



ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19: ИНТЕГРАТИВНЫЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

ОБЗОРНАЯ СТАТЬЯ

LOPES, Luiz Thiago Oliveira¹, OLIVEIRA, Marcelus de Andrade², GONÇALVES, Willian Guilherme Lobato³, DAHER, Donizete Vago⁴, BRITO, Irma da Silva⁵, DENDASCK, Carla Viana⁶, DIAS, Cláudio Alberto Gellis de Mattos⁷, FECURY, Amanda Alves⁸, ARAÚJO, Maria Helena Mendonça de⁹

LOPES, Luiz Thiago Oliveira. *et al.* **Последствия COVID-19: интегративный обзор литературы.** Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento. Год. 08, Изд. 08, Том 01, стр. 68-87. Август 2023 года. ISSN: 2448-0959, Ссылка на доступ:

<https://www.nucleodoconhecimento.com.br/здравоохранение/интегративный-обзор-литературы>, DOI: 10.3249/nucleodoconhecimento.com.br/ru/149678

СВОДКА

Большая аффинность между белком-шипом вируса SARS-CoV-2 и рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 предполагается одной из основных причин высокой скорости вирусной передачи, что привело ВОЗ к объявлению COVID-19 чрезвычайной общественной здравоохранительной угрозой международного значения, а также к принятию мер по ограничению вирусной распространенности. Кроме того, благодаря физиопатологическому механизму вируса, обычно наблюдаются неспецифические симптомы, атипичное течение болезни, особенно у пожилых и иммунодефицитных пациентов, и более быстрое и летальное развитие. Аналогично, с расширением знаний о природе инфекции вирусом, были обнаружены устойчивые симптомы и/или последствия, вызывающие дисфункцию органов и негативное воздействие на качество жизни пациентов. В связи с этим целью статьи было представить интегративный обзор основных последствий COVID-19 за 2021 и 2022 годы. Для этого были исследованы полные статьи в базах данных *Scientific Electronic Library Online*, *Biblioteca Virtual em Saúde* и PubMed на португальском и английском языках, и использована методология PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*), в результате было выбрано 14 статей. Среди результатов можно выделить следующее: физиопатогенез стойкой COVID-19 базируется на теории иммунных явлений, возникающих после инфекции, а также на аномальном иммунном ответе и присутствии вируса в иммунологически



привилегированных местах; усталость, одышка, субъективное нарушение когнитивных функций, неврологические последствия, воспалительные заболевания центральной нервной системы и поствирусное нарушение обоняния - распространенные осложнения; были представлены доказательства причинной связи между COVID-19 и субакутным тиреоидитом; было продемонстрировано большее количество осложнений и госпитализаций у пациентов с дефицитом витамина D; а также присутствие нейропсихиатрических симптомов у группы профессионалов в области здравоохранения. В заключение была выявлена недостаточность исследований, непосредственно посвященных последствиям COVID-19, что делает необходимым углубление этих исследований с целью разработки более конкретных протоколов для диагностики.

Ключевые слова: SARS-CoV-2, COVID-19, Последствия и восстановление, Пост-COVID-19 синдром.

1. ВВЕДЕНИЕ

Вирусы зависят от инфраструктуры и метаболизма клетки-хозяина на протяжении всего своего цикла репликации, в частности, от цитоскелета и клеточной мембраны (CORTINES, 2019). Они используют, в большей или меньшей степени, систему синтеза клеток, которая приводит к передаче вирусного генома другим клеткам. Вирусы состоят, по меньшей мере, из генома нуклеиновой кислоты РНК или ДНК и оболочки из белков. Многие из них имеют дополнительную внешнюю мембрану, называемую оболочкой (ANDINO, 2017; MAERTENS, 2022).

Вирусная передача происходит косвенно, через контакт с выделениями/экскрециями зараженного животного, или непосредственно с помощью механических или биологических векторов. Однако существует так называемая вертикальная передача (колострум, перинатальная или трансплацентарная) от матери к потомству. Остальные способы называются горизонтальной передачей (ANDINO, 2017; LI, 2022).

Процесс воспроизведения вирусов включает механизмы адгезии, проникновения и обнажения вируса; синтез полипротеинов, репликацию генома, сборку и экзоцитоз новых вирионов (DE ALMEIDA *et al.*, 2020).



Что касается вируса SARS- CoV-2, его репликативный цикл начинается с взаимодействия гликопротеина S, находящегося на внешней мембране вируса, с клеточным рецептором ангиотензин-превращающего фермента 2 (ECA2), находящимся на поверхности целевой клетки. Это взаимодействие отвечает за тропизм вируса к клетке-хозяину, приводя к его адгезии (DE ALMEIDA *et al.*, 2020; LAMERS, 2022).

На основе имеющихся доказательств предполагается, что инфекция SARS-CoV-2 может начинаться с верхних дыхательных путей, таких как носовой эпителий. Таким образом, пути эндоцитоза, ассоциированные с этапами адгезии и проникновения вируса, будут зависеть от экспрессии эндоцитозных белков, таких как GTPase (богатые носовым эпителием) и белки, участвующие в макропиноцитозе (присутствуют в пневмоцитах) (LAMERS, 2022; GONZALEZ *et al.*, 2023).

SARS-CoV-2 можно классифицировать как вирус, принадлежащий к семейству *Coronaviridae* и к группе бетакоронавирусов, как MERS (*Middle East Respiratory Syndrome*) и SARS (*Severe Acute Respiratory Syndrome*), вызывая острое респираторное заболевание, известное как COVID-19 (OMS, 2022).

Учитывая широкое распространение ECA2 во многих органах, можно предположить одну из возможных причин высокой скорости передачи SARS-CoV-2, который распространился практически на всех континентах, что привело Всемирную Организацию Здравоохранения (ВОЗ) к объявлению Чрезвычайной общественной здравоохранительной угрозы международного значения (PHEIC) 30 января 2020 года (YESUDHAS *et al.*, 2021).

