

17. Сукало А.В., Строгая Н.В. Поражение желудочно-кишечного тракта при системных заболеваниях соединительной ткани (ювенильный идиопатический артрит, системная красная волчанка) в детском возрасте. Педиатрия. Восточная Европа. 2022; 10 (2): 256-267. [Sukalo A., Strohaya N. Gastrointestinal Tract Damage in Systemic Connective Tissue Diseases (Juvenile Idiopathic Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus) In Childhood. Pediatrics. Eastern Europe. 2022; 10 (2): 256-267. (In Russ.)]. DOI: 10.34883/PI.2022.10.2.008

## ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ

УДК: 616-036.21:578.834.1-085

### ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ИММУННЫХ БИОМАРКЕРОВ И КЛИНИЧЕСКИХ ИСХОДОВ ПРИ LONG COVID В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ СТРАТЕГИИ

Рузибакиева М.Р.<sup>1</sup>, Агзамходжаева Н.У.<sup>2</sup>, Абидова Д.Э.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Институт иммунологии и геномики человека АН РУз,

<sup>2</sup> Profi University, Ташкент,

<sup>3</sup> Республиканский специализированный научно-практический медицинский центр кардиологии

#### XULOSA

*Mazkur tadqiqot koronavirus infeksiyasini (COVID-19) boshdan kechirgan bemorlarni izoq muddatli kuzatish jarayonida olingan klinik, laborator va instrumental ma'lumotlarning integrativ tahlilini ifodalaydi.*

**Maqsad.** Long COVID sindromiga chalingan bemorlarda turli terapevtik strategiyalar, jumladan monoklonal antitanachalar qo'llanilishiga qarab, klinik ko'rinishlarning chastotasi, spektri va tizimli biomarkerlar dinamikasining xususiyatlarini aniqlash.

**Materiallar va usullar.** Tadqiqotga COVID-19 o'rta og'irlilikdagi shaklini o'tkazgan va Zangiota ixtisoslashtirilgan 2-sonli shifoxonaga yotqizilgan 302 bemor kiritildi.

**Xulosa.** O'tkazilgan perspektiv kuzatuv tadqiqoti shuni ko'rsatdiki, Long COVID simptomlarining shakllanishi va saqlanib qolish xayfi asosan kasallikning o'tkir davrida qo'llangan davolash turiga bog'liq. Monoklonal antitanachalar qo'llangan davolashni olgan bemorlarda klinik belgilar kamroq saqlanib qolgan va tiklanish dinamikasi yanada ijobjiy bo'lgan.

**Kalit so'zlar.** Long COVID, post-COVID sindromi, tizimli biomarkerlar, morfofunktional o'zgarishlar, monoklonal antitanachalar, kasirivimab, imdevimab, COVID-19, taqqoslovchi tahlil, shaxsiylashtirilgan terapiya.

#### ВВЕДЕНИЕ

Постковидный синдром (Long COVID) представляет собой комплекс клинических симптомов, со-

#### SUMMARY

*This study represents an integrative analysis of clinical, laboratory, and instrumental data obtained during long-term follow-up of patients who had recovered from coronavirus infection (COVID-19).*

**Objective.** To determine the frequency, spectrum of clinical manifestations, and characteristics of systemic biomarker dynamics in patients with Long COVID syndrome, depending on different therapeutic strategies, including the use of monoclonal antibodies.

**Materials and methods.** The study included 302 patients who had moderate COVID-19 with hospitalization at Zangiota Specialized Hospital No. 2.

**Conclusion.** The prospective observation demonstrated that the risk of developing and persisting Long COVID symptoms largely depends on the type of therapy administered during the acute phase of the disease. Patients who received treatment including monoclonal antibodies were less likely to experience persistent clinical manifestations, and their recovery dynamics were more favorable.

**Keywords.** Long COVID, post-COVID syndrome, systemic biomarkers, morphofunctional changes, monoclonal antibodies, casirivimab, imdevimab, COVID-19; comparative analysis, personalized therapy.

храняющихся или появляющихся спустя 12 и более недель после перенесённой острой фазы COVID-19 и не объясняющихся альтернативными причинами.

Это состояние рассматривается не как затяжное течение инфекции, а как самостоятельный мультисистемный патологический процесс, затрагивающий различные органы и системы.

