

## ОСОБЛИВОСТІ ПОСТКОВІДНОГО СИНДРОМУ ТА СТРАТЕГІЯ ЛІКУВАННЯ: КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК

Волянський А. Ю., Давидова Т. В., Кучма І. Ю.,  
Кучма М. В., Юдін І. П.

Інститут мікробіології і імунології ім. І. І.  
Мечникова НАМН

### Вступ

У останні два роки світ зіткнувся з серйозним викликом – появою високо контагіозного та високо вірулентного нового коронавірусу – SARS-CoV-2, який спричиняє гостре респіраторне захворювання – COVID-19. SARS-CoV-2 вперше був виявлений у Китаї в грудні 2019 року. На даний час більше 220 мільйонів людей у всьому світі були інфіковані SARS-CoV-2 та понад 4 мільйонів померли від COVID-19 [1-3].

Багатьом людям вже довелося зіткнутися з цією підступною хворобою і все більше з'являється даних про наслідки для здоров'я перенесеного захворювання на COVID-19 – так званий «Постковідний синдром» (ПС) [2-4]. Безпрецедентні зусилля науковців та медиків спрямовані на діагностику, лікування та профілактику COVID-19, але причини розладів здоров'я після гострої фази захворювання ще не достатньо вивчені, а методи їх корекції не розроблені. Перенесений COVID-19 може спричинити наслідки, які тривають від декількох тижнів до тривалого часу після гострої фази захворювання [3-5]. На сьогоднішній день у медичній спільноті існує декілька термінів, які характеризують персистуюче або стійке порушення стану здоров'я у осіб перехворілих на COVID-19: «Long-COVID-19», «Post-acute COVID-19», «Long-term COVID-19 effects», «Post-COVID-19 syndrome». Відхилення від норми клінічних, інструментальних та лабораторних параметрів, що зберігаються два та більше тижнів після COVID-19 можуть вважатися ПС. Такі зміни в основному зустрічаються в пацієнтів, які перенесли тяжку форму COVID-19, але стійкі наслідки також спостерігаються і в осіб з легкою формою інфекції, які не потребували госпіталізації [4].

Серед проявів ПС визначають субфебрилітет, головний біль, міалгії та артралгії, лімфаденіти, порушення дихання (диспноє, задишка), довготривалу втрату нюху та/або смаку, пітливість, нудоту [5]. Після гострого епізоду SARS-CoV-2 у деяких пацієнтів розвивається міалгічний енцефаломієліт, так званий синдром хронічної втоми (СХВ/МЕ) – поствірусний синдром втоми (шифр за МКХ-10 G 93.3), що заважає їм повернутися до роботи та звичного образу життя: стійка виснажлива втома, м'язово-скелетні болі, порушення концентрації уваги та пам'яті, депресивні симптоми, підвищена сонливість в денний час, безсоння [2-6]. Відомо, що SARS-CoV-2 через нюхові шляхи здатен проникати до лімбічної системи, вегетативних центрів ретикулярної формації, ядер лицьового, язикоглоткового та блукаючого нервів [2-