С этой точки зрения возникла необходимость принятия мер по ограничению распространения вируса. Так, основные меры включали в себя личное дистанцирование на расстоянии не менее одного метра, использование индивидуальных защитных масок и изоляцию инфицированных лиц. Кроме того, ВОЗ предоставляет на своем официальном веб-сайте основные правила для предотвращения инфицирования, подчеркивая другие аспекты, такие как



избегание закрытых помещений и больших скоплений людей, гигиеничное мытье рук с водой и мылом или использование алкоголя, а также избегание прикосновений к глазам, рту и носу (OMS, 2022).

Согласно указанному физиопатологическому механизму, симптомы представляют собой результат воспалительного процесса, поражающего эндотелий многих органов. Чрезмерное выделение воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 1 и 6 (ИЛ-1 и ИЛ-6) и интерферон- α (ТНФ- α), вызывает повреждение эндотелиальных функций, приводя к тромбозу, просачиванию жидкости и потере эндотелиальной барьерной функции в легких, печени, почках, сердце и центральной нервной системе (LIBBY, 2020).

Большинство инфицированных имеют легкий течение болезни с симптомами, такими как лихорадка, общее недомогание, легкая одышка, усталость, миалгия, кашель, боль в горле, головная боль, заложенность носа, диарея, тошнота и рвота. С другой стороны, у хрупких пациентов, таких как иммунодефицитные и пожилые люди, может наблюдаться атипичное состояние с быстрым и тяжелым течением, что может привести к летальному исходу. Таким образом, основные симптомы характерны для гриппоподобного синдрома (ГПС), однако при развитии тяжелого синдрома он называется Синдромом Острой Респираторной Недостаточности (СОРН), который характеризуется одышкой/дыхательным дискомфортом или устойчивым давлением в грудной клетке или насыщением кислородом менее 95% на воздухе или цианозом на губах и лице (ISER *et al.*, 2020).

С развитием понимания естественной истории инфекции SARS-CoV-2 стали замечать системные осложнения, характеризующиеся изменениями в функционировании и/или структуре клеток и/или органов, вызывающими постоянные или временные дисфункции у индивида (CHAVES *et al.*, 2021).

В этом контексте уже были выявлены последствия для Центральной Нервной Системы (ЦНС), выражающиеся в изменении поведения, потере обоняния и увеличении случаев инсульта. В сердечно-сосудистой системе имеются



сообщения о острой сердечной недостаточности, миокардите, воспалении сосудов, аритмиях, а также о повышении уровня кардиальных ферментов, ассоциированных с системной или локальной воспалительной реакцией в артериальных бляшках. В печени может развиваться острая недостаточность и микроваскулярная жировая дистрофия. В почках может наблюдаться некроз тубулов и почечная недостаточность. Тромбозные нарушения, такие как тромботические изменения, повышенная вероятность развития тяжелой формы тромбоцитопении и распространенное внутрисосудистое свертывание также могут быть обнаружены (CAMPOS *et al.*, 2020).

Исследование инфекции после острой фазы показывает, что стойкие симптомы и/или осложнения могут проявляться по-разному в зависимости от тяжести острой фазы, с разницей между пациентами, находившимися на лечении в Отделении Интенсивной Терапии (ОИТ) и вне ОИТ (ALBU *et al.*, 2021).

2. ЦЕЛЬ

Представить интегративный обзор литературы за 2021 и 2022 годы, касающийся основных последствий COVID-19.

3. МЕТОД

Был проведен интегративный обзор литературы о последствиях COVID-19 на базах данных *Scientific Electronic Library Online - SciELO*, *Biblioteca Virtual em Saúde-BVS* и *PubMed*. Для этого сначала 19 октября 2022 года были использованы дескрипторы "SARS-CoV-2", "COVID-19" и "Sequelas e Reabilitação", объединенные логическим коннектором "И". Кроме того, были применены фильтры по времени, ограничивающие период публикаций с 2021 по 2022 год; по языку, для публикаций на португальском и английском языках; и по типу исследования, с помощью которого были выбраны статьи "Систематический обзор", "Исследование распространенности" и "Качественное исследование".