Согласно эпидемиологическим данным, частота Long COVID варьирует от 10 до 60% среди переболевших, что зависит от тяжести перенесённого заболевания, пола, возраста и наличия сопутствующей патологии. Наибольший риск отмечается у госпитализированных пациентов, женщин, а также лиц с ожирением, артериальной гипертензией и сахарным диабетом. В ряде исследований сообщается о сохранении симптомов более чем у трети пациентов спустя три месяца после болезни, а у некоторых – даже через год.

Клиническая картина Long COVID отличается многообразием, однако наиболее часто встречаются хроническая усталость, когнитивные нарушения, одышка, миалгии и артриты. У части пациентов выраженность симптомов приводит к стойкому снижению работоспособности и значительному ухудшению качества жизни.

Патогенез Long COVID является многофакторным и включает хроническую иммунную активацию, дисбаланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, нарушение микроциркуляции, активацию аутоиммунных процессов и задержку регенерации тканей. В ряде случаев выявляются аутоантитела, что подтверждает гипотезу о пусковой роли коронавирусной инфекции в развитии аутоиммунных реакций. Морфофункциональные изменения затрагивают преимущественно органы с высокой метаболической активностью и развитой сосудистой сетью – лёгкие, сердце и головной мозг. С учётом полиорганных нарушений, ведение пациентов с Long COVID требует мультидисциплинарного подхода, объединяющего инфекционистов, кардиологов, пульмонологов, неврологов, психиатров и специалистов по медицинской реабилитации. Комплексная оценка состояния должна включать клинический осмотр, инструментальные методы диагностики, а также определение системных биомаркеров, отражающих активность воспаления, степень органного повреждения и восстановительные процессы.

С позиции общественного здравоохранения, распространённость Long COVID представляет собой значимый вызов, обусловленный увеличением нагрузки на медицинские учреждения, ростом затрат на лечение и реабилитацию, а также влиянием на трудоспособность населения. Изучение клинической динамики, патогенетических механизмов и возможных прогностических маркеров Long COVID является одной из приоритетных задач современной медицины, что обуславливает актуальность данного исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Изучение распространённости, клинической выраженности и динамики проявлений long COVID остаётся одним из ключевых направлений постпандемической медицины, поскольку именно этот синдром определяет значительную часть долгосрочных последствий перенесённой коронавирусной инфекции. Настоящий раздел посвящён комплексному анализу частоты и выраженности симптомов long COVID у пациентов, перенёсших COVID-19, с учётом особенностей проведённой терапии, включая применение моноклональных антител (МА).

Оценка проводилась в рамках второго этапа проспективного наблюдения, предусматривавшего два контрольных визита – на 6-м и 9-м месяцах от момента клинического дебюта заболевания. Такой дизайн исследования позволил не только выявить распространённость синдрома в отдалённом периоде, но и проследить динамику восстановления пациентов, а также оценить устойчивость сохраняющихся симптомов.

Для анализа была сформирована двухгрупповая модель:

Группа 1 (n=152) – пациенты, получавшие стандартную противовирусную терапию (ремдесивир и/или фавипиравир) без применения МА;

Группа 2 (n=150) – пациенты, лечившиеся по комбинированным схемам, включавшим МА.

По результатам контрольного визита через 6 месяцев от начала заболевания, признаки long COVID сохранялись у 61 пациента (40,1%) в первой группе и у 43 пациентов (28,6%) во второй группе (табл. 1).

Таблица 1

Частота выявления long COVID в исследуемых группах

Группа лечения	Общее число пациентов	Пациентов с long COVID	Доля от общей численности (%)	p ( $\chi^2$ )
Без моноклональных антител (n=152)	152	61	40,1%	
С моноклональными антителами (n=150)	150	43	28,6%	0,032
Итого	302	104	34,4%	

Примечание. Расчёт  $\chi^2$  выполнен для сравнения долей пациентов с long COVID между группами. p<0,05 считается статистически значимым.

