

Аналіз коротко- та довгострокових наслідків інфекції SARS-CoV-2

Станом на липень 2021 р. глобальна пандемія COVID-19, яка розпочалася наприкінці 2019 р., спричинила понад 187 млн випадків інфікування і 4 млн смертей. Після перенесеної хвороби люди зазнають медичних, психологічних та економічних наслідків. Незважаючи на поточні зусилля щодо вакцинації, COVID-19 чинить суттєвий негативний вплив на здоров'я, а довгострокові ефекти на різні системи органів ще належить з'ясувати. Тож з огляду на різноманітність клінічних проявів і ступенів тяжкості COVID-19 у пацієнтів, D. Groff et al. провели систематичний огляд наявної літератури з метою краще зрозуміти коротко- та довготривалі наслідки цієї недуги. Отримані результати опубліковані у виданні JAMA Network Open (2021; 4 (10): e2128568).

Поширені повідомлення про залишкові ефекти вірусу SARS-CoV-2 включають швидку стомлюваність, задишку, біль у грудях, втрату відчуття смаку та/або нюху, когнітивні зміни, артралгії, зниження якості життя тощо (Parsons et al., 2021). У дослідженні, проведеному в США, 33% пацієнтів мали стійкі симптоми протягом 60 днів після госпіталізації з приводу COVID-19 (Chopra et al., 2021). Подібні тенденції спостерігалися і в Європі (Carfi et al., 2020). Крім того, стійкі симптоми (>6 тижнів) були зареєстровані у 19% вакцинованих осіб (Bergwerk et al., 2021).

Однак тривалість більшості досліджень є обмеженою, до того ж, як відомо, коротко- та довгострокові наслідки COVID-19 систематично не оцінювалися. Тому досі немає загальної картини еволюції симптомів після перенесеної інфекції COVID-19 (Huang et al., 2020). З цієї причини D. Groff et al. (2021) узагальнили дані доступних публікацій для оцінки загальної та специфічної для систем органів частоти наслідків у період після купірування гострих симптомів COVID-19 (PASC). У фокусі уваги були:

- симптоми у період відновлення протягом 1 місяця після гострого перебігу COVID-19 (короткострокові);
- стійкі та нові клінічні прояви за період від 2 до 5 місяців після інфікування (проміжні);
- клінічні прояви, що спостерігалися принаймні через 6 місяців після COVID-19 (довгострокові).

Згідно з наявними даними, перебіг COVID-19 прогресує від гострої інфекції, що триває біля двох тижнів, до гіперзапального захворювання тривалістю близько чотирьох тижнів та зрештою переходить у стадію із пізніми наслідками (Datta et al., 2020; Nalbandian et al., 2021). Оцінюючи тягар наслідків після перенесеної інфекції SARS-CoV-2 (postacute sequelae of COVID-19 – PASC), можна розробити комплексні, науково обґрунтовані стратегії лікування для поліпшення надання медичної допомоги пацієнтам із наявним COVID-19, які мають найвищий ризик розвитку PASC.

Матеріали й методи

Стратегії пошуку та критерії відбору досліджень

Пошук відповідних результатів досліджень і документів, опублікованих у період із грудня 2019 р. по березень 2021 р., проводили у базах даних PubMed (MEDLINE), Scopus, глобальній базі даних щодо коронавірусної хвороби Всесвітньої організації охорони здоров'я та CoronaCentral.

Критеріями відбору досліджень були: дорослі й діти із перенесеною інфекцією SARS-CoV-2; оцінка впливу COVID-19, стану учасників і результатів хвороби, зокрема частоти її наслідків; дизайн дослідження (рандомізовані клінічні, проспективні та ретроспективні когортні дослідження, серії випадків, які включали щонайменше 10 пацієнтів, та дослідження типу «випадок/контроль»). Критерії включення передбачали попередній діагноз COVID-19 та дані щодо частоти PASC. Для оцінки якості відібраних досліджень використовували шкалу Ньюкасл-Оттава (NOS).

