных путей</p>	<p>Одышка кашель</p>	<p>«матовое стекло» Фиброзные интерстициальные изменения Нарушение диффузионной способности легких</p>
<p>Гиперкоагуляция/тромбоз Лейкопения лимфопения</p>	<p>тромбоз</p>	<p>Тромбоз (редко)</p>			

От острого ковида к длинному: развитие симптомов

Острая фаза

Краткосрочные осложнения

Длинный COVID

Боль в груди сердцебиение Отек нижних конечностей	Миокардит ИМ Сердечная недостаточность Кардиогенный шок	Боль в груди Сердцебиение Отек нижних конечностей	Миокардит Сердечная недостаточность Аритмия	Боль в груди Сердцебиение Отек нижних конечностей	Миокардит Сердечная недостаточность аритмия
ОПП Снижение СКФ		ХБП Снижение СКФ		ХБП Снижение СКФ	
Диарея Запор тошнота	Снижение аппетита Боль в животе Острый гепатит	Диарея Запор Тошнота Снижение аппетита Бол в животе	Диарея Запор Тошнота Снижение аппетита Боль в животе		

От острого ковида к длинному: развитие симптомов

Острая фаза

Краткосрочные осложнения

Длинный ковид

Тревога/депрессия Расстройство сна Головная боль Анорексия Когнитивные нарушения	Инсульт Гипоксическая энцефалопатия Нервно-мышечная слабость Синдром Гийена-Барре Энцефалит	Тревога Депрессия Расстройство сна Бессонница Когнитивные нарушения	Головная боль Головокружение Анорексия Посттравматическое стрессовое расстройство	Тревога Депрессия Расстройство сна Бессонница Когнитивные нарушения	Головная боль Головокружение Анорексия Посттравматическое стрессовое расстройство
--	---	---	--	---	--

Облысение Кожные высыпания Поражение кожных покровов	Облысение Кожные высыпания	облысение
--	-------------------------------	-----------

Утрата обоняния и вкуса	Утрата обоняния и вкуса	Утрата обоняния и вкуса
-------------------------	-------------------------	-------------------------

Симптомы длинного ковида и их биомаркеры

LABORATORY TESTS	Fatigue	Arthralgia	Myalgia	Chest Pain	Cough	Dyspnea	Anosmia	Dysgeusia	Headache	Digestive Complaints
Hemogram	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
c-reactive protein/erythrocyte sedimentation rate/ferritin	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
D-Dimer	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Na/K	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Liver profile	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Renal profile	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Thyroid function	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Proteinogram	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Nutritional profile	+									+
Pancreatic profile				+						+
Natriuretic peptides				+		+				
Muscular enzymes			+	+		+				
Serum cortisol	+									
Rheumatoid factor/antinuclear antibodies/complement		+	+							

Прогнозирование, диагностика и мониторинг ПКС

У перенесших ковид следует установить наличие:

- симптомов ПКС,
- патологий, предшествовавших развитию ковида,
- осложнений, развившихся в течение ковида,
- значения биохимических показателей при выписке.

Основные лабораторные показатели ПКС, отражающие:

- риск развития ПКС (низкие уровни иммуноглобулинов, IgM и IgG3),
гипервоспаление (СРБ, ИЛ-6),
гиперкоагуляцию (Д-димер),
- патологии органов (биомаркеры повреждения почек, печени, миокарда, и поджелудочной железы (дисгликемия)).

Три пандемии



1. COVID-19

2. От пандемии COVID-19 к пандемии антибиотикорезистентных штаммов



Бактериальные супер-инфекции развиваются у 5 - 10 % госпитализированных пациентов.

Антибиотики при поступлении получают ~ 70%.

Резистентные штаммы колонизируют отделения неотложной терапии и их пациентов.

3. От COVID-19 к длинному ковиду

Review

Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic?

Diego Fernández-Lázaro ^{1,2,*}, Nerea Sánchez-Serrano ³, Juan Mielgo-Ayuso ⁴,
Juan Luis García-Hernández ^{5,6}, Jerónimo J. González-Bernal ⁴ and Jesús Seco-Calvo ^{7,8}

**Длинный COVID - новое порождение
хаоса инфекции Sars Cov-2:
пандемия, требующая неотложных
мероприятий?**

Fernández-Lázaro D et al., Long COVID a New Derivative in the Chaos of SARS-CoV-2 Infection: The Emergent Pandemic? Clin Med. 2021 Dec 11;10(24):5799.



**Мы должны
оказывать помощь
людям, живущим
с длинным ковидом**

**Спасибо
за внимание**



**Abiens abi. (Уходя уходи).
Марк Туллий Цицерон**