На 9-м месяце наблюдения общее число пациентов с сохраняющимися симптомами снизилось, что отражает естественную тенденцию к постепенному восстановлению. Тем не менее, статистически значи-

мая разница между группами сохранялась, что указывает на возможный долгосрочный протективный эффект включения МА в терапевтический протокол и снижение риска формирования устойчивого сим-

птомокомплекса long COVID. Объективные клинические параметры, такие как артериальное давление, частота сердечных сокращений, уровень сатурации кислорода и масса тела, представляют собой важные ориентиры при оценке состояния пациентов в

отдалённый период после перенесённой коронавирусной инфекции. Их изменения часто сопутствуют синдрому long COVID и могут отражать нарушения со стороны сердечно-сосудистой, дыхательной либо вегетативной нервной системы.

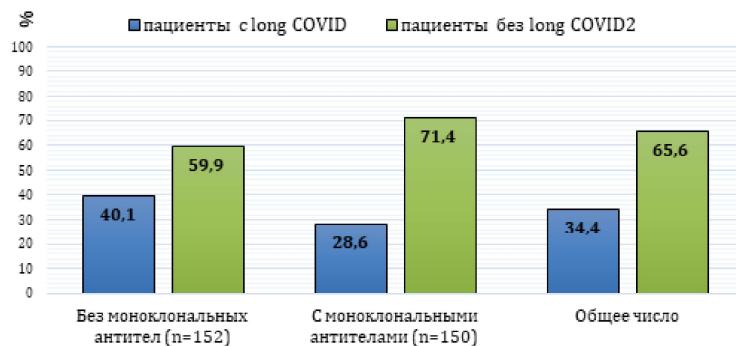


Рис. 1. Частота выявления long COVID в исследуемых группах.

Данные измерений сведены в таблицу 2. Для каждого показателя приведены средние значения и стандартные отклонения, а также рассчитаны р-значения с использованием t-критерия Стьюдента. Сравнительный анализ, проведённый на 6-м и 9-м

месяцах наблюдения, выявил статистически значимые различия между пациентами с long COVID в зависимости от того, применялись ли моноклональные антитела (МА) в остром периоде заболевания.

Таблица 2

Сравнение клинических показателей между группами пациентов с long COVID

Показатель	Время	Без МА (n=61)	С МА (n=43)	p (t-тест)
САД, мм рт. ст.	6 мес	132,4±12,1	126,1±11,4	0,004
	9 мес	129,7±11,6	124,2±10,9	0,007
ДАД, мм рт. ст.	6 мес	84,6±9,3	80,8±8,7	0,021
	9 мес	82,5±8,9	78,7±7,9	0,026
Частота пульса, уд/мин	6 мес	84,9±8,6	78,6±7,4	<0,001
	9 мес	80,1±7,3	75,8±6,9	0,002
Сатурация, %	6 мес	95,3±1,8	96,1±1,5	0,011
	9 мес	95,9±1,6	96,5±1,4	0,024
Масса тела, кг	6 мес	81,6±12,4	80,2±11,7	0,482 (н/з)
	9 мес	80,9±12,0	79,6±11,3	0,507 (н/з)

Примечание. р-значения рассчитаны с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Значимые различия выделены жирным при  $p<0,05$ . н/з – незначимо.

Наиболее выраженные межгрупповые различия были отмечены по частоте сердечных сокращений. В группе без применения МА средняя ЧСС составляла около 85 уд/мин через 6 месяцев и около 80 уд/мин через 9 месяцев, тогда как у пациентов, получавших МА, значения были достоверно ниже – примерно 78 и 75 уд/мин соответственно. Это может свидетельствовать о меньшей выраженности вегетативных нарушений, которые, согласно современным данным, играют ключевую роль в патогенезе long COVID.

Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении артериального давления: у пациентов, лечившихся с использованием МА, как систолическое, так и диастолическое давление были ниже на обеих точках наблюдения. Например, через 6 месяцев САД составило 126,1 мм рт. ст. против 132,4 мм рт. ст. в группе сравнения, а через 9 месяцев – 124,2 против 129,7 мм рт. ст. Со снижением этих показателей может быть

связано более умеренное включение ренин-ангиотензин-альдостероновой системы и отсутствие остаточной гиперсимпатикотонии, что согласуется с результатами других исследований.

Показатель сатурации кислорода в покое в группе с МА был достоверно выше на обеих временных точках, что может указывать на более полное восстановление лёгочной функции и газообмена, а также на отсутствие скрытой дыхательной недостаточности – одного из факторов, способствующих одышке и сниженной переносимости физической нагрузки в постковидный период.