Визначення наслідків постгострого перебігу хвороби

Первинним результатом була частота PASC, яку визначали як наявність щонайменше через один місяць після встановлення діагнозу COVID-19 чи виписки з лікарні: принаймні одного відхилення від норми, діагностованого за допомогою лабораторних досліджень; рентгенологічної патології або клінічних ознак і симптомів. Короткострокові PASC мали тривати 1 місяць, середньострокові – від 2 до 5 місяців, а довгострокові – більш ніж 6 місяців після діагностування COVID-19 чи виписки з лікарні.

Статистичний аналіз

Для опису кількості досліджень, частки залучених чоловіків, відсотка госпіталізованих тощо автори використовували нарративний підхід. Через високу гетерогенність результатів метааналіз не проводився. PASC були підсумовані із зазначенням медіани та міжквартильного діапазону, а їх частота – як коротко-, середньо- чи довгострокові показники

відповідно до систем органів. Усі статистичні аналізи виконували за допомогою програмного забезпечення R версії 3.6.2.

Результати Відібрані дослідження

Унаслідок пошуку було загалом відібрано 2100 досліджень, з яких усім критеріям включення відповідали 57 робіт із залученням 250 351 особи, що перенесли COVID-19 і була оцінена з приводу PASC через ≥ 30 днів після гострої інфекції. Середній вік учасників – 54,4 року; частка чоловіків становила 56%, 79% були госпіталізовані під час гострого перебігу COVID-19.

Частота наслідків COVID-19

Частоту PASC реєстрували через 1, від 2 до 5 та 6 місяців після встановлення діагнозу COVID-19 або виписки з лікарні (Gluck et al., 2021; Mendez et al., 2021; Smet et al., 2021). Середня частка тих, хто вижив після COVID-19 та переніс принаймні один PASC за 1 місяць, становила 54%, за 2-5 місяців – 55% і за ≥ 6 місяців – 54%. У країнах із високим та низьким/середнім рівнем доходів середня частота PASC складала 54,6 і 56% відповідно. Показники PASC були подібними в дослідженнях із вищим ($\geq 60\%$) і нижчим ($< 60\%$) відсотком госпіталізованих пацієнтів.

Клінічні прояви PASC

Загалом дослідники оцінили 38 клінічних проявів PASC, які розподілили на такі категорії:

- ті, що стосувалися систем органів, тобто неврологічні, психічні, респіраторні, серцево-судинні, з боку шлунково-кишкового тракту (ШКТ), шкіри, а також ЛОР-органів;
- загальні та конституціональні симптоми;
- ті, що стосувалися рухової активності.

Неврологічні симптоми. Серед найпоширеніших нейрокогнітивних симптомів повідомлялося про труднощі із запам'ятовуванням і концентрацією уваги, когнітивні порушення (рис. 1А). Аносмія та агеusia/дисгевзія були включені до неврологічних симптомів, адже вони є наслідком впливу вірусу на нюховий, лицьовий, язикоглотковий і блукаючий нерв. Дисгевзія та аносмія спостерігалися в 11 і 13% осіб, що перенесли COVID-19, відповідно, а симптоми головного болю – у 8%.

Психічні розлади. Приблизно у 29,6% осіб із перенесеним COVID-19 було діагностовано генералізовані тривожні розлади (ГТР), у 27% – порушення сну, у 20,4% – депресію, у 13,3% – посттравматичний стресовий розлад (ПТСР) (рис. 1Б).

Легеневі аномалії. Задишка спостерігалася у 29,7% учасників після COVID-19, кашель – у 13,1%, а також повідомлялося про підвищену потребу в кисні майже у 65%. Інші поширені наслідки інфекції SARS-CoV-2 включали порушення дифузійної здатності легень (30,3%), ефект «матового скла» (23,1%), обмежувальні патерни легень за даними спірометрії (10%) та фіброз легень (7%) (рис. 1В). Загалом аномалії грудної клітки при візуалізації були наявні в середньому в 62,2% пацієнтів, що перенесли COVID-19.

