

Т.М. Соломенчук, М.П. Галькевич,
О.Є. Лабінська, Х.М. Хамуляк

Львівський національний медичний
університет імені Данила
Галицького, м. Львів

УДК: 616.988:575.834]-06-08-039.76

LONG-COVID-19: ПРАКТИЧНІ АСПЕКТИ ТА ЕТАПИ РЕАБІЛІТАЦІЇ

Резюме. Постковідний синдром є мультисиндромальним клінічним станом унаслідок залучення багатьох систем людського організму, ураження яких відбувається навіть після легкого чи безсимптомного перебігу гострого COVID-19. У статті висвітлено класифікацію та критерії діагностики постковідних станів, їх основні клінічні прояви, патогенетичні механізми розвитку ускладнень і напрямки реабілітації пацієнтів.

Ключові слова: коронавірусна хвороба, постковідний синдром, ускладнення, реабілітація, вірус SARS-CoV-2.

Актуальність. На сьогодні опубліковано чимало матеріалів, присвячених вивченню наслідків вірусом SARS-CoV-2. Однією з головних проблем вважається те, що немає зв'язку між важкістю перенесеної коронавірусної хвороби (COVID-19) та виникненням постковідних ускладнень. Навіть після легкого чи безсимптомного перебігу COVID-19 можуть спостерігатися симптоми із залученням понад 10 систем людського організму тривалістю понад 6 місяців [1]. За результатами деяких досліджень близько половини осіб, які були госпіталізовані з COVID-19, після виписки відмічали щонайменше один стійкий симптом через 1 рік [2].

Описано понад 200 проявів, які відмічають у пацієнтів із перенесеним COVID-19. Серед них найчастіше спостерігаються аносмія/агевзія, задишка, астеноія, кашель, підвищення температури тіла до субфебрильних цифр, біль за грудниною, артеріальна гіпертензія, міалгії, артралгії, проблеми із концентрацією уваги і пам'яттю та багато інших неспецифічних симптомів [3]. Усі описані вище стійкі симптоми, які виникли після перенесеного COVID-19 і які не можна пояснити жодним іншим захворюванням, були віднесені до проявів постковідного синдрому.

Постковідний синдром — мультисистемне захворювання, яке виникає навіть після легкого чи безсимптомного перебігу COVID-19 та супроводжується тривалими респіраторними, серцево-судинними та нервово-психічними наслідками [4]. Вірус SARS-CoV-2 в організмі пацієнта вже не виявляється, але сукупність викликаних ним порушень із боку органів і систем завдає значної шкоди здоров'ю людини ще тривалий час, особливо за наявності в пацієнта коморбідної

патології та порушення репаративної регенерації [4]. Згідно з результатами італійських дослідників, опублікованих у 2020 році в JAMA, 9 із 10 пацієнтів (87%), що були виписані з римської лікарні після одужання від COVID-19, відчували принаймні один симптом через 60 днів після початку захворювання. Виявлено, що 13% із 143 людей не мали будь-яких симптомів, тоді як у 32% залишалися один-два симптоми, а в 55% — три або більше [5]. Хоча в жодного з пацієнтів не було температури чи будь-яких ознак гострого захворювання, проте вони скаржилися на втому (53%), задишку (43%), біль у суглобах (27%) та біль у грудях (22%). Дві п'ятих від кількості пацієнтів відмічали погіршення якості життя.

Наукова група з Великобританії (Symptom Study app), яка збирає інформацію про симптоми від майже чотирьох мільйонів пацієнтів, повідомляє, що кожна десята людина хворіє на COVID-19 упродовж трьох тижнів і більше [6]. За іншими даними, небажані клінічні прояви після COVID-19 були зареєстровані приблизно в 90% осіб, які одужали. У них спостерігали широкий діапазон симптомів і станів, які варіювали від незначних — таких як головний біль, до більш критичних станів, наприклад інсульт, ниркова недостатність і фіброз легень. У роботах, у яких аналізували перебіг поствірусного інфекційного синдрому після SARS [7, 8], відмічали хронічну втому та психічні розлади впродовж наступних 4 років. Дослідники дійшли висновку, що тактику ведення пацієнтів із психічними розладами після інфекції SARS [7-9] слід оптимізувати за допомогою мультидисциплінарного підходу в поєднанні з довгостроковою реабілітацією.

У метааналізі S. Loper-Leon et al. втома, головний біль, порушення уваги, випадіння волосся

© Т.М. Соломенчук, М.П. Галькевич, О.Є. Лабінська, Х.М. Хамуляк

або задишка виділені як найбільш часті симптоми після перенесеного COVID-19 [3]. Інший метааналіз повідомив, що найбільш поширеними респіраторними симптомами тривалістю від 3 тижнів до 3 місяців [10], які відмічали госпіталізовані особи з post COVID-19, були: втома (52%), задишка (37%), біль у грудях (16%) і кашель (14%).