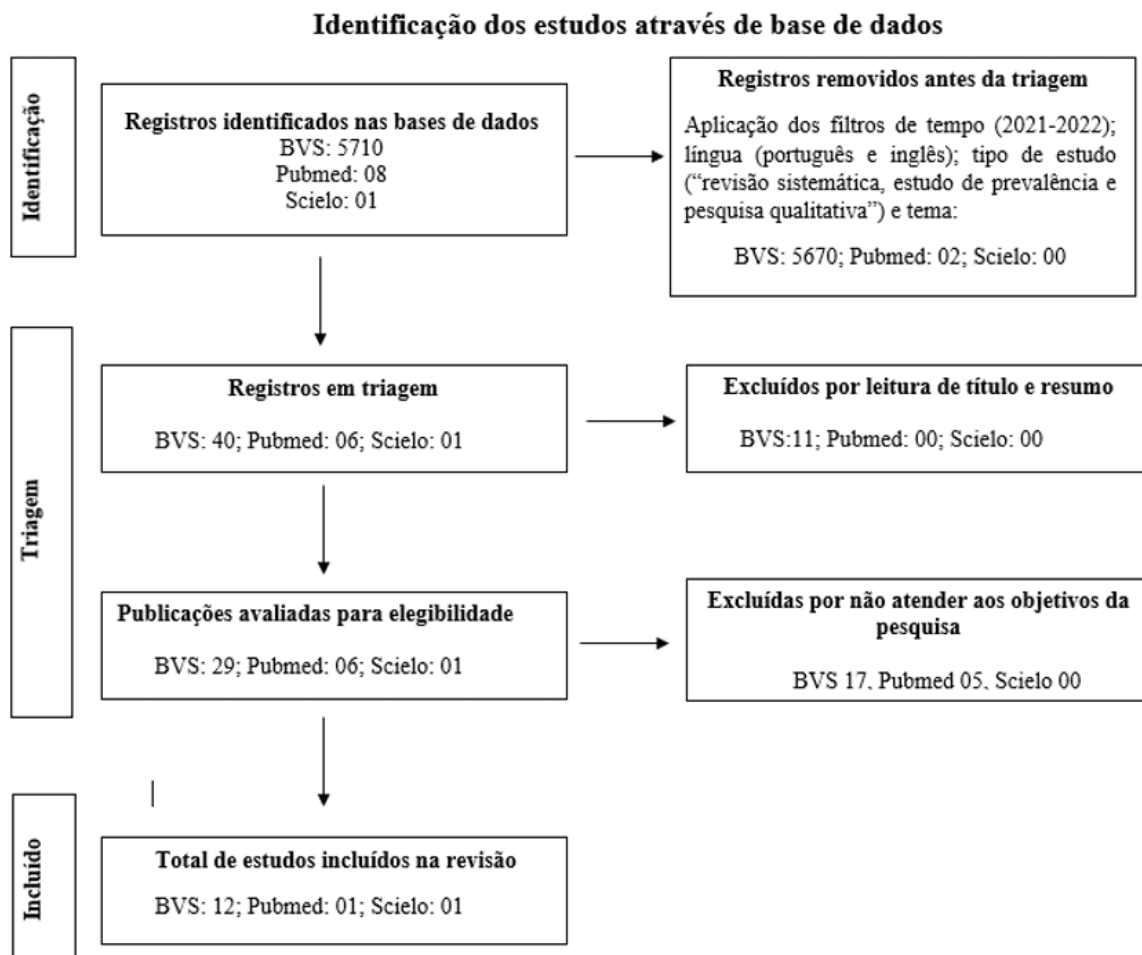
По завершении этапов было получено 23 статьи в BVS, 03 статьи в PubMed и 01 статью в SciELO. Наконец, был проведен этап выбора статей на основе критериев включения - полные тексты статей, соответствующие целям исследования, и исключения - неполные статьи или статьи, не соответствующие цели. Таким образом, в BVS осталось 06 статей, и 01 в SciELO.

На втором этапе, 8 декабря 2022 года, был проведен новый поиск с использованием ключевого слова "Синдром пост-COVID-19", повторив все предыдущие шаги. По окончании этого этапа в BVS было добавлено 06 статей и 01 в PubMed, что дало общее количество статей для интегративного обзора - 14 статей.

Наконец, 28 декабря 2022 года с целью лучшей систематизации выбора статей для данного обзора была применена методология PRISMA (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*). Эта методология предоставляет диаграмму (Рисунок 1) в трех этапах: "Идентификация", "Скрининг" и "Включенные", где в каждом этапе отражено количество исключенных статей на каждой базе данных и тех, которые продолжают для последующего анализа, пока не будет достигнуто окончательное количество статей, которые будут использоваться в обзоре.

На этапе "Идентификации" были применены фильтры времени, языка, типа исследования и темы. На этапе "Скрининг" были исключены публикации после прочтения заголовка и резюме и, после прочтения полного текста, публикации, не соответствующие целям исследования. Этап "Включенные" суммирует общее количество статей на каждой базе данных для работы в обзоре (MOHER *et al.*, 2009).

Рисунок 1: Диаграмма PRISMA, проведенного 19 октября 2022 года и 8 декабря 2022 года



Источник: авторы, 2022 г.

4. РЕЗУЛЬТАТЫ

Основные результаты, связанные с физиопатогенезом стойкой COVID-19, основаны на теории иммунных явлений, вторичных по отношению к инфекции, нарушенного иммунного ответа и присутствия вируса в иммунологически привилегированных местах.

Наиболее распространенными осложнениями были усталость, одышка, субъективное нарушение когнитивных функций, неврологические последствия, поствирусная нарушенная обонятельная функция (PVOD), воспалительные



заболевания ЦНС (энцефалит, менингоэнцефалит или энцефаломиелит) с клиническими проявлениями, отличными от их классических форм, а также симптомы тревожности, бессонницы и депрессии в среде медицинских работников.

Кроме того, были обнаружены доказательства причинно-следственной связи между COVID-19 и субакутным тиреоидитом (SAT). Кроме того, SARS-CoV-2 проявляет признаки способности вызывать большее количество осложнений и госпитализаций у пациентов с недостатком витамина D. Эти результаты были обобщены в Таблице 01 вместе с методами и выводами, полученными в выбранных для обзора статьях.

Таблица 1. Сводка результатов, полученных в выбранных статьях в 2021 и 2022 годах

АВТОР, ГОД	ТИП МЕТОДА	РЕЗУЛЬТАТЫ	ЗАКЛЮЧЕНИЕ
MARTÍN-GARRIDO, 2022	Систематический обзор	Мета-анализ с участием 47 910 пациентов, включивший 15 публикаций до 01/01/2021 года. Было обнаружено 55 долгосрочных эффектов: 80% (95% ДИ: 65-92%) инфицированных развивают один или несколько долгосрочных симптомов: усталость (58%), головная боль (44%), нарушение концентрации внимания (27%), выпадение волос (25%) и одышка (24%).	Качество доказательств включенных в этот обзор исследований низкое, с высоким риском искажения и значительной гетерогенностью в отношении распространенности болезни. Кроме того, их внешняя валидность ограничена, так как отсутствуют контрольные группы и ограниченное количество исследований, включающих детей. Существует необходимость проведения новых контролируемых проспективных когортных исследований, включающих различные населенные группы и контексты риска.
ALBU et al., 2021	Наблюдательное поперечное исследование в одном центре	Пациенты с астенией (86,6%), одышкой (66,7%), субъективным нарушением когнитивных функций (46,7%) и	Вариабельность физических и нейропсихологических нарушений после COVID-19 требует сложного



