

# ПЕРСИСТИРАЩ ПОСТ-COVID СИНДРОМ



доц. д-р **Нина  
Стоянова Янчева-  
Петрова, гм**

Катедра по  
инфекциозни  
болести,  
паразитология  
и тропическа  
медицина, МУ-София,  
Отделение за  
придобита имунна  
недостатъчност,  
СБАМИПБ "Проф.  
Иван Киров" ЕАД,  
гр. София

**ПЕРСИСТИРАЩИЯТ POST-COVID СИНДРОМ (PPCS)**, наричан също дълъг COVID или пост-остри последици от COVID-19, е комплекс от персистиращи патологични прояви след COVID-19, които могат да бъдат клинични симптоми, патологични отклонения в лабораторни и рентгенови изследвания, както и когнитивни нарушения. Дългосрочните ефекти от пост-COVID синдрома ще имат все по-голямо медицинско значение, тъй като представляват диагностичен и терапевтичен проблем и нарушават качеството на живот на пациентите. Налични са алгоритми за диагностика и лечение на острата инфекция със SARS-CoV-2, но няма такива за пост-COVID синдрома. Необходимо е да се изработи единен алгоритъм за диагностика и лечение на персистиращия пост-COVID синдром.

**М**ного аспекти, касаещи инфекцията със SARS-CoV-2 продължават да бъдат обект на дългосрочни проучвания. От края на месец май 2023 г. до месец септември 2023 г. вирусът предизвика пандемия с близо 700 млн. заболели и 7 млн. починали<sup>[1]</sup>. Заболяването протича със симптоми както от страна на дихателната система, така и от страна на сърдечно-съдова система, ЦНС, бъбреци, гастроинтестинален тракт и

гр. Клиничните форми варират от безсимптомно протичане до тежки и критични форми с летален изход. Лечението и прогнозата зависят от редица фактори като вирусен вариант, тежест на заболяването, възраст на пациента и съпътстващи заболявания. Основният фокус по отношение на заболяването е ранната му диагностика и лечение. Терапевтичното поведение включва незабавно лечение с антивирусни средства (при рисковете за тежко протичане на заболяването пациенти), имуномодулатори и овладяване на т.нар. „цитокинова буря“, отговорна за синдрома на мултиорганна дисфункция (MODS) при хоспитализирани пациенти<sup>[2-6]</sup>. Нагрупуваните се с времето данни за пост-COVID заболяемост и смъртност, налагат фокусиране върху последващите грижи за такива пациенти с персистиращи патологични прояви, които водят до клинично значимо влошаване на качеството на живот<sup>[2-8]</sup>.

Персистиращият пост-COVID синдром засяга широк спектър от хора (16-87%), като белодробните и когнитивните симптоми са най-често срещаните. На Табл. 1 са представени най-честите клинични прояви на персистиращия пост-COVID синдром (PPCS)<sup>[2]</sup>.

Най-застъпената хипотеза, която обяснява проявите на персистиращия пост-COVID синдром (PPCS) е свръхекспресията на трансформи-

ращ растежен фактор бета (TGF- $\beta$ ), която води до продължително състояние на имunosупресия и фиброза. След тежко първично инфекциозно заболяване като COVID-19, при което се развива синдром на системен възпалителен отговор (SIRS), впоследствие настъпва значителен и дълготраен компенсаторен противовъзпалителен отговор (CARS), който води до постинфекциозна имunosупресия<sup>[2]</sup>. Целта на CARS е контрарегулация на SIRS, за да се намали провъзпалителното състояние, да се предотврати полиорганната дисфункция и да се възстанови имунологичната хомеостаза. Развитието на хипервъзпалителен синдром или т.нар. „цитокинова буря“ зависи от вирусния инокулум, коморбидността и състоянието на имунната система. При „цитокинова буря“ се установяват високи серумни концентрации на проинфламаторните цитокини – интерлеукини 1, 6, 8, 17 и 1 $\beta$ , моноцитен хемоатрактант протеин-1 и фактор на тъканната некроза  $\alpha$ <sup>[2]</sup>. При този процес се развива синдром на остър респираторен дистрес (ARDS), коагулопатия, хипотония, хипоперфузия, органна недостатъчност (известна също като синдром на множествена органна дисфункция (MODS) и смърт. Ако пациентът успее да „преживее“ хипервъзпалителната цитокинова буря и прогресията до ARDS, може да навлезе в етап на продължителна имunosупресия и синдром на катабо-

#### Ключови думи:

пост-COVID синдром, хипервъзпаление, фиброза, имunosупресия

лизъм. Аналогични прояви се наблюдават и след сепсис. Както при сепсис, така и пациентите с COVID-19 са изложени на риск от развитие на вторични бактериални и гъбични инфекции, което подчертава наличната имуносупресия. В допълнение към имуносупресията, една част от пациентите след COVID развиват белодробна фиброза<sup>[2,9]</sup>.