Порушення рухової активності. Було виявлено три порушення рухової активності: зниження загального функціонування (44%), рухливості (20,2%) та толерантності до фізичних навантажень (14,7%) (рис. 1Г).

Загальні та конституціональні симптоми. Серед осіб, які вижили після COVID-19, найпоширенішими симптомами були загальна або м'язова слабкість (37,5%) та неспецифічний біль (32,4%). Також повідомлялося про біль у м'язах (12,7%), грипоподібні симптоми (10,3%), біль у суглобах (10%) і стійку лихоманку (0,9%) (рис. 1Д).

Серцево-судинні ускладнення. Біль у грудях (13,3%) і серцебиття (9,3%) виявилися найчастішими серцево-судинними проявами у тих, хто переніс COVID-19 (рис. 2А). Інші зареєстровані діагнози, такі як інфаркт міокарда та серцева недостатність, були менш поширеними.

Порушення з боку ШКТ, шкіри, ЛОР-органів. Загальна частота шлунково-кишкових розладів становила 6% і включала біль у животі, зниження апетиту, діарею та блювання (рис. 2Б).

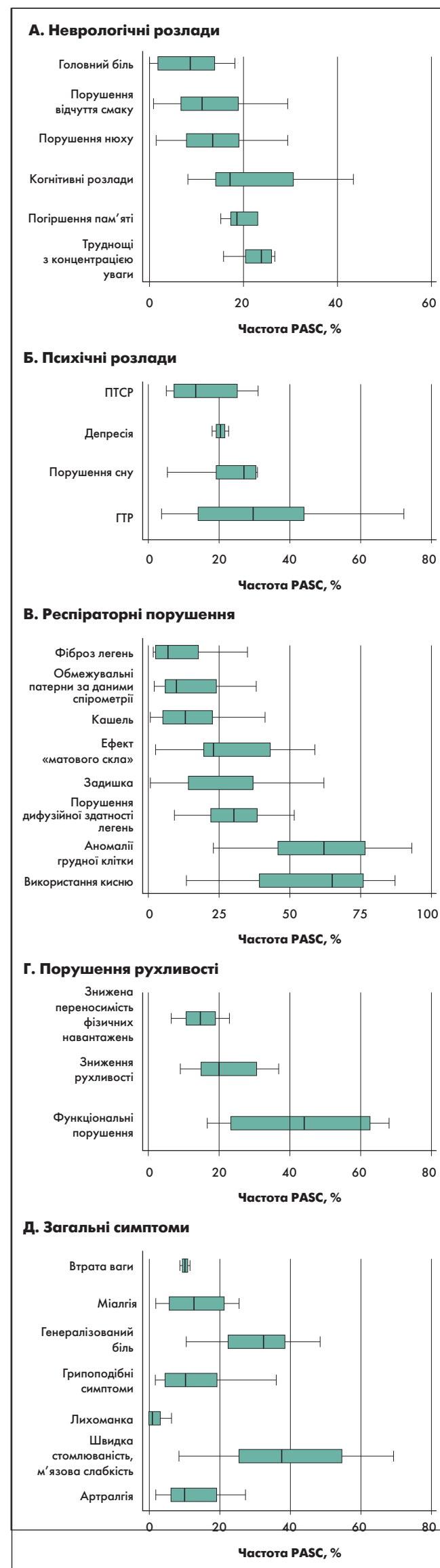


Рис. 1. Неврологічні, психічні, респіраторні, рухові та загальні симптоми як наслідки COVID-19 у постгострому періоді

Примітки: ПТСР – посттравматичний стресовий розлад, ГТР – генералізований тривожний розлад.