Между тем, масса тела достоверных различий не имела, что позволяет исключить её влияние как возможного модифицирующего фактора, способного искажать интерпретацию других клинических параметров.

Таким образом, суммарная оценка клинических данных показывает, что пациенты, лечившиеся с применением МА, имеют более благоприятный клинико-физиологический профиль в позднем постковидном периоде. Это выражается в стабильных показателях гемодинамики, нормализации ритма, улучшении насыщения крови кислородом.

Лабораторные и инструментальные методы диагностики служат объективным показателем остаточной воспалительной активности, выраженной тромботических процессов, а также функционального состояния сердечно-сосудистой системы в постковидном периоде. В данном разделе представлен

анализ динамики биохимических и гемостазиологических маркеров, отражающих процессы воспаления и свертываемости крови, а также интерпретация результатов инструментальных исследований, выполненных на 6-м и 9-м месяцах после перенесённой инфекции. Особое внимание уделено сравнению этих показателей у пациентов с признаками long COVID в зависимости от применявшейся в остром периоде схемы терапии. Лабораторное обследование включало определение основных маркеров воспаления и коагуляции у всех пациентов с выявленным long COVID (n=104). Сводные средние значения полученных показателей приведены в таблице 3.

Таблица 3

**Средние значения лабораторных показателей у пациентов с long COVID**

Показатель	Время	Без МА (n=61)	С МА (n=43)	p (t-тест)
СРБ, мг/л	6 мес	5,3±2,6	3,1±1,9	< 0,001
	9 мес	4,1±2,3	2,4±1,7	0,001
D-димер, нг/мл	6 мес	780±210	605±180	< 0,001
	9 мес	710±195	540±160	0,002
Ферритин, нг/мл	6 мес	274±88	211±74	< 0,001
	9 мес	248±80	195±69	0,003

Примечание. Статистический анализ выполнен с использованием t-критерия Стьюдента.

Как видно из представленных данных, у пациентов, перенёсших COVID-19 без использования МА, на 6 и 9 месяцах сохранялись достоверно более высокие уровни маркеров воспаления и коагуляции. Повышенные значения СРБ и ферритина указывают на персистирующую низкоинтенсивную воспалительную активность, которая, по всей видимости, лежит в основе многих проявлений long COVID, включая утомляемость, кардиореспираторные симптомы и функциональные ограничения.

В результате анализа выявлено, что клинические проявления long COVID сохраняются у значительного числа пациентов спустя месяцы после перенесённой инфекции. Частота long COVID в группе пациентов, получавших МА, была достоверно ниже, что может свидетельствовать о защитном эффекте данного вида терапии в отношении формирования затяжных поствирусных симптомов.

Таким образом, второй этап исследования подтвердил не только наличие долгосрочных постковидных последствий, но и продемонстрировал клиническую значимость выбора терапии на остром этапе заболевания. Полученные данные обосновывают необходимость активного мониторинга пациентов после COVID-19 и включения стандартизованных шкал в структуру реабилитационных программ.

#### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое проспективное наблюдение показало, что риск формирования и сохранения симптомов long COVID в значительной степени зависит от характера терапии, проведённой в остром периоде заболевания. Пациенты, получавшие лечение с включением моноклональных антител, реже сталкивались с персистирующими клиническими проявлениями, а

динамика восстановления в этой группе была более благоприятной.

Анализ лабораторных и инструментальных показателей подтвердил, что у больных без применения МА через 6 и 9 месяцев после перенесённого COVID-19 чаще сохранялись признаки хронической низкоинтенсивной воспалительной активности и нарушения коагуляционного профиля. Это проявлялось повышенными уровнями С-реактивного белка, ферритина и другими изменениями, ассоциированными с ухудшением функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Полученные данные свидетельствуют о важной роли индивидуального подбора терапии в остром периоде COVID-19 для снижения долгосрочных неблагоприятных последствий. Включение моноклональных антител в комплексное лечение может рассматриваться как перспективное направление профилактики формирования long COVID и улучшения качества жизни пациентов.

**Практические рекомендации.** При выборе тактики лечения COVID-19 у пациентов с факторами риска тяжёлого течения и развития long COVID следует рассматривать возможность включения моноклональных антител в состав противовирусной терапии.