Найбільш прогностично загрозливими наслідками перенесеного COVID-19 є ураження міокарда. У низці досліджень підтверджують розвиток міокардиту, серцевої недостатності, гострого коронарного синдрому [11, 12].

Для осіб, які одужали від COVID-19, негативний результат полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) — це не кінець моніторингу пацієнта, рекомендується безперервний і тривалий моніторинг для оцінки проявів постковідного синдрому та раннього втручання при критичних ознаках. Окрім того, потреба в безперервному консультуванні пацієнтів є дуже важливою не тільки для підтримки належної прихильності до лікування, але й для виявлення ранніх ознак розвитку серйозних ускладнень [12, 13].

Досі залишаються невирішеними багато питань щодо ефективного ведення пацієнтів після COVID-19, зокрема, якими є оптимальні кількість та якість медичних і психосоціальних втручань, біопсихосоціальні предиктори й превентори

перебігу та прогнозу постковідного синдрому, прицільна діагностика (включаючи фізичні, психіатричні й психологічні аспекти) уразливих категорій населення [14], принципи комплексної реабілітації пацієнтів з оптимізацією організаційних і медикаментозних заходів, а також вибір найбільш патогенетично обґрунтованої та ефективної терапії постковідного синдрому.

Патогенез постковідного синдрому. Ключовою ланкою системної дії вірусу SARS-CoV-2 є його здатність проникати в ендотеліальні клітини, зумовлюючи їх запалення. Для проникнення в клітину цей вірус використовує рецептор до ангіотензинперетворюючого ферменту 2 (АПФ-2), який експресується на пневмоцитах альвеол, викликаючи при цьому пошкодження легень [15]. Також рецептор АПФ-2 широко експресується на ендотеліоцитах, що вистилають кровеносні судини багатьох органів [16]. Після вторгнення в ці клітини вірус може спричинити множинні пошкодження, що зрештою призведе і до численних постійних симптомів (рис. 1) [17].

Причиною вираженої дисфункції ендотелію може бути не лише пряме ураження ендотеліоцитів вірусом, але і їх опосередковане пошкодження цитокінами, імунними клітинами та вільними радикалами. Ендотеліальна дисфункція призводить до порушень мікроциркуляції,