6]. Цим пояснюються когнитивні розлади, порушення ритму сну, диспепсія [3-7]. Один з шляхів лімфодренажу мозку проходить через периваскулярні простори уздовж нюхових нервів через гратчасту кістку (os ethmoidale) до слизової оболонки носа [4,8]. Інвазія SARS-CoV-2 через нюхові шляхи призводить до місцевої секреції прозапальних цитокінів, таких як інтерферон-гамма, фактор некрозу пухлин, інтерлейкіни 1 та 6 [5], які, як припускають науковці, впливають на функцію «лімфатичної системи» [3-6]. Прозапальні цитокіни також потрапляють через гематоенцефалічний бар'єр у гіпоталамус, що призводить до вегетативної дисфункції, яка у гострій фазі проявляється високою температурою, а в довгостроковій перспективі веде до порушення терморегуляції, регуляції циклів сон/безсоння та енергії [3,4,9]. Задишка, як прояв ПС, може викликатися пневмофіброзом, порушенням центральної регуляції дихання, вірусною кардіоміопатією. Патогенез асоційованого з коронавірусом реактивного артриту вивчений лише частково, але одним із механізмів, який опосередковує активацію запального процесу, визначена молекулярна мімікрія SARS-CoV-2 [16], що призводить до автоімунних реакцій у схильних осіб [10, 11]. Механізм молекулярної мімікрії при COVID-19 гіпотетично приймає участь у патогенезі як гострої запальної системної реакції, так і постінфекційних імунопатологічних наслідків [11, 12]. Дослідження демонструють, що протеїни людини взаємодіють з молекулярними антигенами SARS-CoV-2 (зокрема S-gr), які відіграють ключову роль у вторгненні до клітини - мішені та в уникненні збудника від атаки імунної відповіді [5,8-13]. Відомо, що S-gr має аналогічні три послідовності з шести амінокислот з білками клітин стовбура мозку, і перехресна реакція між людськими та вірусними епітопами може призвести до пошкодження стовбура мозку та дихальної недостатності центрального генезу [14]. Такий самий механізм автоімунного запалення, зумовлений молекулярною мімікрією після COVID-19, припускається при випадках синдрому Гійєна-Барре та Міллера-Фішера. Імітуючі SARS-CoV-2 перехресно-реагуючі епітопи також можуть бути присутніми в синовіальній оболонці та імунна відповідь проти них здатна викликати гостре запалення суглобів [14-17].

### Клінічний випадок

Пацієнтка N. 25 років, без супутньої патології, захворіла на COVID-19 15 вересня 2020 року. Хворіла протягом 14 днів, лікувалась амбулаторно. Діагноз: COVID-19, U07.1, вірусний пневмоніт, поєднаний з двосторонньою нижньодольовою пневмонією, середньої ступені тяжкості; дихальна недостатність – 0. При зверненні відзначалися скарги на загальну слабкість, рідкий непродуктивний кашель, поліміалгії та артралгії, температуру 38,3<sup>0</sup> С. Об'єктивно: шкіра чиста, бліда; суглоби не збільшені, визначається болючість при пальпації колінних суглобів, набряків не має; при аускультатії та перкусії грудної клітини: жорстке бронхіальне дихання, вкорочення перкуторного звуку та хрипи в нижніх відділах легень

з двох сторін; АД – 100/70, ЧДД 24-28 в хвилину, SpO2 атмосферним повітрям - 95 %. Фебрильна температура (38°C–38,5°C) трималася протягом 5 діб, після чого залишилась на рівні стійкого субфебрилітету (37,2<sup>0</sup>С – 37,4<sup>0</sup>С). Кашель у перші 2 дні визначався сухий, а з 3-ї доби - вологий. Відмічалось збільшення лімфатичних вузлів 3-х груп (переднє та заднє-шийні, підщелепні).

Обстеження у перші дні лікування: ПЛР тест на SARS-CoV-2 позитивний; КТ-легень – двосторонні затемнення за типом «матового скла», по 2 осередки ущільнення <3 см за діаметром у обох нижніх долях легень; клінічний аналіз крові: гемоглобін - 149 г/л, тромбоцити - 487\*10<sup>9</sup>/л, лейкоцити – 3,8\*10<sup>9</sup>/л, еозинофіли - 2%, п/я нейтрофіли – 8%, с/я нейтрофіли – 36%, моноцити – 5%, лімфоцити – 49%, ШОЕ - 24 мм/год; коагулограма: АЧТЧ (активованій частковий тромбіновий час) - 22,8 с, ПТІ (протромбіновий індекс) -120,8%, ТЧ (тромбіновий час) - 33,8 с, фібріноген - 10,25 г/л, МНВ (міжнародне нормалізоване відношення) - 1,47; Д-димер - 564 нг/л; СРБ - 35 мг/л; Інтерлейкін-6 –45,6 пг/л.