Трансформиращият растежен фактор бета (TGF- $\beta$ ) е цитокин с профиброгенни, противовоспалителни и имуносупресивни ефекти, които са повишени по време и след сепсис, както и по време и след COVID-19<sup>[2]</sup>. Хистологичните находки от белите дробове на пациенти с COVID-19 показват пролиферация на фибробласти и интерстициална фиброза, които предполагат участие на TGF- $\beta$ <sup>[2]</sup>. По тази причина TGF- $\beta$  представлява възможна цел за терапевтично повлияване на PPCS.

Въпреки че по-голямата част от случаите на COVID-19 са леки или асимптоматични, приблизително 5-8% от заразените пациенти развиват синдром на респираторен дистрес при възрастни или ARDS, който се характеризира с хипоксемия, двустранни белодробни инфилтрати, вследствие на некардиогенен белодробен оток, и намален белодробен комплайънс, често изискващи механична вентилация<sup>[2,9]</sup>. Смята се, че патологичната еволюция на ARDS включва три припокриващи се фази: ексудативна, пролиферативна и фиброзна<sup>[2]</sup>. В ексудативната фаза настъпва освобождаване на провъзпалителни цитокини като IL-1 $\beta$ , TNF и IL-6, приток на неутрофили и разрушаване на ендотелно-епителната бариера, което води до алвеоларен оток и респираторен дистрес. Ексудативната фаза е последвана от

таблица 1

## КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ НА ПОСТ-COVID СИНДРОМ

Система	Прояви
Дихателна	Загуба, суха кашлица, хемоптиза, диспнея, намален капацитет за физическо натоварване, хипоксия, намален дифузионен капацитет и рестриктивна белодробна физиология.
Кръв	Тромбоемболии
Сърдечно-съдова	Сърцебиене, диспнея, болка в гърдите, дълготрайните последици включват миокардна фиброза или цикатрикси (откриваеми чрез магнитен резонанс – MRI), аритмии, тахикардия и автономна дисфункция.
Нервнопсихиатрична	Умора (най-честа), главоболие, когнитивно увреждане (мозъчна мъгла), тревожност, депресия, нарушения на съня, посттравматично стресово разстройство, промени в концентрацията, нарушена памет, постоянна мускулна слабост и мигалгии, нарушения на съня, замайване, нарушение на обонянието (аносмия) и вкуса (агеузия), новопоявила се епилепсия, инсулт, остър възпалителен демиелинизиращ полиневрит, автономна дисфункция като ортостатични симптоми и неспецифични сензорни оплаквания като парестезия, изтръпване на крайниците.
Бъбречна	Никтурия (често уриниране през нощта, което нарушава съня), новопоявило се остро бъбречно увреждане, бърза прогресия на съществуващо хронично бъбречно заболяване, новопоявило се гломерулно заболяване – протеинурия, хематурия и бъбречна дисфункция.
Ендокринна	Новопоявил се или съществуващ захарен диабет с влошен контрол, подостър тиреоидит, деминерализация на костите, предполагаемо потискане на хипоталамо-хипофизно-надбъбречната ос или хипертиреоидизъм.
Гастро-интестинална	Диария, диспепсия, загене/повръщане, коремна болка, дисгеузия, загуба на апетит, хематемеза/мелена, дисфагия, ГЕРБ, промяна на чревния микробиом, включително обогатяване на опортюнистични организми и изчерпване на полезните коменсали, продължително отделяне на вируса във фекалиите, дори след отрицателен резултат от назофарингеален секрет.
Кожа	Косопад и кожен обрив
Репродуктивна	Увреждане на тестисите и стерилитет

фибропролиферативна фаза, в която фиброцити, фибробласти и миофибробласти се натрупват в алвеоларния компартмент, което води до прекомерно отлагане на матриксни

компоненти, включително фибронектин, колаген I и колаген III. Един от механизмите, които допринасят за развитието на фибропролиферативен отговор при ARDS, е механична

та вентилация, тъй като индуцира не само секрецията на трансформиращ растежен фактор  $\beta 1$ , но също така активира синтеза на колаген и инхибират производството на колагеназа<sup>[2]</sup>. Подгрупа от оцелели от ARDS пациенти с COVID-19 прогресират до белодробна фиброза. При тези пациенти се наблюдава задух и хроничната суха кашлица, провокирани от физическо усилие. Лечението на тези клинични прояви до голяма степен е поддържащо и се състои от допълнителен кислород и белодробна рехабилитация. Силно препоръчително за тези пациенти е ваксинация срещу *Streptococcus pneumoniae* и грип<sup>[2,9]</sup>. Два медикамента, одобрени от FDA – nintedanib и pirfenidone, забавят прогресията на белодробната фиброза, като и двата медикамента забавят образуването на фибрили на пречистен колаген I и се използват за лечение на идиопатична белодробна фиброза<sup>[2]</sup>.