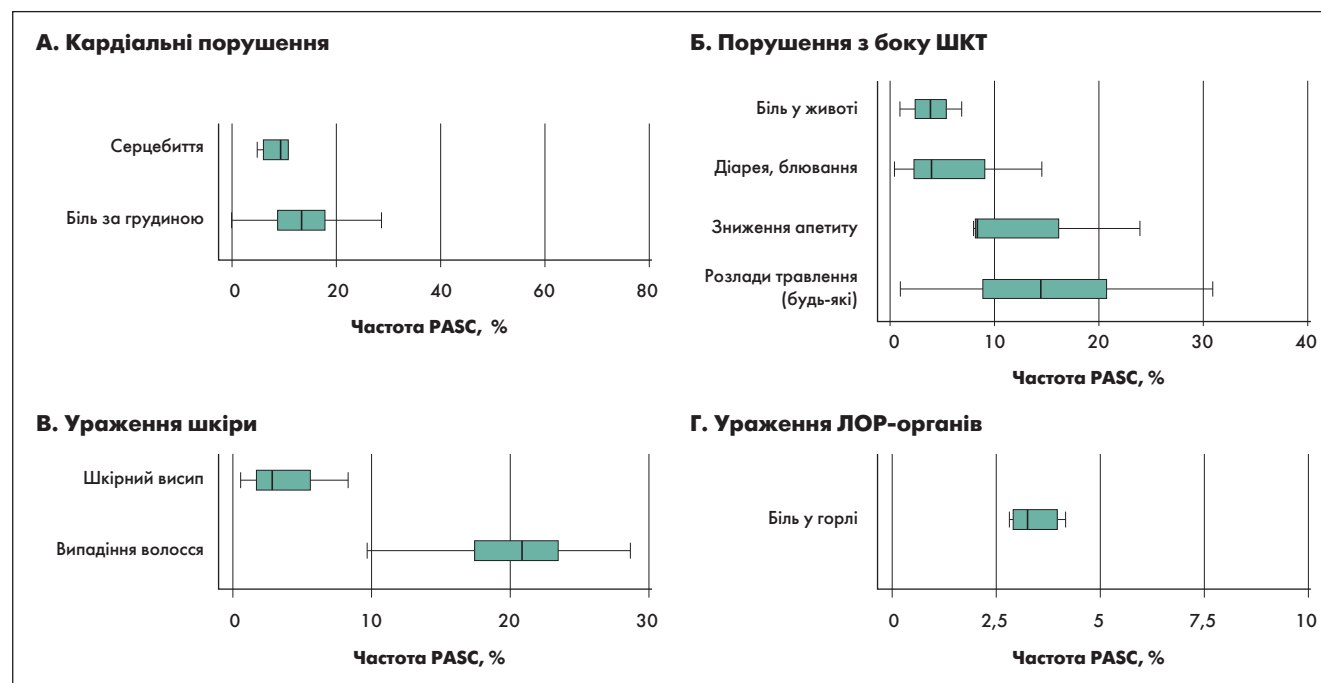


Рис. 2. Порухення з боку серцево-судинної системи, ШКТ, шкіри та ЛОР-органів як наслідки COVID-19 у постгострому періоді

Серед дерматологічних порушень мали місце випадіння волосся (20,8%) і висипання на шкірі (2,8%) (рис. 2В). Біль у горлі спостерігався у 3% осіб після COVID-19 (рис. 2Г).

Обговорення

D. Groff et al. оцінили часову динаміку клінічних ускладнень у пацієнтів, які одужали від інфекції SARS-CoV-2. На думку авторів, результати свідчать, що у 5 із 10 осіб розвинувся широкий спектр легеневих та позалежених проявів, зокрема нервові/нейрокогнітивні, психічні, серцево-судинні розлади, порушення з боку ШКТ, шкіри, а також ознаки й симптоми, пов'язані з погіршенням загального самопочуття, як-то нездужання, слабкість, кістково-м'язовий біль та зниження якості життя. Коротко- й довгострокові PASC були подібними, що підкреслює можливість виникнення патологічних

наслідків протягом тривалого часу після перенесеного COVID-19.