Було призначене лікування: протівірусна терапія – Арбівір 200 мг 1 таб. 2 рази на добу 5 днів; антибактеріальна терапія – Азітроміцин 500 мг 2 рази на день 3 дні (без позитивної динаміки), з 4го дня - Левофлоксацин 500 мг 2 рази на день 7 днів; дексаметазон 4 мг в/м 2 рази на день 5 днів; антитромботична терапія – клопидогрел 0,75 г 2 рази на добу 5 днів і 1 раз на добу 10 днів; симптоматична терапія - ібупрофен 400 мг 2 рази на день 10 днів; віт. Д3 4000 ОД на добу, віт. С 500 мг на добу та Цинк 125 мг на добу 1 місяць.

З 7-го дня лікування загальний стан пацієнтки нормалізувався, як і більшість показників лабораторних досліджень. Однак у клінічному аналізі крові продовжувалися відзначатися низькі лейкоцити (3,2\*10<sup>9</sup>/л) та відносний лімфоцитоз (48%) (Табл.1). Також відзначалася субфебрильна температура тіла. ПЛР тест на SARS-CoV-2 був негативний на 10 день лікування. Виписана у задовільному стані.

**Таблиця 1. Показники лабораторних досліджень на початку та після закінчення лікування COVID-19**

Показники	Результат При зверненні	Результат При закінченні лікування	Одиниці виміру	Норма
1. Еритроцити	4,71	3,8	10*12/L	3,7 - 4,5
2. Гемоглобін	149	124	g/L	120 - 140
3.Тромбоцити	487	198	10*9/L	180 - 320
4. Кольоровий показник	1,0	0,9	ratio	0,8 - 1,0
5. ШОЕ	24	10	мм/год	2 - 15
6. Лейкоцити	3,8	3,2	10*9/L	4,0 - 9,0
7. П/я нейтрофіли	8	2	%	1 - 6
8. С/я нейтрофіли	36	40	%	47 - 72
9. Еозинофіли	2	3	%	0,5 - 5
10. Лімфоцити	49	48	%	19 - 37
11. Моноцити	5	7	%	3 - 11
<b>Коагулограма</b>				
АЧТЧ	22,8	24,6	sec.	23,2 - 35,2 сек.
ПТІ (%)	120,8	56	%	70-120 %
ТЧ	33,8	17,8	sec.	15,6 - 22,2 сек.
Фібріноген	10,25	3,2	g/L	2,0-4,0 g/L
МНВ	1,47	0,97	ratio	0,85 - 1,3
Д-дімер	564	123	ng/ml	< 250 нг/мл
С-реактивний білок	35	5	mg/l	< 5
Інтерлейкін-6	45,6	4,2	pg/ml	< 5,9

p≤0,05

Через 2 тижні пацієнтка знов звернулась до клініки зі скаргами на постійну тяжку слабкість, головний біль, погану концентрацію уваги, панічні атаки, пов'язані з відчуттям важкого дихання,

субфебрилітет, пітливість, збільшення лімфовузлів 4 груп (заднє шийних, шийних, підщелепних, надключичних), міалгії, болі у суглобах 4 груп (ліктьові, колінні, зап'ястні та пальців рук).

Після лабораторного обстеження були відмічені зміни у імунологічних показниках (Табл. 2).