		<p>неврологическими последствиями (33,3%). После пребывания в отделении интенсивной терапии выявлены осложнения, такие как миопатия и полинейропатия после тяжелого заболевания, инсульт и энцефалопатия, а также снижение вынужденной жизненной емкости легких по сравнению с пациентами, не пребывавшими на ИТА. Нарушение когнитивных функций наблюдалось у 63,3% пациентов.</p>	<p>процесса скрининга для пациентов, находившихся на ИВЛ, и пациентов, не находившихся на ИВЛ. Влияние долгосрочных симптомов на повседневные активности и качество жизни указывает на необходимость реабилитации.</p>
KOZATO et al., 2021	Отчет о случае	<p>Симптомы респираторной недостаточности до развития психотических симптомов (параноидальные мысли с звуковыми и тактильными галлюцинациями).</p>	<p>Данный случай демонстрирует важность раннего выявления и лечения нейропсихиатрических осложнений, вызванных COVID-19, в больничной среде. Существует необходимость в проведении исследований в этой области, чтобы помочь в предотвращении и лечении таких осложнений.</p>
FONTES et al., 2022	Телефонное опрос 99 выживших. Были использованы опросники: <i>EuroQol Five-Dimensional Five-Level</i> и <i>World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12</i> вопросов.	<p>Исследуемая популяция среднего возраста 63 года. Средний показатель шкалы визуальной аналоговой оценки по методике EuroQol составил 65%, и только 35,3% выживших не имели проблем с выполнением своих обычных активностей. Опросник <i>World Health Disability Assessment Schedule 2.0 - 12</i> пунктов показал выраженную неработоспособность в восстановлении обычных рабочих или общественных активностей и в подвижности.</p>	<p>Использование обоих инструментов предполагает, что состояние здоровья выживших будет хуже, чем их восприятие.</p> <p>Раннее выявление последствий может помочь определить порядок и приоритеты в реабилитации и возвращении к жизни после тяжелой формы COVID-19.</p>



CÉNAT et al., 2021	Мета-анализ	Большинство исследований проведено в Китае (k = 45) и в общей популяции (k = 41), остальные проводились в других странах и среди медицинских работников. Данные позволили провести сравнение между общей популяцией и медицинскими работниками для всех симптомов психического здоровья и сравнение между полами (мужским и женским) и географическими регионами (Китаем и другими странами) для депрессии и тревожности. Предварительные результаты показали, что распространенность депрессии (15,97%), тревожности (15,15%), бессонницы (23,87%), посттравматического стрессового расстройства (21,94%) и психической дистресс (13,29%) высоки. Различия между группами выявлены только среди медицинских работников ($z = 2,69$, $p < 0,05$), у которых выше распространенность бессонницы по сравнению с другими.	Результаты указывают на то, что краткосрочные последствия для психического здоровья при COVID-19 также высоки как в затронутых странах, так и у представителей обоих полов. Однако, данные о бессоннице существенно чаще встречаются среди медицинских работников по сравнению с общей популяцией.
SOUSA et al., 2022	Систематический обзор литературы	Распространенность последствий составила: депрессия (27,5%), тревожность и бессонница (35,8%) и стресс (51,9%). В трех из включенных исследований у медицинских работников отмечается посттравматический стресс, соматизация и симптомы обсессивно-компульсивного расстройства.	Пандемия COVID-19 имеет значительное психологическое воздействие на медицинских работников и сопровождается высокой распространенностью депрессии, тревожности, бессонницы и стресса.
ALEMANNI et al., 2021	Кросс-секционное, количественное исследование с	Из 87 пациентов 80% имели нейропсихологические	Пациенты с тяжелыми нарушениями функциональных



	использованием опросника	дефициты, а 40% - легкую или умеренную депрессию. Наблюдались нарушения визуально-пространственных и исполнительных функций, именованья, краткосрочной и долгосрочной памяти, абстракции и ориентации. Когнитивные нарушения коррелировали с возрастом пациентов.	способностей имеют значительные когнитивные и эмоциональные дефициты, которые в основном связаны с старением. Эти результаты должны быть интегрированы для правильной нейропсихиатрической помощи пациентам с COVID-19 на подакутной стадии заболевания, а также показывают необходимость психологической поддержки и долгосрочного лечения для пациентов после COVID-19.
ZAMANI <i>et al.</i> , 2022	Систематический обзор	26 пациентов были диагностированы менингоэнцефалитом. Жесткость шеи и фотофобия были описаны у 4 пациентов. Наиболее частым клиническим признаком было снижение сознания, включая 6 случаев позднего восстановления сознания после седации. Было обнаружено 11 случаев острого геморрагического лейкоэнцефалита с судорогами и дисаутономией. 12 пациентов были диагностированы острым некротическим энцефалитом, включая 5 случаев с геморрагией. Всего 49 исследований сообщили о 109 пациентах с энцефалитом в контексте инфекции SARS-CoV-2. Из общего числа 109 пациентов 12 случаев энцефалита были подозреваемыми в аутоиммунный энцефалит, из которых 7 подтвердились. Когнитивные,	Наши собранные доказательства свидетельствуют о том, что энцефалит, связанный с COVID-19, чаще всего проявляется поздними симптомами, в основном психиатрическими, сознания, двигательными и/или черепными. Острый демиелинизирующий, геморрагический или некротический энцефалопатии часто сообщаются у взрослых с COVID-19 и должны рассматриваться при оценке нейроковид-пациентов. Крайне важно разработать всеобъемлющие рекомендации и рассмотрения для борьбы с нейроинфекцией в контексте COVID-19, отслеживая и оценивая пациентов в месяцы и годы после инфекции.