Пациентите с COVID-19 обикновено имат и признаци на миокардно увреждане и/или екзацербация на съществуващо сърдечно-съдово заболяване, което се определя от повишени нива на тропонин T и мозъчен натриуретичен пептид.

#### Потенциалните механизми на увреждане включват:

- Повишено белодробно съдово съпротивление с последваща белодробна хипертония и десностранна сърдечна недостатъчност.
- Свърхстимулация на системата ренин-ангиотензин (RAS), която медира патологични ефекти върху сърдечно-съдовата система, включително вторичен хипералдостеронизъм, водещ до хипокалиемия и сърдечни аритмии.
- Руптура на атеросклеротична пла-

ка чрез действието на провъзпалителни цитокини, ускоряване на развитието на инфаркт, особено в контекста на предшестващи заболявания на коронарната артерия.

- ACE-2-медирана вирусна инвазия на кардиомиоцитите, водеща до миокардит и нарушения в доставката на кислород от комбинацията от намалено венозно връщане и тежка хипоксемия поради ARDS, което води до миокардна исхемия/некроза<sup>[2,9]</sup>. Общият принцип на миокардното увреждане е процес на ремоделиране, който включва хипертрофия и фиброза на стената на лявата камера, което води до намален контрактилитет и нарушение на функция. TGF- $\beta$ , като профибротичен цитокин, е основен фактор, който участва в този процес<sup>[2]</sup>.

Много често при инфекцията със SARS-CoV-2 се развиват неврологични прояви, което предполага, че вирусът има и невротропизъм. Двата най-чести симптома от страна на ЦНС са замаяност и главоболие. Съобщава се също за остра цереброваскуларна болест, атаксия, епилепсия и нарушено съзнание<sup>[2,9]</sup>. Неврологични и психиатрични симптоми често се наблюдават както при оцелели от сепсис, така и след инфекция със SARS-CoV-2<sup>[2,9]</sup>. Тези симптоми включват депресия, тревожност и психоза. Множество неврологични разстройства, вкл. СПИН-асоцирана деменция, болест на Алцхаймер, болест на Паркинсон, болест на Хънтингтън, амиотрофична латерална склероза (ALS), множествена склероза, тревожност, депресия и шизофрения, са свързани с дисрегулацията на TGF- $\beta$  сигналия път. Това дава основание на някои автори да смятат, че този цитокин е потенциална терапевтична цел за

индуцирани от COVID-19 невропсихиатрични симптоми<sup>[2]</sup>.

Някои пациенти с тежка форма на COVID-19 развиват дисеминирана интравазална коагулопатия (ДИК) с фулминантно активиране на кръвосъсирването и консумация на коагулационни фактори. Тромботичните усложнения включват белодробна емболия и инсулти, което предполага необходимостта от провеждане на медикаментозна профилактика на тромбоза, особено при пациенти в интензивно отделение. Последствията от тези тромботични ефекти включват потенциал за рецидив, провеждане на дългосрочна антикоагулация, което повишава риска от кръвоизливи, физически увреждания от мозъчно-съдов инцидент, миокарден инфаркт или белодробна емболия, както и промени в поведението и емоциите<sup>[2,9]</sup>.

Хипервъзпалението, което може да се развие по време на инфекция със SARS-CoV-2, впоследствие води до продължително имunosупресивно и профибротично състояние, което води до повишен риск от вторични инфекции и органна дисфункция. На тази основа е оправдано да бъдат използвани имуномодулиращи терапии за предотвратяване или обръщане на противовъзпалителния фенотип. В тази насока инхибиторите на TGF- $\beta$  могат да бъдат обещаващи средства за лечение на PPCS, тъй като те овладяват имунната супресия, както и фиброзата. Няколко инхибитори на TGF- $\beta$  се анализират в клинични проучвания с терапевтични показания за лечение на неоплазми. Възможна е преоценката им и в посока лечение на PPCS – Trabedersen, Belagenpneumatucel-L, Fresolimumab, Galunisertib, Tasisulam, BETA PRIME.