Механізми, що лежать в основі постгострих і хронічних наслідків COVID-19, досі до кінця не зрозумілі. Однак автори зазначають, що їх можна згрупувати за прямим та непрямим впливом вірусної інфекції на психічне здоров'я внаслідок посттравматичного стресу, соціальної ізоляції та економічних факторів (як-от втрата роботи) (Forte et al., 2020; Ettman et al., 2020). Прямі ефекти пояснюються кількома гіпотезами, що включають: стійку віремію через зниження функціональної активності імунної системи; рецидив або повторне інфікування; гіперзапальну імунну відповідь, спричинену цитокінами та гіпоксією пошкодження; аутоімунну реакцію тощо (Oronsky, Larson, 2021; Baig et al., 2020).

Поширеним є гостре ураження пучків нервових волокон кіркових/підкіркових структур і білої речовини, що може

негативно впливати на функцію мозку та перешкоджати щільності нейронних зв'язків у дистальних відділах мозку. Це проявляється розвитком загальних симптомів, як-то головний біль, когнітивний дефіцит, розлади відчуття смаку та нюху тощо.

На жаль, чіткі рекомендації щодо постінфекційного лікування та відновлення наразі відсутні, а також недостатньо інформації щодо стратегій оцінювання й ведення пацієнтів, що перенесли гострий епізод COVID-19. Частково це пояснюється високим ступенем гетерогенності даних досліджень стосовно визначення PASC, що, зокрема, зазначили D. Groff et al. (2021). Типи варіантів SARS-CoV-2 та високі показники інфікування серед вакцинованих осіб, імовірно, ще більше впливатимуть на прояви й частоту PASC (Bergwerk et al., 2021).

Тож, на думку авторів, ведення осіб із PASC після перенесеної коронавірусної хвороби потребує запровадження комплексного мультидисциплінарного підходу, включно із застосуванням віртуальних реабілітаційних платформ та тривалої допомоги пацієнтам із наслідками COVID-19 у постгострому періоді, а також наявними раніше чи новими супутніми захворюваннями (Ssentongo et al., 2021; Greenhalgh et al., 2020).

Висновки

Результати систематичного огляду Groff et al. (2021) свідчать, що COVID-19 є мультисистемним захворюванням із високою поширеністю наслідків як у коротко-, так і довгостроковій перспективі. У контексті впливу наслідків SARS-CoV-2 на клінічну практику та охорону громадського здоров'я слід зауважити, що вони часто призводять до інвалідизації, яка збільшує тягар хвороби. Своєю чергою це перевантажує наявні можливості системи охорони здоров'я, особливо в умовах обмежених ресурсів. Для розробки ефективних стратегій пом'якшення або запобігання PASC українці необхідні моделі прогнозування коротко- і довготривалих наслідків COVID-19 із використанням клінічних і лабораторних даних, отриманих під час гострої фази захворювання.

Підготувала **Олена Коробка**



ДАЙДЖЕСТ

Новини медицини

Інсульт не є поширеним ускладненням на тлі COVID-19: результати нових досліджень

За результатами нових масштабних міжнародних досліджень, виявлено відносно низьку частоту випадків інсульту в пацієнтів, госпіталізованих із COVID-19. В одному з них поширеність інсульту становила 2,2% серед осіб із COVID-19, які потрапили до відділення реанімації та інтенсивної терапії (ВРІТ) у 52 різних країнах. В іншому ж інсульт розвинувся у 1,48% хворих, госпіталізованих із COVID-19 у 70 різних країнах. Науковці також виявили зниження частоти інсультів та зменшення кількості випадків лікування інсульту під час пандемії. Результати досліджень представлені на щорічній зустрічі Американської академії неврології (AAN) у квітні.

Як засвідчив співавтор дослідження, бакалавр медицини та хірургії **Джонатан Феннінг** із Квінслендського університету (Брісбен, Австралія), інсульт був серйозним ускладненням на тлі COVID-19. У межах випробування спостерігалася вища, ніж очікувалося, поширеність інсульту, особливо серед молодих людей. Але з-поміж госпіталізованих хворих із тяжкими формами COVID-19 інсульт не був частим ускладненням, а ішемічний інсульт не підвищував ризик смерті.

Чи є геморагічний інсульт поширенішим за інші типи?