		психиатрические, сознательные и двигательные нарушения были наиболее частыми неврологическими проявлениями, за которыми следовали дефициты черепных нервов и судороги.	
ZELADA-RIOS et al., 2021	Систематический обзор и описание случая	<p>Семь случаев (77,8%) с умеренным / тяжелым острым диссеминированным энцефаломиелите. Другие неврологические признаки включали пирамидальные признаки (44,4%), стволовые симптомы (11,1%), мозжечковые симптомы (22,2%), судороги (33,3%) и поражение периферических нервов (11,1%).</p> <p>Среди взрослых 73,68% были мужчины (14 случаев). Среднее количество дней с момента заражения COVID-19 до диагноза АДЭМ составило 23,2 дня (от 4 до 60 дней). Что касается симптомов COVID-19, то 66,7% случаев были тяжелыми, 22,2% - легкими, и 11,1% - бессимптомными.</p>	Клиническая и невrorадиологическая картина АДЭМ была сходной с данными, предшествующими COVID-19, но с более частыми тяжелыми случаями и некоторыми демографическими изменениями, связанными с эпидемиологией COVID-19 (пожилые люди и мужчины). Не было обнаружено связи между тяжестью COVID-19 и тяжестью АДЭМ при госпитализации. Процент выздоровления был очень низким среди взрослых, но высоким среди детей.
MANZANO et al., 2021	Систематический обзор	Сорок шесть пациентов (28 мужчин, медианный возраст 49,5 лет, 1/3 > 50 лет) были проанализированы на основе данных из 26 отчетов о случаях или серий случаев из 8 стран, а также 4 случаев из архивов больниц авторов. Лабораторно было подтверждено 91% случаев COVID-19, и 67% из них требовали интенсивной терапии. Всего было 31 случай АДЭМ и 15 случаев	В отличие от случаев АДЭМ и геморрагического лимфоэнцефалита из эпохи до пандемии, случаи, связанные с последствиями COVID-19, как правило, характеризовались более пожилыми пациентами, тяжелым предшествующим заболеванием, высокой степенью геморрагии на нейроиображениях, неврологическими проявлениями и высокой



		геморрагического лимфоэнцефалита.	смертностью. Результаты ограничены отсутствием стандартизированной информации о случаях, неполными данными о последующем наблюдении и предполагаемым публикационным искажением.
WANG et al., 2022	Систематический обзор	Было использовано данные 48 пациентов с COVID-19, у которых был поставлен диагноз ADEM/AHLE, для анализа 37 отчетов о случаях и серий случаев, опубликованных с 1 декабря 2019 года по 5 июня 2020 года.	В заключение, была представлена клиническая картина ассоциированного с COVID-19 ADEM, и было продемонстрировано, что такая ассоциация встречается редко. ADEM, связанный с SARS-CoV-2, кажется, разделяет большинство симптомов классического ADEM, хотя есть некоторые небольшие различия.
ZHANG et al., 2021	Систематический обзор и мета-анализ	Поскольку после вирусных инфекций нарушение обоняния является наиболее распространенной причиной нарушений обоняния, и поскольку коронавирусы - это одни из многих патогенов, разумно считать нарушения обоняния при COVID-19 классификацией длительных обонятельных расстройств.	Исследование попыталось предоставить доказательства, подтверждающие эффективность и безопасность обучения обонянию у пациентов с нарушениями обоняния, связанными с COVID-19, требуя дополнительного исследования для достижения этой цели.
CHRISTENSEN et al., 2022	Сокращенный повествовательный обзор систематический обзор	Было найдено 17 случаев связанного с COVID-19 подострого тиреоидита (CAT) в 15 публикациях. Самыми распространенными клиническими характеристиками были боль и чувствительность в шее (13/17; 82%) и тахикардия (8/17; 47%).	Важно учитывать подострый тиреоидит у пациентов с COVID-19 и проводить тесты на функцию щитовидной железы в этом контексте.



AFAGHI et al., 2021	Ретроспективное когортное исследование	Пациенты старше 60 лет имели вероятность умереть от COVID-19 в 6,2 раза выше, чем более молодые. Мужчины имели примерно вдвое больше шансов умереть от болезни, чем женщины. Низкий уровень витамина D указывает на дефицит витамина D, что увеличивает вероятность смерти примерно в 3,3 раза.	Низкий уровень витамина D независимо увеличил риск смерти у госпитализированных пациентов с COVID-19.
----------------------------	--	---	---

Источник: авторы, 2022 г.

5. ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Мартин-Гарридо (2022), стойкое течение COVID-19 или долгосрочный синдром COVID-19 определяется как наличие признаков и симптомов, которые продолжают или развиваются после острого периода COVID-19, и это значительное явление, затрагивающее различные органы и системы организма. Согласно упомянутому автору, предполагается, что объяснение физиопатогенеза основано на трех теориях: вторичные иммунные процессы после инфекции, аномальный иммунный ответ и присутствие вируса в иммунологически привилегированных участках.

Что касается вторичных иммунных процессов после инфекции и аномального иммунного ответа, термин «цитокиновая буря» использовался для описания высокого уровня воспалительных цитокинов у пациентов с тяжелой формой COVID-19. Это воспалительное состояние может ухудшить как существующие состояния, так и вызвать новые, приводя к последствиям после COVID-19 (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY, 2020).

Что касается наличия вируса в привилегированных участках, SARS-CoV-2 может вызывать долгосрочные проблемы непосредственно через повреждение ткани, вызывая фиброз, или в результате побочных действий из-за избыточного воспаления или осложнений тромбозом (BRITISH SOCIETY FOR IMMUNOLOGY,



2020). Таким образом, указанные теории о физиопатогенезе соответствуют тому, что было представлено Garcia-Salido (2020).

Martın-Garrido (2022) утверждает, что в группе пациентов в возрасте от 17 до 87 лет пять самых распространенных симптомов - это усталость (58%), головная боль (44%), затруднения с концентрацией внимания (27%), потеря волос (25%) и одышка (24%). Кроме того, помимо результатов, полученных Martın-Garrido (2022), Albu *et al.* (2021) обнаружили более высокое распространение усталости (86,6%), одышки (66,7%), подверженности субъективного когнитивного дефицита (46,7%) и неврологических последствий (33,3%) у пациентов, инфицированных вирусом COVID-19.