Едни от последните научни доклади в областта на COVID-19 представят доказателства за митохондриална дисфункция, която се развива по време на инфекцията. Авторите на тези доклади предполагат, че когато вирусният титър на SARS-CoV-2 достигне първи пик, има системен отговор на гостоприемника, последван от вирусно потискане на транскрипцията на митохондриален ген и индуциране на гликолиза, водещо до разгръщане на антивирусна имунна защита. Дори когато вирусът вече е изчистен и митохондриалната функция на белите дробове се възстанови, митохондриалната функция в сърцето, бъбреците, черния дроб и лимфните възли остава увредена, което води до тежка пост-COVID-19 патология. *Guarnieri и съавтори* показват, че вирусът е в състояние да блокира експресията както на ядрено кодирани, така и на митохондриално кодирани митохондриални гени, което води до нарушена митохондриална функция на гостоприемника. Те анализират човешки назофарингеални проби и аутопсионни тъкани от пациенти с COVID-19 и тъкани от хамстери и мишки, заразени със SARS-CoV-2. Авторите на това проучване установяват, че клетките гостоприемници се опитват да компенсират чрез активиране на вродена имунна защита и митохондриална генна експресия, но хронично увредената митохондриална функция в крайна сметка може да доведе до сериозни последици от COVID-19 като например органна недостатъчност. Аутопсионните проби предоставят доказателства, че това нарушаване на митохондриалните гени и функция се случва в много органи в цялото тяло, особено в сърцето, но също така и в черния дроб, бъбреците и

лимфните възли. Авторите заключават, че необратимото инхибиране на висцералната митохондриална транскрипция също може да допринесе за мултисистемните симптоми на персистиращия COVID<sup>[10]</sup>.

В клиничната практика е трудно да се установят доказателства за причинно-следствена връзка между диагнозата COVID-19 и последващата заболяемост. Много хронични заболявания и персистиращият пост-COVID синдром имат общи рискови фактори като по-напреднала възраст, диабет, тютюнопушене, недोхранване или затлъстяване, имunosупресия и хипертония. От повечето научни доклади по темата става ясно, че основните проблеми за PPCS са имунната супресия и последващият повишен риск от вторични инфекции, както и развитието на фиброза в белите дробове, сърцето и ЦНС, които се развиват като краен резултат от хроничен възпалителен процес. В тази връзка са необходими повече проучвания за ефект от приложението на имуномодулаторна терапия при PPCS. Потенциален таргет на тази терапия е инхибирането на TGF- $\beta$ , който стои в основата на възпалението, имunosупресията и фиброзната. ■

#### книгопис:

1. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int/>
2. Oronsky B, Larson C, Hammond TC, Oronsky A, Kesari S, Lybeck M, Reid TR. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS). *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Feb;64(1):66-74.
3. Shukla AK, Misra S. An overview of post COVID sequelae. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2022 Apr 15;33(6):715-726.
4. Simon M, Simmons JE. A Review of Respiratory Post-Acute Sequelae of COVID-19 (PASC) and the Potential Benefits of Pulmonary Rehabilitation. *RI Med J* (2013). 2022 Sep 1;105(7):11-15. PMID: 35930484.
5. Mohandas S, Jagannathan P, Henrich TJ, Sherif ZA, Bime C, Quinlan E, Portman MA, Gennaro M, Rehman J. RECOVER Mechanistic Pathways Task Force. Immune mechanisms underlying COVID-19 pathology and post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC). *Elife*. 2023 May 26;12:e86014. doi: 10.7554/eLife.86014. PMID: 37233729; PMCID: PMC10219649.
6. Takao M, Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2023 Feb;77(2):72-83. doi: 10.1111/pcn.13481. Epub 2022 Oct 17. PMID: 36148558; PMCID: PMC9538807.
7. Yong SJ. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021 Oct;53(10):737-754.
8. Raman B, Bluemke DA, Lüscher TF, Neubauer S. Long COVID: post-acute sequelae of COVID-19 with a cardiovascular focus. *Eur Heart J*. 2022 Mar 14;43(11):1157-1172.
9. Montani D, Savale L, Noel N, Meyrignac O, Colle R, Gasnier M, Cornubé E, Beurnier A, Jutant EM, Pham T, Lecoq AL, Papon JF, Figueiredo S, Harris A, Humbert M, Monnet X; COMEBAC Study Group. Post-acute COVID-19 syndrome. *Eur Respir Rev*. 2022 Mar 9;31(163):210185.
10. Guarnieri J, Dybas J, Fazelinia H, Kim M, Frere J et al. Core mitochondrial genes are down-regulated during SARS-CoV-2 infection of rodent and human hosts. *Science Translational Medicine*. 2023 Aug 15; (708). DOI: 10.1126/scitranslmed.abg1533.