Вчені проаналізували базу даних 2699 пацієнтів, які потрапили до ВРІТ із COVID-19 у 52 країнах. Було виявлено, що 2,2% із них згодом перенесли інсульт. У більшості епізодів інсульту були геморагічними (46%), у 32% випадків – ішемічними та у 22% – неуточної природи. Геморагічний інсульт асоціювався із 5-разовим зростанням ризику смерті порівняно з тими, хто не переніс інсульт. Після інсульту 72% хворих померли, але лише 15% – безпосередньо від хвороби. Найімовірніше, основною причиною смерті була поліорганна недостатність. Зв'язок між ішемічним інсультом та летальністю не був підтверджений.

За словами пана Феннінга, досліджень, присвячених інсульту, що вперше розвинувся під час госпіталізації у ВРІТ, бракує. Крім того, є багато обмежень щодо оцінки інсульту в таких пацієнтів, що призводить до викривлення реальних показників та варіювання зареєстрованої захворюваності від 1 до 4%. Також дослідник навів дані масштабного корейського дослідження, згідно з якими частота інсульту в пацієнтів без COVID-19, які потрапили до ВРІТ неврологічного профілю, становила 1,2%. «У світлі цих даних показник 2% є вищим, ніж очікуваний у загальній популяції госпіталізованих хворих, але в контексті попередніх повідомлень щодо ризику інсульту, пов'язаного із COVID-19, така частота дещо заспокоює», – зауважив він.

Нещодавно Американська асоціація серця (AHA) озвучила результати масштабного дослідження, за якими загальна частота ішемічного інсульту становила 0,75%. Ці цифри та дані випробування, де Феннінг виступив співавтором, важко порівнювати, адже в них були залучені різні популяції хворих. Поточне дослідження було сфокусоване на вперше виниклому інсульті у госпіталізованих із COVID-19. Дослідження АНА передбачало розгляд даних усіх хворих, які потрапили до ВРІТ. Проте науковець зазначив, що в обох проєктах спостерігалася нижча частота епізодів інсульту, пов'язаного із COVID-19, ніж при оцінюванні у попередніх роботах.

Дослідження із найбільшою популяцією пацієнтів

Міжнародне обсерваційне ретроспективне дослідження за участю 119 967 госпіталізованих хворих на COVID-19 стало проєктом із залученням найбільшої на сьогодні вибірки пацієнтів із зареєстрованими супутніми діагнозами інсульту та інфекції SARS-CoV-2.

Отримані результати представила на засіданні AAN д. мед. н. **Тхань Н. Нгуєн** (медичний факультет Бостонського університету, Массачусетс, США).

У межах цього дослідження, проведеного на 6 континентах, у 70 країнах та в 457 медичних центрах, частота інсультів становила 1,48% на 119 967 госпіталізацій із приводу COVID-19. Інфекцію SARS-CoV-2 було виявлено у 3,3% всіх госпіталізованих пацієнтів з інсультом. Дослідники ідентифікували діагноз інсульту за Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду (МКХ-10), кодами та/або класифікаціями у базах даних інсультних центрів, а також зіставляли кількість госпіталізованих осіб з інсультом та пацієнтів, які отримували тромболізис, протягом перших чотирьох місяців пандемії (05-06.2020) порівняно із двома контрольними 4-місячними періодами.

Глобальне зниження частоти випадків лікування інсульту під час пандемії

Дослідники виявили глобальне зменшення кількості госпіталізованих пацієнтів з інсультом, а також зниження частоти застосування лікування тромболізу за гострих інсультів під час першої хвилі пандемії COVID-19. За отриманими даними, впродовж чотирьох місяців безпосередньо перед пандемією було зареєстровано 91 373 епізоди інсульту порівняно з 80 894 випадками госпіталізації протягом перших чотирьох місяців пандемії.