Самым частым следствием стало появление усталости, как указано как в работе Martın-Garrido (2022), так и в работе Albu *et al.* (2021). Одним из возможных объяснений этому является тяжесть клинической картины, цитокиновая буря в острой фазе и использование медикаментозного лечения, такого как глюкокортикоиды (LAM *et al.*, 2009). Другими результатами является влияние усталости на качество жизни, прежде всего через воздействие на физическую и когнитивную активность, которые имеют решающее значение в повседневной жизни (SEBAN *et al.*, 2022). Наконец, усталость одним из основных факторов, влияющих на развитие психологических осложнений, как отмечено Albu *et al.* (2021).

Что касается психологических последствий, Kozato *et al.* (2021) документировали случай мужчины без предшествующей психиатрической истории, который приобрел инфекцию COVID-19, провел 8 дней в реанимации и развил атаки паники, бессонницу, аудиальные и тактильные галлюцинации.

Независимо от пола, группы или региона, у пациентов наблюдалось высокое распространение депрессии, тревожности, бессонницы и психиатрических нарушений (KULAGA, 2021; FONTES *et al.*, 2022; CENAT *et al.*, 2021). Тем не менее, невропсихиатрические симптомы могут быть вызваны различными микроорганизмами помимо вируса COVID-19.



Согласно Sousa *et al.* (2022), очевидно наличие изолированных или сопутствующих симптомов депрессии, тревожности, бессонницы, стресса и соматизации после COVID-19 у медицинских работников. Эти данные подтверждаются исследованием, проведенным Pappa *et al.* (2020), в котором указанные симптомы были главными осложнениями у медицинских работников во время пандемии COVID-19. Таким образом, это особенно уязвимая группа для психических расстройств, так как они напрямую занимаются диагностикой и управлением больных, находятся в условиях экстремальных требований, угрожающих профессиональной устойчивости.

В обзоре Alemanno *et al.* (2021), исследуя влияние COVID-19 на когнитивные функции госпитализированных пациентов и используя нейропсихологические оценки, такие как Мини-тест состояния ума (MEEM), Монреальская оценка когнитивных функций (MoCA) и Шкала оценки Гамильтона для депрессии (HRSD), была обнаружена корреляция между когнитивными дефицитами и возрастом, с более серьезными дефицитами у старших пациентов.

Были выявлены изменения в областях визуоспациальных / исполнительных функций, названии, краткосрочной и долгосрочной памяти, абстракции, ориентации, депрессии и аномии, однако, согласно Schou *et al.* (2021), неясно, связаны ли начальные когнитивные дефициты с долгосрочными последствиями COVID-19.

Что касается последствий для центральной нервной системы (ЦНС), Zamani *et al.* (2022) попытались определить профиль и возможные механизмы развития воспалительных заболеваний в контексте COVID-19, включая иммуносредовые воспалительные процессы с миграцией воспалительных агентов в ЦНС; внутримозговую или системную синтез аутоантител на основе молекулярного мимикрии и гиперактивности иммунной системы; прямое гематогенное вторжение вируса с разрушением гематоэнцефалической барьеры; прямое нейрональное вторжение по пути через сетчатку носа и бульбарного ядра или других черепных нервов, прямо связанное с нарушением обоняния.



Таким образом, было обнаружено, что случаи АДЕМ после COVID-19 имеют общие симптомы с классической формой, с следующими различиями: начало симптомов COVID-19 и АДЕМ (25 дней после COVID-19 и 7-14 дней в классической форме), более высокий средний возраст пациентов в случаях после COVID-19 (средний возраст 44 года по сравнению с более распространенной детской популяцией в классической форме), более низкая частота восстановления, более частая локализация поражений в белом веществе околожелудочковой зоны и тела собачьего аппарата и менее частая локализация поражений в глубоком черном веществе (MANZANO *et al.*, 2021; WANG *et al.*, 2022; ZELADA-RIOS *et al.*, 2021).

Zhang *et al.* (2021) выявили основные механизмы нарушений обоняния при инфекции SARS-COV-2: синдром заложенности слизистой обонятельной щели, синдром поствирусной аносмии, цитокиновый шторм и нарушение осознания непосредственно из-за повреждения обонятельных нейронов и/или нарушения восприятия в центре обоняния в мозге. Более того, так как коронавирус является одним из многих патогенов, вызывающих поствирусную дисфункцию обоняния (PVOD), и учитывая сильное воздействие аносмии на качество жизни пациентов, необходимо разработать протокол для ее лечения, как также отмечено Chaves *et al.* (2021).

Исследование Christensen *et al.* (2022) выявило причинную связь между COVID-19 и подострой тиреоидитом (SAT). Клинические характеристики SAT были разнообразны и общие, такие как сердцебиение, тревожность, непереносимость жара, бессонница, потеря веса, беспокойство, нарушение менструального цикла, лихорадка, астения, дрожь, гиперрефлексия и увеличение щитовидной железы. Низкая специфичность клинической картины затрудняет диагностику в начальный период COVID-19, что соответствует данным, что 16 из 17 случаев, обнаруженных Christensen *et al.* (2022), были диагностированы уже тогда, когда у пациента не было больше симптомов дыхания, не говоря уже о системном воспалительном ответе (SIRS). В данном случае механизм того, как SARS-CoV-2 провоцирует SAT, пока не известен.



Наконец, Siamak *et al.* (2021) представили удовлетворительные результаты, касающиеся связи низких уровней витамина D и ухудшения состояния при инфекции COVID-19. В данном исследовании пациенты были разделены на группы с дефицитом, недостатком и достаточным количеством витамина D. У пациентов с дефицитом было выявлено больше осложнений и продолжительность госпитализации. Кроме того, 46,8% пациентов с дефицитом умерли, по сравнению с 29,4% у тех, у кого был недостаток, и 5,5% у тех, у кого было достаточно витамина D. Эти данные подтверждают, что более высокие сывороточные уровни витамина D связаны с снижением риска и степени тяжести COVID-19 (MERCOLA *et al.*, 2020). Тем не менее, пока не доказано, что дефицит этого витамина может быть последствием COVID-19.

6. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последствия COVID-19 - это нарушения, вызванные вирусом SARS-CoV-2, которые продолжают существовать долгое время даже после решения инфекционного процесса, оказывая влияние на жизнь пациентов и их повседневную деятельность.

Следующие последствия были чаще всего упомянуты в рассмотренных работах: фатига и одышка. Тем не менее, также могут проявляться другие, такие как психологические и неврологические нарушения. Разнообразие этих последствий и их тяжесть, независимо от хода инфекции, свидетельствуют о необходимости тщательной оценки в специализированных центрах реабилитации.

Кроме того, есть показания, что существуют факторы, которые могут ухудшать болезнь и повышать риск осложнений, такие как дефицит витамина D, который следует изучить более подробно в будущих исследованиях.

Поэтому разработка новых научных исследований необходима для уточнения и более глубокого понимания последствий COVID-19 и их динамики в течение многих лет. Эта практика должна нацелена на создание эффективных



протоколов для диагностики пациентов, перенесших COVID-19 и страдающих последствиями.

ССЫЛКИ

AFAGHI, Siamak et al. Prevalence and clinical outcomes of vitamin D deficiency in COVID-19 hospitalized patients: a retrospective single-center analysis. **The Tohoku Journal of Experimental Medicine**, v. 255, n. 2, p. 127-134, 2021.

ALBU, Sergiu et al. What's going on following acute covid-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. **NeuroRehabilitation**, v. 48, n. 4, p. 469-480, 2021.

ALEMANNI, Federica et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. **Plos one**, v. 16, n. 2, p. e0246590, 2021.

ANDINO, Raul; DIAMOND, Michael. Editorial overview: Viral pathogenesis: Strategies for virus survival—Acute versus persistent infections. **Current Opinion in Virology**, v. 23, p. v, 2017.

British Society for Immunology. **Long-term immunological health consequences of COVID-19**, 2020 [acesso em 12 junho de 2023]. Disponível em: <https://www.immunology.org/coronavirus/immunology-and-covid-19/report-long-term-immunological-health-consequences-covid-19>

CAMPOS, Mônica Rodrigues et al. Burden of disease from COVID-19 and its acute and chronic complications: reflections on measurement (DALYs) and prospects for the Brazilian Unified National Health System. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 36, 2020.

CEBAN, Felicia et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 101, p. 93-135, 2022.

CÉNAT, Jude Mary et al. Prevalence of symptoms of depression, anxiety, insomnia, posttraumatic stress disorder, and psychological distress among populations affected by the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Psychiatry research**, v. 295, p. 113599, 2021.

CHAVES, Ieda Bezerra et al. Sequelas do COVID 19 em gustação e olfato: uma breve revisão bibliográfica. **Revista Científica Multidisciplinar Núcleo do Conhecimento**. Ano. 06, Ed. 11, Vol. 01, pp. 150-166. Novembro 2021.



CHRISTENSEN, Jacob et al. Risk factors, treatment, and outcomes of subacute thyroiditis secondary to COVID-19: a systematic review. **Internal Medicine Journal**, v. 52, n. 4, p. 522-529, 2022.

CORTINES, Juliana Reis; PREVELIGE JR, Peter. Editorial overview: Virus structure and expression. **Current opinion in virology**, v. 36, p. iii-v, 2019.

DE ALMEIDA, J. O. et al. COVID-19: Fisiopatologia e alvos para intervenção terapêutica. **Rev. Virtual Quim.** ISSN, v. 12, n. 6, p. 1464-1497, 2020.

FONTES, Liliana Cristina da Silva Ferreira et al. Impacto da COVID-19 grave na qualidade de vida relacionada com a saúde e a incapacidade: uma perspectiva de follow-up a curto-prazo. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 34, p. 141-146, 2022.

GARCÍA-SALIDO, Alberto. Revisión narrativa sobre la respuesta inmunitaria frente a coronavirus: descripción general, aplicabilidad para SARS-COV-2 e implicaciones terapéuticas. In: **Anales de Pediatría. Elsevier Doyma**, 2020. p. 60. e1-60. e7.

GONZALEZ-GARCIA, Pablo et al. From Cell to Symptoms: The Role of SARS-CoV-2 Cytopathic Effects in the Pathogenesis of COVID-19 and Long COVID. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 24, n. 9, p. 8290, 2023.

ISER, Betine Pinto Moehlecke et al. Definição de caso suspeito da COVID-19: uma revisão narrativa dos sinais e sintomas mais frequentes entre os casos confirmados. **Epidemiologia e Serviços de Saúde**, v. 29, 2020.

KOZATO, Nana; MISHRA, Monisha; FIRDOSI, Mudasir. New-onset psychosis due to COVID-19. **BMJ Case Reports CP**, v. 14, n. 4, p. e242538, 2021.

KULAGA, Stephanie S.; MILLER, Christopher WT. Viral respiratory infections and psychosis: a review of the literature and the implications of COVID-19. **Neuroscience & Biobehavioral Reviews**, v. 127, p. 520-530, 2021.

LAM, Marco Ho-Bun et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. **Archives of internal medicine**, v. 169, n. 22, p. 2142-2147, 2009.

LAMERS, Mart M.; HAAGMANS, Bart L. SARS-CoV-2 pathogenesis. **Nature reviews microbiology**, v. 20, n. 5, p. 270-284, 2022.

LI, Na; RANA, Tariq M. Regulation of antiviral innate immunity by chemical modification of viral RNA. **Wiley Interdisciplinary Reviews: RNA**, v. 13, n. 6, p. e1720, 2022.

LIBBY, P. Lüscher T. COVID-19 is, in the end, an endothelial disease. **Eur Heart J**, v. 41, p. 3038-3044, 2020.



MAERTENS, Goedele N.; ENGELMAN, Alan N.; CHEREPANOV, Peter. Structure and function of retroviral integrase. **Nature Reviews Microbiology**, v. 20, n. 1, p. 20-34, 2022.