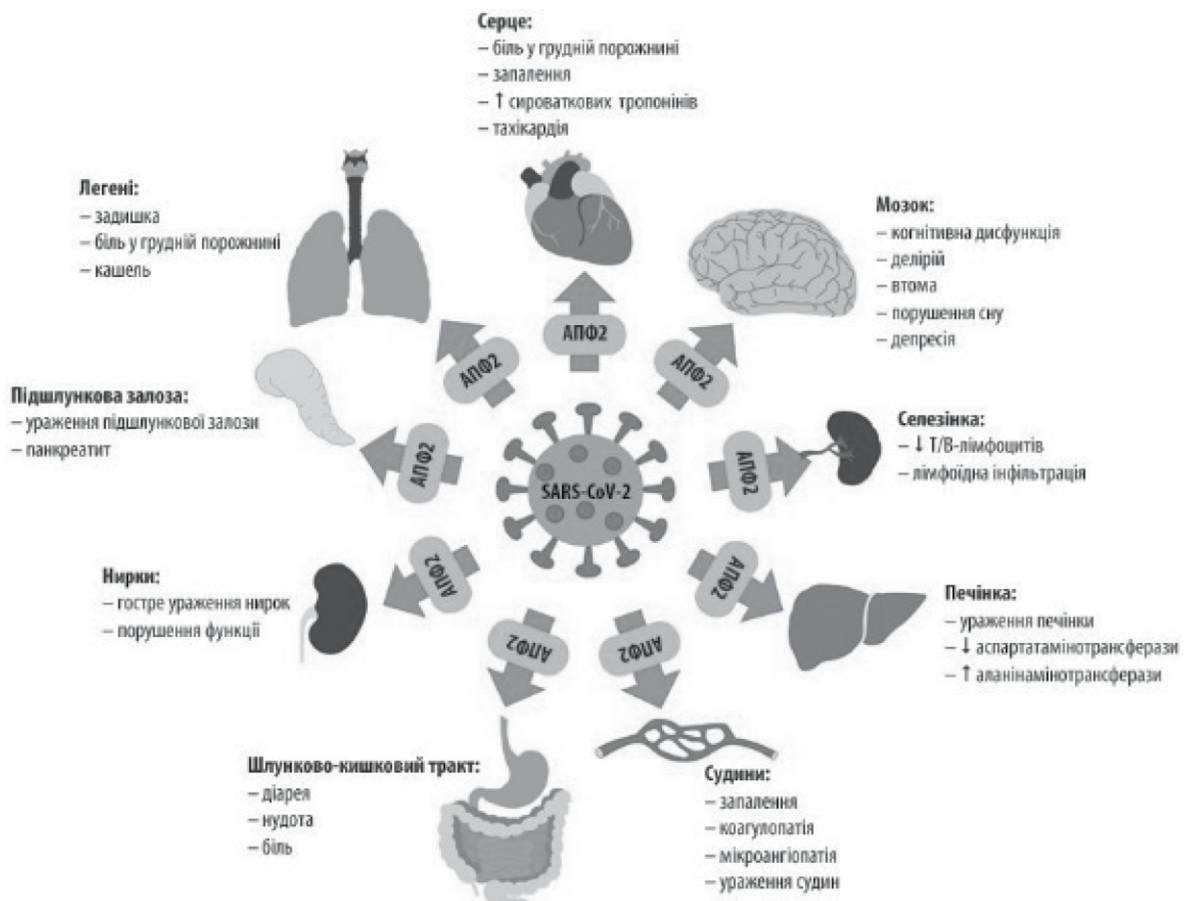


Рис. 1. Поліорганні ускладнення COVID-19 та Long-COVID-19 [17]

вазоконстрикції з подальшим розвитком ішемії органів, запалення та набряку тканин, а також прокоагуляції [18]. Ендотеліїт пояснює системні порушення мікроциркуляції та їх клінічні наслідки в пацієнтів із COVID-19 [19]. Як наслідок, у постковідний період спостерігається системне фонове «тліюче» запалення [20]. Китайськими вченими встановлено, що в осіб, які перенесли COVID-19, через 2 тижні після одужання вміст у крові цитокінів (інтерлейкіни 2, 4, 6, 17) був вищим, що свідчить про продовження запального процесу навіть після одужання [21, 22].

Враховуючи те, що хронічне запалення та ендотеліальна дисфункція супроводжуються гіперкоагуляцією, зниженням процесів фібринолізу й антикоагуляції, у пацієнтів після COVID-19 збільшується ризик тромбоемболій (на 25%) [19] та виникають різні серцево-судинні ускладнення. Ризик впливу SARS-CoV-2 на серцево-судинну систему особливо великий у пацієнтів із наявними факторами ризику ішемічної хвороби серця (ІХС) [23]. У постковідний період зростає ймовірність виникнення інфаркту на 22%, часто реєструються аритмії й інші прояви порушення перфузії та ішемії серцевого м'яза [24].

Розвиток ускладнень центральної нервової системи (ЦНС) після перенесеної інфекції COVID-19 також зумовлений системним гіперзапаленням і нейросудинною ендотеліальною дисфункцією із залученням гематоенцефалічного бар'єра (ГЕБ). Збільшення його проникності відбувається під впливом цитокінів, що виділяються при периферичному запаленні. Таким чином забезпечується шлях вірусу до проникнення в мозок. Потрапивши до ЦНС, SARS-CoV-2 може інфікувати мікроглію й астроцити, активуючи каскад нейрозапалення та нейродегенерації за рахунок вивільнення фактора некрозу пухлини, цитокінів та інших медіаторів запалення [4, 19]. Одним із найчастіших наслідків ураження ЦНС є розвиток астеничного синдрому, який значно погіршує якість життя пацієнтів та знижує працездатність. Накопичення прозапальних цитокінів, які долають ГЕБ, у ЦНС може зумовити дисрегуляцію центральних структур і спричинити вегетативну дисфункцію, що призводить до порушення циклу сну/неспанья, підвищення температури тіла, когнітивних порушень і швидкої втомлюваності [25].

Важливу роль у патогенезі COVID-19 відіграє оксидативний стрес. Він посилює наслідки цитокінового шторму, осідання крові та гіпоксії, що призводить до ушкодження тканин і поліорганної недостатності. Науковці стверджують, що існує перехресний зв'язок між оксидативним стресом і цитокіновим штормом. Ці порушення відіграють вагомий роль у вираженості симптомів у пацієнтів із COVID-19 [26].

Отже, у патогенезі розвитку ускладнень при long-COVID-19 ключову роль відіграють:

- **системне запалення** — унаслідок системної гіперімунної відповіді та підвищення рівнів прозапальних цитокінів;
- **ендотеліїт** — унаслідок генералізованого запалення при ураженні судин;
- **пульмоніт** — унаслідок ураження легеневої тканини, судин та альвеолітів вірусом і цитокінами;
- **астеничний синдром** — унаслідок підвищення рівня цитокінів та контрінсулярного ефекту дексаметазону [19].