В постковидный период целесообразно проводить системный мониторинг клинических симптомов, показателей воспалительной активности (СРБ, ферритин) и параметров свертывающей системы, особенно у пациентов, не получавших МА в остром периоде.

Пациентам с сохраняющимися признаками хронического воспаления или нарушениями коагуляции требуется персонализированный план реабилитации,

включающий фармакологическую коррекцию, физическую активность с дозированными нагрузками и контроль состояния сердечно-сосудистой системы.

Организация диспансерного наблюдения в течение не менее 9 месяцев после перенесённого COVID-19 позволит своевременно выявлять и корректировать осложнения long COVID.

Полученные данные могут быть использованы при разработке национальных клинических рекомендаций по ведению пациентов в постковидный период.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Arias-Reyes C., Zubietta-DeUrioste N., Poma-Machicao L. et al. Does the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus decrease at high-altitude? *Respir. Physiol. Neurobiol.* 2020; 277: 103443. DOI: 10.1016/j.resp.2020.103443.
2. Behnood SA, Shafran R, Bennett SD, et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection among children and young people: A meta-analysis of cohort studies. *EClinicalMedicine.* 2022;47:101412. doi:10.1016/j.eclim.2022.101412.
3. Cabrera Martimbiano AL, Pacheco RL, Bagattini ÂM, Riera R. Frequency, signs and symptoms, and criteria adopted for long COVID-19: A systematic review. *Int J Clin Pract.* 2021;75(10):e14357. doi:10.1111/ijcp.14357.
4. Callard F, Perego E. How and why patients made Long COVID. *Soc Sci Med.* 2021;268:113426. doi:10.1016/j.socscimed.2020.113426.
5. Cao W., Li T. COVID-19: towards understanding of pathogenesis. *Cell Res.* 2020; 30 (5): 367–369. DOI: 10.1038/s41422-020-0327-4.
6. 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;324(6):603-605. doi:10.1001/jama.2020.12603.
7. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-acute, Long COVID, Persistent, and Post-COVID Syndrome): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(5):2621. doi:10.3390/ijerph18052621.
8. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. doi:10.1136/bmj.m3026.
9. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397(10270):220-232. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
10. Malkova A, Kudryavtsev I, Starshinova A, et al. Post-COVID-19 syndrome in patients with asymptomatic SARS-CoV-2 infection. *Radiol Infect Dis.* 2021;8(1):145-150. doi:10.1016/j.rid.2020.12.001.
11. Mathieu E, Ritchie H, Rodés-Guirao L, et al. Coronavirus Pandemic (COVID-19). *Our World in Data.* 2020. Available from: <https://ourworldindata.org/coronavirus/coronavirus-country-by-country>. Accessed October 16, 2023.
12. Migliori GB, Centis R, Ambrosino N, et al. Clinical and rehabilitative management of long COVID patients: An evidence-based approach. *Eur Respir J.* 2022;60(1):2103184. doi:10.1183/13993003.03184-2021.
13. Министерство здравоохранения РФ. Информационные ресурсы по мониторингу эпидемиологической обстановки по COVID-19. Available from: <https://clck.ru/YBacB>. Accessed November 18, 2021.
14. Mohandas S, Meenachisundaram S, Bhatia N, et al. Characterizing post-COVID-19 condition: A mixed methods study in India. *BMJ Glob Health.* 2021;6(8):e005501. doi:10.1136/bmgh-2021-005501.
15. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med.* 2021;27(4):601-615. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
16. Office for National Statistics UK. Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK. 2020. Available from: <https://www.ons.gov.uk/>. Accessed February 2, 2023.
17. Puntnmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of cardiovascular magnetic resonance imaging in patients recently recovered from coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1265-1273. doi:10.1001/jamacardio.2020.3557.
18. Soriano JB, Murthy S, Marshall JC, Relan P, Diaz JV. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2022;22(4):e102-e107. doi:10.1016/S1473-3099(21)00703-9.
19. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-631. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
20. Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416-427. doi:10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
21. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, et al. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(30):993-998. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1.
22. Yong E. COVID-19 can last for months. *The Atlantic.* 2020. Available from: <https://www.theatlantic.com/health/archive/2020/06/covid-19-coronavirus-longterm-symptoms-months/612679/>. Accessed October 16, 2023.