**Таблиця 2. Імунологічні показники до та після лікування Постковідного синдрому**

Показник	Одиниці Вимірювання	Норма	Результат	
			До лікування	Після лікування
<b>T - хелпери (CD3+4+)</b>	%	35.0 - 55.0	31,7	<b>45,6</b>
	абс.	576 - 1336	354	<b>892</b>
<b>T – кілери-супресори (CD3+8+)</b>	%	19.0 - 35.0	17,6	<b>24,5</b>
	абс.	372 - 974	312	<b>462</b>
<b>B - лімфоцити (CD19+)</b>	%	7.0 - 17.0	18,44	<b>13,5</b>
	абс.	111 - 376	589	<b>270</b>
<b>NKT - клітини (CD3+CD16+56+)</b>	%	0.5 - 6.0	7,29	<b>5,29</b>
	абс.	7 - 165	197	<b>127</b>
<b>NK - клітини (CD3-CD16+56+)</b>	%	8.0 - 17.0	24,1	<b>17,4</b>
	абс.	123 - 369	465	<b>232</b>
<b>T - активовані (CD3+HLADr+)</b>	%	0.5 - 6.0	1,95	<b>3,45</b>
	абс.	7 - 165	39	<b>75</b>
<b>T - лімфоцити(CD3+)</b>	%	61.0 - 85.0	62,09	<b>75,1</b>
	абс.	946 - 2079	1430	<b>1870</b>
<b>(CD4/CD8)</b>		1.2 - 2.1	1,13	<b>1,6</b>
<b>T+B+NK</b>	%	ratio	96,64	<b>97,2</b>
<b>Фагоцитарний індекс, ФІ</b>	%	40 - 70	65	<b>64</b>
<b>Фагоцитарне число, ФЧ</b>	од.	4,0 – 8,0	3,8	<b>5,2</b>
<b>ЦІК с 3,5%, 7% ПЕГ Комплемент, СН50</b>	од. ОЩ	до 0,06	0,08;0,072	<b>0,06;0,065</b>
	од.	40 - 80	36,2	<b>66,2</b>
<b>Гетерофільні гемолізини</b>	ед. ОП	0,2 - 0,6	0,85	<b>0,45</b>
<b>Лімфоцитотоксичні аутоАТ</b>	%	до 10	26	<b>12</b>
<b>Ig A</b>	Г/л	0,9-5,0 г\л	4,9	<b>3,3</b>
<b>Ig M</b>	Г/л	0,7-3,7 г\л	7,9	<b>3,4</b>
<b>Ig G</b>	Г/л	9 - 20 г\л	20,6	<b>19,6</b>

p≤0,05

**Таблиця 3. Лікувальний курс при Постковідному синдромі 22 дні 180 капсул Крила Надії (к) + 20 ампул Ербісол® (е) + 40 ампул Ербісол® Екстра (+)**

Дні Час	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22
6 <sup>00</sup> – 9 <sup>00</sup>		2+	2+ 3к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 7к	2+ 3к	2+	
21 <sup>00</sup> -24 <sup>00</sup>	е	е	е 3к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к			е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 5к	е 3к	е	е

↑2дні↑    1+7 днів    ↑2дні↑    7+1 днів    ↓2дні↓

е – 1 ампула препарату Ербісол внутришньом'язово  
2+ – 2 ампули препарату Ербісол Екстра внутришньом'язово  
к – капсула Крила Надії перорально

Ознаки постковідного синдрому, реактивний артрит, легкий перебіг.

У якості терапевтичної стратегії було рекомендовано препарати групи Ербісолу – комплекс низькомолекулярних імунокоректорів: Ербісол ®, Ербісол ® Екстра та препарат «Крила Надії» за наступною схемою: (Таблиця 3.)

Встановлено діагноз: D84.8 Імунодефіцитне порушення, вірусного генезу (SARS-CoV-2), комбінований тип (фагоцитарно-лімоцитарний), змішана форма (інфекційна, автоімунно-імунопроліферативна, психонейрогенна) імунологічна недостатність 1 ступеню, функціональний клас І.

Додатково через день проводилася дезінтоксикаційна терапія (Реосорбілакт 400 мл в/в крапельно) 10 маніпуляцій.