Класифікація постковідних станів. Згідно з класифікацією, що запропонована в грудні 2020 року Національним інститутом здоров'я Великої Британії (NICE) [2, 27], розрізняють:

- **гострий COVID-19 (acute COVID-19)** — симптоми, що тривають до 4 тижнів;
- **тривалий симптомний COVID-19 (ongoing symptomatic COVID-19)** — симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів;
- **постковідний синдром (post-COVID-19 syndrome)** — симптоми, що тривають понад 12 тижнів, не пояснюються альтернативним діагнозом, здатні змінюватися з часом, зникати і знову виникати, зачіпаючи багато систем організму.

Тривалий симптомний COVID-19 і постковідний синдром об'єднують в поняття **long-COVID** (рис. 2) [27].

Post-COVID long-hauler («далекобійник») — будь-яка людина, у якої було діагностовано COVID-19 (SARS-CoV-2) та яка не повернулася до свого рівня здоров'я й функціонування через 6 місяців після перенесеного захворювання [28]. Найчастіше такий стан виникає в осіб старших від 50 років, пацієнтів із двома чи трьома хронічними захворюваннями, а також у пацієнтів, які мали тяжкий **перебіг COVID-19**.

Клінічна симптоматика, про яку повідомляють пацієнти після перенесеного COVID-19, дуже різноманітна і, зокрема, включає:

- загальні симптоми (втомлюваність, гарячка, біль);
- реакцію серцево-судинної системи (посилене серцебиття, стискання і біль у грудній

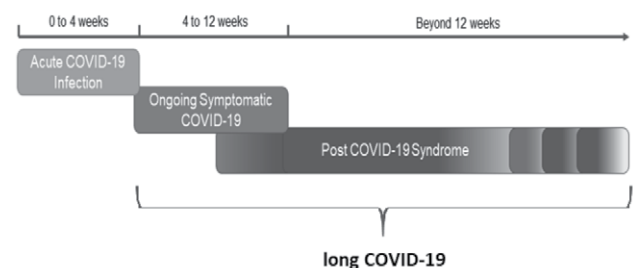


Рис. 2. Класифікація постковідних станів [27]

клітці, міокардит, аритмії, тромбоемболії, гострий коронарний синдром) [29];

- реакцію дихальної системи (кашель, задишка);
- неврологічні (порушення концентрації уваги і пам'яті, нейрокогнітивні розлади (пацієнти описують це, як «туман мозку»), головний біль, поколювання й оніміння кінцівок, запаморочення, порушення сну, в осіб старшого віку — делірій);
- реакцію шлунково-кишкового тракту (нудота, діарея, порушення апетиту, анорексія, біль у животі);
- реакцію опорно-рухового апарату (біль у м'язах, суглобах);
- психіатричні (тривога, депресія);
- ендокринологічні (випадіння волосся);
- реакцію органів чуття і глотки (біль та шум у вухах, порушення нюху та смаку, біль у горлі);
- шкірну реакцію (висипання) [2];
- метаболічні порушення, наприклад труднощі з досягненням контролю над цукровим діабетом [30].

Слід зазначити, що слабкість, знесилення, неможливість відпочити, а також важкість у тілі проявляються в понад 75% пацієнтів після COVID-19 [31]. У метааналізі S. Loper-Leon et al., що включав 15 досліджень із залученням 47 970 хворих, які перенесли COVID-19, астения реєструвалась у 58% пацієнтів, зниження концентрації уваги — у 27%, порушення пам'яті — у 16% [3]. Нюх зникав приблизно в третини пацієнтів. У 86% випадків цей симптом корелює із досить легким перебігом хвороби [32].

Аналіз деяких досліджень показав, що залишкова симптоматика після перенесеної коронавірусної інфекції певною мірою залежить від віку пацієнта, тривалості перебування в стаціонарі, важкості перебігу, а також від виникнення задишки в дебюті захворювання [33]. Водночас є свідчення, що навіть у пацієнтів із легким перебігом хвороби, які не потребували стаціонарного лікування, часто зберігалися персистуючі симптоми [34].

Основні критерії діагностики long-COVID-19 наведено в табл. 1 [35, 36].

Ведення пацієнтів із постковідним синдромом. Неспецифічність ознак постковідного синдрому потребує проведення диференціальної діагностики з іншими захворюванням, включаючи анемії, ендокринну патологію, дефіцит вітаміну D тощо.