MANZANO, Giovanna S. et al. **Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic leukoencephalitis following COVID-19: systematic review and meta-synthesis**. *Neurology-Neuroimmunology Neuroinflammation*, v. 8, n. 6, 2021.

MARTÍN-GARRIDO, I.; MEDRANO-ORTEGA, F. J. Beyond acute SARS-CoV-2 infection: A new challenge for Internal Medicine. **Revista Clínica Española (English Edition)**, 2022.

MERCOLA, Joseph; GRANT, William B.; WAGNER, Carol L. Evidence regarding vitamin D and risk of COVID-19 and its severity. **Nutrients**, v. 12, n. 11, p. 3361, 2020.

MOHER, David et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. **Annals of internal medicine**, v. 151, n. 4, p. 264-269, 2009.

OMS. Organização Mundial de Saúde. **Conselhos sobre doença coronavírus (COVID-19) para o público**. 2022 Disponível em: <
https://www.who.int/pt/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public?adgroupsurvey={adgroupsurvey}&gclid=Cj0KCQiAkMGcBhCSARIsAIW6d0Aq800D4W_6rzawkl0iA663gy1wyD9gQgOARMqeG5_zj-ZTgLL2CRyAaAu9vEALw_wcB
>. Acesso em: 12 Jan 2023.

PAPPA, Sofia et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: A systematic review and meta-analysis. **Brain, behavior, and immunity**, v. 88, p. 901-907, 2020.

SCHOU, Thor Mertz et al. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. **Brain, behavior, and immunity**, v. 97, p. 328-348, 2021.

SOUSA, Liliana et al. Impacto psicológico da COVID-19 nos profissionais de saúde: revisão sistemática de prevalência. **Acta Paulista de Enfermagem**, v. 34, 2021.

WANG, Yumin et al. SARS-CoV-2-associated acute disseminated encephalomyelitis: a systematic review of the literature. **Journal of Neurology**, v. 269, n. 3, p. 1071-1092, 2022.

YESUDHAS, Dhanusha; SRIVASTAVA, Ambuj; GROMIHA, M. Michael. COVID-19 outbreak: history, mechanism, transmission, structural studies and therapeutics. **Infection**, v. 49, p. 199-213, 2021.

ZAMANI, Raha; POUREMAMALI, Rozhina; REZAEI, Nima. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated



encephalomyelitis, and necrotizing encephalopathies. **Reviews in the Neurosciences**, v. 33, n. 4, p. 397-412, 2022.

ZELADA-RÍOS, Laura et al. Acute disseminated encephalomyelitis and COVID-19: A systematic synthesis of worldwide cases. **Journal of Neuroimmunology**, v. 359, p. 577674, 2021.

ZHANG, Yu et al. Smell disorders in COVID-19 patients: role of olfactory training: A protocol for systematic review and meta-analysis. **Medicine**, v. 100, n. 8, 2021.

Подано: 19 мая 2023 года.

Принято: 21 июня 2023 года.

¹ Студент медицинского факультета Федерального университета Амапа (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-3070-4823>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/3498035518296432>. E-mail: llopesfc@gmail.com.

² Студент медицинского факультета Федерального университета Амапа (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-9251-1263>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2490105327753523>. E-mail: marcelusandrade15@hotmail.com.

³ Студент медицинского факультета Федерального университета Амапа (UNIFAP). ORCID: <https://orcid.org/0009-0004-2383-7695>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/0973533830971228>. E-mail: Willianglg@gmail.com.

⁴ Медсестра. Постдокторское образование в области общественного здравоохранения с двойной дипломом от программы постдипломного образования Факультета медсестер УЕРЖ, Рио-де-Жанейро и Высшей школы медсестер Коимбры, Португалия. Докторская степень в области общественного здравоохранения Университета Эштадуал-де-Кампинас. Магистратура в области образования Университета штата Рио-де-Жанейро. Преподаватель Медицинской школы Авроры де Афонсо Коста Федерального университета Флуминенсе. Преподаватель академической программы по наукам о здравоохранении УФФ. ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-6249-0808>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/6800822152435035>. E-mail: donidaher@gmail.com.

⁵ Медсестра. Постдокторское образование в Институте биомедицинских наук Абея Салазара: Порту, Португалия. Преподаватель Высшей школы медсестер Коимбры, Португалия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-8825-4923>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/4260250781663255>. E-mail: irmabrito@esenfc.pt.

⁶ Доктор психологии и клинической психоанализ. Докторант исследований в области коммуникации и семиотики в Понтификальном католическом университете Сан-Паулу (PUC/SP). Магистр наук о религии в Пресвитерианском университете Маккензи. Магистр клинической психоанализа. Высшее биологическое образование. Высшее богословское образование. Более 15 лет занимается методологией научных исследований (методика исследования) и научной работой магистрантов и аспирантов. Специалист по исследованиям рынка и исследованиям в области здравоохранения. ORCID: 0000-0003-2952-4337. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/2008995647080248>.

⁷ Биолог. Доктор и магистр исследований поведения Университета Федерального Пара. Преподаватель и исследователь Института федерального Пара-IFAP и программы постдипломного образования PROF-EPT. ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-0840-6307>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8303202339219096>. E-mail: claudio.gellis@ifap.edu.br.



⁸ Биомедицинский специалист. Доктор и магистр тематических заболеваний Университета Федерального Пара. Преподаватель Федерального университета Амапа. Преподаватель программы постдипломного образования в области здоровья Федерального университета Амапа. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5128-8903>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/9314252766209613>. E-mail: amanda@unifap.br.

⁹ Руководитель. Врач, магистр наук о здоровье. Студент докторской программы по наукам о здоровье Федерального университета Флуминенсе, Медицинская школа Авроры де Афонсо Коста. Нитерой, Рио-де-Жанейро, Бразилия. Преподаватель Медицинской школы Федерального университета Амапа (UNIFAP), Макапа, Амапа, Бразилия. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7742-144X>. Currículo Lattes: <http://lattes.cnpq.br/8427706088023830>. E-mail: ma.helenama@gmail.com.