У первинних інсультних центрах було зафіксовано суттєвіше зниження частоти госпіталізації порівняно з комплексними інсультними центрами (на 17,3 vs 10,3%) та зменшення кількості хворих, котрим застосовували тромболізис (на 15,5 vs 12,6%). Загальна частота госпіталізації із приводу інсульту зросла на 9,5% за два наступні місяці пандемії (травень, червень) порівняно із двома попередніми (березень, квітень), причому пацієнти частіше одужували у лікарнях із меншим числом госпіталізацій через COVID-19, великих та комплексних інсультних центрів. Пані Нгуєн припустила, що причини зменшення числа випадків інсульту на початку пандемії можуть включати зниження ризику інсульту через скорочення впливу інших вірусних інфекцій або ж зменшення кількості звернень до лікарень через побоювання заразитися коронавірусом.

Кращий показник відновлення після інсульту у великих та комплексних інсультних центрах може свідчити про те, що пацієнти з більшими потребами, тобто ті, хто переніс тяжчий інсульт, частіше звертаються по медичну допомогу порівняно з тими, хто має менш виразні симптоми. Забезпечення терапії із приводу інсульту під час пандемії є настільки ж важливим, як інформування хворих про необхідність відвідування лікарні у разі появи симптомів, подібних до проявів інсульту, як-от втрата чіткості мовлення, зору, рівноваги тощо. Головне, щоб пацієнт з інсультом звернувся по медичну допомогу якнайшвидше, оскільки існують методи лікування, здатні ефективно поліпшити стан у межах ранніх, але не пізніх часових вікон.

Як зазначають автори дослідження, отримані докази збігаються з даними інших нещодавніх звітів про несприятливі ефекти пандемії COVID-19 на систему надання медичної допомоги при інсульті. Вони припускають, що страх пацієнтів перед інфікуванням коронавірусом, можливо, зіграв у цьому роль разом зі зниженням частоти транзитних ішемічних атак, інсультів легкого/помірного ступеня тяжкості, а заходи фізичного дистанціювання могли перешкоджати своєчасному засвідченню інсульту. Проте, на думку дослідників, отримані результати є одними з перших, які відображають зміни щодо цієї проблеми на глобальному рівні.

За матеріалами www.medscape.com



Прамістар

прамірацетам

**НООТРОП з АНТИДЕПРЕСИВНИМ ефектом
БЕЗ протипоказань при АГ, ІХС, ЦД, СН²**



**По 1 таб.
2 рази на день²**

- **Довготривала та короткочасна пам'ять¹**
- **Концентрація уваги та здатність до навчання²**
- **Підвищення контрольованості лікування¹**
- **Стала безпечність при тривалому застосуванні¹**
- **Антидепресивна дія та задоволеність результатами лікування пацієнта^{1,2}**

Інформація про рецептурний лікарський засіб для спеціалістів охорони здоров'я.

Прамістар. Прамірацетам. Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Ноотропні засоби. Код АТХ N06B X16. **Рекомендоване дозування:** по 1 таблетці двічі на добу. Клінічно значущий ефект можна очікувати не раніше 4-8 тижнів лікування. **Показання.** Зниження здатності до концентрації уваги; розлади пам'яті дегенеративного або судинного характеру, особливо в осіб літнього віку. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої допоміжної речовини. Крововилив у мозок та інше. **Побічні реакції.** Сухість у роті, диспепсія, нудота, біль у ділянці шлунка, погіршення апетиту та інше. Застосовувати у дітей не рекомендується через відсутність даних. **Категорія відпуску.** За рецептом.

Перед застосуванням, будь ласка, уважно ознайомтеся з повною інструкцією для медичного застосування, повним переліком побічних реакцій, протипоказань, особливостей застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.

1. Бурчинский С.Г. Концепция множественной селективности в нейрофармакологии и клинический выбор ноотропного препарата // Новости медицины и фармации // №1(525) -2015, стр. 3-5.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Прамістар №1250 від 26.05.2020.



**BERLIN-CHEMIE
MENARINI**

Виробник: КОСМО С.П.А. Італія.
Адреса: Віа К. Колombo 1 - 20020 Лайнате (МІ), Італія
Представництво «Берлін-Хемі/А.Менаріні Україна ГмбХ».
Адреса: м. Київ, вул. Березняківська, 29. Тел.: (044) 494 33 88.