Для осіб після перенесеного COVID-19, у яких симптоми зберігаються впродовж більше як 12 тижнів, рекомендовані такі обстеження:

- загальноклінічні аналізи крові та сечі;
- кортизол крові та сечі;

Таблиця 1. Критерії діагностики long-COVID-19 [35, 36]

Основні критерії
Докази попереднього інфікування SARS-CoV-2 протягом останніх 2-4 тиж.
Клінічні критерії (симптоми long-COVID-19)
Наявність нових або постійних симптомів, таких як втома, задишка, кашель, артралгії, біль у грудях, м'язах, головний біль, які не пов'язані із будь-яким іншим захворюванням
Тривалі критерії (тривалість)
В інфікованих осіб наявність симптомів: - понад 2 тижні — у разі легкого перебігу; - понад 4 тижні — при помірному/тяжкому перебігу; - понад 6 тижнів — у критичному стані.
В інфікованих безсимптомних осіб поява симптомів: - через 2 тижні після позитивного результату ПЛР-тесту, - через 1 тиждень після позитивного аналізу на антитіла, - через 2 тижні після позитивного результату комп'ютерної томографії або рентгенографії органів грудної клітки, - через 2 тижні після контакту з особами з підозрою або підтвердженим COVID-19
У сумнівних випадках — будь-коли

- феритин;
- рівень 25-гідроксивітаміну D₃;
- ревматоїдна панель (антинуклеарні антитіла, ревматоїдний фактор);
- панель гормонів щитоподібної залози (тиреотропний гормон, тироксин, трийодтиронін) [37].

Оцінювання потреб пацієнта в реабілітації потрібно проводити у формі самозвіту за шкалою Post-COVID-19 Functional Status (PCFS) (табл. 2, рис. 3), щоб допомогти виявити усі симптоми. Самозвіт слід застосовувати лише разом із клінічною оцінкою [38]. Оцінювання за шкалою PCFS слід проводити на першому прийомі в клініці після COVID-19, через 4-8 тижнів після першого прийому, а також через 6 місяців.

Halpin і співавт. відзначають, що персистуючий і хронічний COVID-19 як мультисистемні ускладнення потребують із точки зору медичної практики багатостороннього підходу до пацієнта і приділення уваги не тільки фізичному здоров'ю, а й психологічній, когнітивній, соціальній та професійній його складовій [40]. Відомо, що персистуючі симптоми можуть впливати на функціональну здатність пацієнтів та їх соціалізацію. Згідно з результатами ретроспективного дослідження за участі 1300 госпіталізованих хворих із COVID-19, упродовж перших 30 діб після виписки тільки 40% осіб виявилися незалежними в усіх сферах повсякденного життя [41]. Подібні результати демонструє й інше дослідження, у якому майже 40% пацієнтів не змогли повернутися до звичного стану навіть через 60 діб після стаціонарного лікування [42].

Основними напрямками комплексної реабілітації хворих на long-COVID-19 є організаційні заходи та медикаментозне лікування [19].

До організаційних заходів належать:

Таблиця 2. Анкета для самозвіту пацієнта за шкалою PCFS [38, 39]

Наскільки наразі постраждало ваше повсякденне життя від COVID-19? Будь ласка, акажіть, яке з наведених тверджень стосується вас найбільше. Поставте галочку лише в одному полі	Поле	Оцінка за PCFS
Я не маю обмежень у щоденному житті, а також симптомів, болю, депресії чи тривоги		0
У щоденному житті я маю незначні обмеження, оскільки можу виконувати всі звичні обов'язки/діяльність, хоча все ще відзначаю постійні симптоми, біль, депресію або тривогу		1
Я страждаю від обмежень у щоденному житті, оскільки час від часу мені потрібно уникати або зменшувати звичні обов'язки/діяльність або збільшувати («наздоганяти») їх із часом через симптоми, біль, депресію чи тривогу. Однак я можу виконувати всі дії без сторонньої допомоги		2
Я страждаю від обмежень у щоденному житті, оскільки не можу виконувати всі звичні обов'язки/дії через симптоми, біль, депресію або тривогу. Однак я можу піклуватися про себе без сторонньої допомоги		3
Я страждаю від серйозних обмежень у щоденному житті: я не у змозі піклуватися про себе, тому залежу від сторонньої допомоги через симптоми, біль, депресію чи тривогу		4

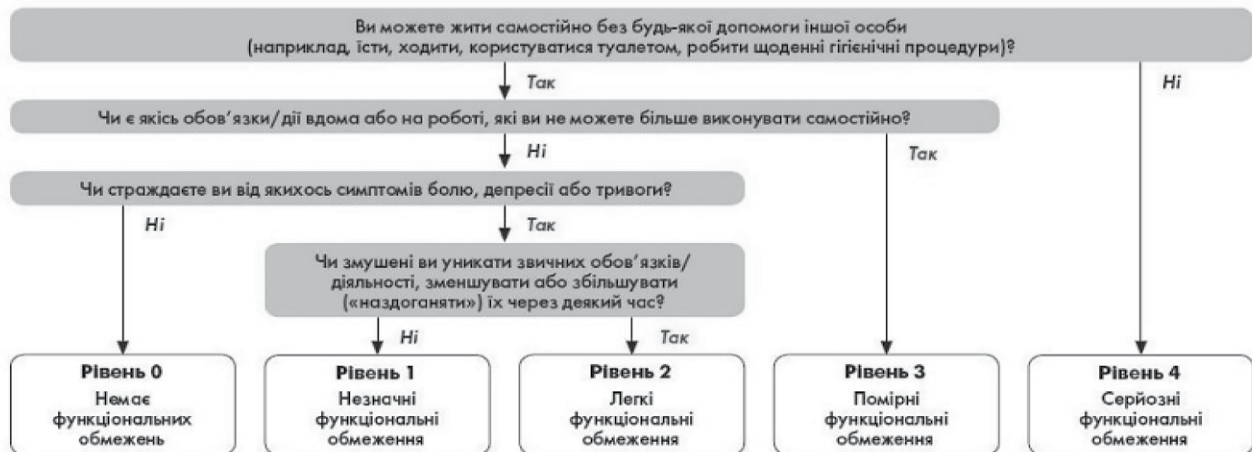


Рис. 3. Блок-схема для самозвіту пацієнта за шкалою функціонального стану Post-COVID-19 [38, 39]

- оптимізація медикаментозного лікування та раннє скасування препаратів із катаболічними ефектами (дексаметазон);
- оптимальне за кількістю і збалансоване за складом харчування;
- психологічна підтримка на роботі та в сім'ї;
- виявлення та контроль водно-електролітних і метаболічних порушень;
- моніторинг і корекція порушень при супутніх захворюваннях (артеріальна гіпертензія, цукровий діабет);
- зменшення фізичних навантажень на роботі та вдома.

Завданнями **медикаментозного лікування** є:

- усунення «тліючого» системного запалення;
- покриття внутрішньоклітинного енергодефіциту, корекція порушень вуглеводного обміну;
- захист і відновлення функцій ендотелію та метаболічних потреб серцево-судинної системи.

Реабілітаційні втручання для пацієнтів із важким перебігом COVID-19 особливо необхідні в

гострому періоді хвороби [39]. Потреби пацієнтів із COVID-19 щодо реабілітації відрізняються залежно від періоду реабілітації, особливостей перебігу захворювання та супутньої патології [43]. Реабілітаційні потреби у важких випадках COVID-19 пов'язані з наслідками вентиляційної підтримки та тривалої іммобілізації, а також загостренням основного стану здоров'я. Вони можуть включати: порушення функції легень; м'язову слабкість і зниження толерантності до фізичних навантажень; делірій та інші когнітивні порушення; порушення ковтання, голосу та спілкування; розлади психічного здоров'я та потреби в психосоціальній підтримці [44].

Щодо таких нейропсихіатричних симптомів, як стомлюваність, тривога, депресія, когнітивні порушення та порушення сну, акцент робиться на мультидисциплінарній реабілітації з використанням працетерапії, фізіотерапії, психокорекції, психотерапії, психофармакотерапії [45].

При цьому особливу увагу слід приділяти комунікативній складовій:

- дати повну (у тому числі в письмовій формі) інформацію про можливий перебіг захворювання й техніки самоконтролю;
- використовувати спільне прийняття рішень у рамках терапевтичного альянсу;
- забезпечити динамічний моніторинг із кроком 6 тижнів переважно в режимі телемедицини [14].

Отже, пацієнти після перенесеного COVID-19 потребують подальшої реабілітації під спостереженням спеціалістів, які, враховуючи стан пацієнта та наявність коморбідного фону, проведуть оцінку ризиків загострень хронічних захворювань і підбір програми реабілітаційних заходів і процедур.

Висновки

Закінчення гострої фази COVID-19 не означає повного одужання пацієнтів — 35% із них продовжують відчувати симптоми впродовж 12 тижнів і більше, що зумовлено системним фоном запаленням, ендотеліїтом і астеничним синдромом. Вірус SARS-CoV-2 здатний уражати багато типів клітин організму людини, що надалі визначає вид і тяжкість постковідних ускладнень. Після перенесення гострих симптомів COVID-19 потрібен обов'язковий моніторинг дихальної функції, кардіальних симптомів, стану нервової системи та психічних функцій, а також синдромно-патогенетичний підхід до реабілітації пацієнтів.

Список використаної літератури

1. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet*. 2021 Jan 16;397(10270):220-232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33428867; PMCID: PMC7833295.
2. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); 2020 Dec 18. PMID: 33555768.
3. Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A, Villapol S. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *medRxiv [Preprint]*. 2021 Jan 30:2021.01.27.21250617. doi: 10.1101/2021.01.27.21250617. Update in: *Sci Rep*. 2021 Aug 9;11(1):16144. PMID: 33532785; PMCID: PMC7852236.
4. Постковідний синдром: мультидисциплінарний підхід до ведення хворих. *Медицина газети «Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021;5(498):15-16.
5. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA* 2020;9. doi: 10.1001/jama.2020.12603. PMID: 32644129.
6. How long does covid last? Covid symptom study. 8 Jun 2020. <https://covid.joinzoe.com/post/covid-long-term>
7. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurology*. 2011;11(1):37.
8. Leow MKS, Kwek DS, Ng AV, et al. Hypocortisolism in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS). *Clinical Endocrinology*. 63(2):197-202.
9. Lam MH, Wing YK, Yu MW, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Archives of Internal Medicine*. 2009;169(22): 2142-2147.
10. Cares-Marambio K, Montenegro-Jiménez Y, Torres-Castro R, et al. Prevalence of potential respiratory symptoms in survivors of hospital admission after coronavirus disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis. *Chronic Respiratory Disease*. 2021;18. doi:10.1177/14799731211002240.
11. Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*. 2020; 5:819-821.
12. Kamal M, Abo Omirah M, Hussein A, Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int J Clin Pract*. 2021;75:e13746. doi:org/10.1111/ijcp.13746.
13. Saeed H, Abdelrahman ME, Rabea H, et al. Impact of advanced patient counseling using a training device and smartphone application on asthma control. *Respiratory Care*. 2020;65(3):326-332.
14. Хаустова ОО, Чабан ОС, Бурдейний АО. Загальні принципи організації психологічної реабілітації пацієнтів із коронавірусною інфекцією (COVID-19). Спецвипуск *Практикуючий лікар*. 2021; 10(2):36-42.
15. Khazaal S, Harb J, Rima M, Annweiler C, Wu Y, Cao Z, et al. The Pathophysiology of Long COVID throughout the Renin-Angiotensin System. *Molecules*. 2022 May 2;27(9):2903. doi: 10.3390/molecules27092903. PMID: 35566253; PMCID: PMC9101946.
16. Ferrario C, Jessup J, Chappell M, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111: 2605-10.
17. Crook H, Raza S, Nowell J, Young M, Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021 Jul 26;374:n1648. doi: 10.1136/bmj.n1648. Erratum in: *BMJ*. 2021 Aug 3;374:n1944. PMID: 34312178.
18. Bonetti P, Lerman L, Lerman A. Endothelial dysfunction — a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscl. Throm. Vas*. 2003; 23: 168-75.
19. Голубовська ОА. Постковідний синдром: патогенез та основні напрямки реабілітації. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2021;3(496):24-6.
20. Varga Z, Flammer A, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020; 395 (2): 1417-1418.
21. Hasichaolu, Zhang X., Li X., et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19. *Biomed. Res. Int*. 2020 Nov 26; 2020:7570981.
22. Zhang W, Zhao Y, Zhang F. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China. *Clinical Immunology*. 2020; 214: 108393.
23. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res*. 2020; 126: 1443-1455.
24. Коваленко СВ. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Здоров'я України 21 сторіччя*. 2020;13-14:481-482.
25. Kotaroff A. The tragedy of the post-COVID «long haulers». Available at: <https://www.health.harvard.edu/blog/the-tragedy-of-the-post-covid-long-haulers-2020101521173>
26. Cecchini R, Cecchini F. Medical Hypotheses. SARS-CoV-2 infection pathogenesis is related to oxidative stress as a response to aggression. 2020; 143: 110102.

27. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Royal College of General Practitioners (RCGP). COVID-19 guideline scope: management of the long-term effects of COVID-19. [GID-NG10179]. 2020 Oct 30. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ng10179>
28. Baig AM. Deleterious Outcomes in Long-Hauler COVID-19: The Effects of SARS-CoV-2 on the CNS in Chronic COVID Syndrome. *ACS Chem Neurosci*. 2020 Dec 16;11(24):4017-4020. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00725. Epub 2020 Dec 4. PMID: 33275404; PMCID: PMC7724755.
29. Ladds E, Rushforth A, Wieringa S, et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv. Res.*, 2020; 20: 1144. doi: 10.1186/s12913-020-06001-y.
30. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*, 2020; 370: m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026.
31. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, Wei H, Low RJ, Re'em Y, et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EclinicalMedicine*. 2021 Aug;38:101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019. Epub 2021 Jul 15. PMID: 34308300; PMCID: PMC8280690.
32. Talavera B, García-Azorín D, Martínez-Pías E, Trigo J, Hernández-Pérez I, Valle-Peñacoba G, et al. Anosmia is associated with lower in-hospital mortality in COVID-19. *J Neurol Sci*. 2020 Dec 15;419:117163. doi: 10.1016/j.jns.2020.117163. Epub 2020 Oct 1. PMID: 33035870; PMCID: PMC7527278.
33. Noor-Ul-Huda, Ain S, Salman Y. The Effects of COVID-19 on Hypothalamus: Is it Another Face of SARS-CoV-2 That May Potentially Control the Level of COVID-19 Severity? DOI: 10.13140/RG.2.2.24482.25289.
34. Дуда ОК, Манжелеєва ІВ, Вега АР. Постковідний синдром — нова актуальна проблема сучасної медицини. *Інфекційні хвороби*. 2020; 4(102):5-11.
35. Хиць АР. COVID, long-COVID та post-COVID у практиці лікаря-ревматолога. *Український медичний часопис*. 2021;1-3.
36. Raveendran AV. Long COVID-19: Challenges in the diagnosis and proposed diagnostic criteria. *Diabetes Metab Syndr*. 2021 Jan-Feb;15(1):145-146. doi: 10.1016/j.dsx.2020.12.025. Epub 2020 Dec 15. PMID: 33341598; PMCID: PMC7737559.
37. Garg P, Arora U, A. Kumar, Wig N. The «post-COVID» syndrome: How deep is the damage? *Journal of Medical Virology*. 2021; 93 (2):673-4.
38. Klok FA, Boon GJAM, Barco S, Endres M, Geelhoed JJM, Knauss S, et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19. *Eur Respir J*. 2020 Jul 2;56(1):2001494. doi: 10.1183/13993003.01494-2020. PMID: 32398306; PMCID: PMC7236834.
39. Наказ МОЗ України від 20.04.2021 № 771 «Про затвердження Протоколу надання реабілітаційної допомоги пацієнтам з коронавірусною хворобою (COVID-19) та реконвалесцентам».
40. Halpin S, O'Connor R, Sivan M. Long COVID and chronic COVID syndromes [published online ahead of print, 2020 Oct 9]. *J. Med. Virol*. 2020; 10.1002/jmv.26587. doi:10.1002/jmv.26587.
41. Zhao YM, Shang YM, Song WB, Li QQ, Xie H, Xu QF, et al. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EclinicalMedicine*. 2020 Aug;25:100463. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100463. Epub 2020 Jul 15. PMID: 32838236; PMCID: PMC7361108.
42. Otte MS, Klusmann JP, Luers JC. Persisting olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *J Infect*. 2020 Sep; 81(3): e58. doi: 10.1016/j.jinf.2020.06.054. Epub 2020 Jun 24. PMID: 32592702; PMCID: PMC7313498.
43. Clinical management of patients with COVID-19 — Rehabilitation of patients with COVID-19. WHO, 2021 [<https://openwho.org/courses/clinical-management-COVID-19-rehabilitation>].
44. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, Baker P, Cranley M, Dharm-Datta S, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020 Aug;54(16):949-959. doi: 10.1136/bjsports-2020-102596. Epub 2020 May 31. PMID: 32475821; PMCID: PMC7418628.
45. Davido B, Seang S, Tubiana R, de Truchis P. Post-COVID-19 chronic symptoms: a postinfectious entity? *Clin Microbiol Infect*. 2020 Nov;26(11):1448-1449. doi: 10.1016/j.cmi.2020.07.028. Epub 2020 Jul 23. PMID: 32712242; PMCID: PMC7376333.

LONG-COVID-19: PRACTICAL ASPECTS AND STAGES OF REHABILITATION

T.M. Solomenchuk, M.P. Halkevych, O.Ye. Labinska, K.M. Khamuliak

Abstract. Post-COVID syndrome is a multi-syndromal clinical condition, involving many systems of the human body, even after a mild or asymptomatic course of acute COVID-19. The article provides an overview of the classification and diagnostic criteria of post-COVID conditions, the main clinical manifestations, pathogenetic mechanisms of the development of complications and directions for rehabilitation of patients.

Keywords: coronavirus disease, post-COVID syndrome, complications, rehabilitation, SARS-CoV-2 virus.