Було розроблено шкалу інтенсивності скарг, де максимум проявів визначався як 10 балів, відсутність скарг – 0 балів. При зверненні пацієнтки її скарги дорівнювали 10 балів, а вже на 7 день лікування більшість з них вона характеризувала на рівні 5 - 4 балів: субфебрилітет не відмічався починаючи з 5 дня лікування, симптоми втоми, головні болі, порушення концентрації уваги, періодичні відчуття задишки зменшувались поступово та відмічались лише під час та після психофізичних навантажень. Болі у суглобах зменшились, однак все ще непокоїли пацієнтку. Лімфатичні вузли зменшились у розмірах і визначалися лише пальпаторно розміром з горошину. На 10 день лікування скарги ще більш помітно зменшились. На 14 день лікування продовжувала відмічатися позитивна динаміка - скарги на рівні 2-3 балів: температура стабільно нормалізувалась, симптоми втоми практично не визначалися, концентрація уваги відновилася повністю, головні болі значно зменшилися, незначна біль залишалася лише у колінних суглобах, пальпувались лише підщелепні та переднє - шийні лімфовузли. Після закінчення лікування пацієнтка почувала себе задовільно, скарги були відсутні, усі показники імунологічних досліджень прийшли до норми. Були дані рекомендації про здоровий спосіб життя та призначена підтримуюча вітамінотерапія на 3 місяці.

### Результати та обговорення

Наслідки COVID-19 ще не достатньо вивчені, однак визначаються численні повідомлення про випадки ПС. Необхідно всебічне вивчення механізмів розвитку цього стану та розробка ефективних терапевтичних та реабілітаційних підходів, що базуються на розумінні імунологічних механізмів пост-вірусного запалення. У таких обставинах доцільно застосування відомих імунокоректорів, що використовуються при лікуванні вторинних пост-інфекційних та автоімунних розладів [2-4,11,17].

Пацієнтці була проведена терапія, що складалась з препаратів Ербісол ®, Ербісол ® Екстра та його пероральної форми «Крила Надії», які вже більше 20 років застосовуються у лікуванні імунних

розладів; поліневритів різного генезу, демієлінізуючих поліневропатій; у комплексній терапії серцево-судинних та неврологічних захворювань, зокрема пов'язаних з порушенням мозкового кровообігу; захворювань шлунково-кишкового тракту; захворювань сполучної тканини, системних васкулітів, ангіопатій, для покращання мікроциркуляції; артритів різної етіології; неспецифічних захворювань легень; метаболічних дистрофій [18-20]. Фармакологічна активність препаратів визначається вмістом в них біологічно активних пептидів, яким властиві імуномодулюючі, репаративні, антиоксидантні й антигіпоксичні ефекти [21-23]. Головний імуномодулюючий ефект даних препаратів проявляється, перш за все, через вплив на макрофагальну ланку імунної системи, яка відповідає за репарацію пошкоджених клітин та відновлення функціональної активності органів і тканин, а також через NK-клітини (CD3 – 16+ 56+) і NKT-кілери (CD3+ 16+ 56+), відповідальні за знищення пошкоджених клітин, нездатних до регенерації, або аномальних клітин. Одночасно препарати мають імунокоригуючу дію при порушеннях імунного статусу, сприяють його нормалізації внаслідок активації Th1-хелперів і Т – кілерів (CD3+8+), що важливо для відновлення балансу між клітинним та гуморальним імунітетом [18,20-24]. Фармакологічна активність препаратів Ербісол ®, Ербісол ® Екстра та «Крила Надії» включає репаративні властивості, які обумовлюють процеси відновлення клітин та функціональну активність органів і тканин, завдяки знищенню ушкоджених клітин, нездатних до регенерації [22,25], препарати мають антиоксидантний ефект та антигіпоксичні властивості [18,24,25]. Широкий досвід у використанні препаратів класу Ербісол при лікуванні імунних порушень, неврологічних розладів та реактивних артритів був аргументом для визначення стратегії лікування даної пацієнтки. Швидкий прогрес в нормалізації стану хворої в результаті їх застосування дозволяє рекомендувати їх використання у випадках пост-інфекційних наслідків взагалі та зокрема при терапії ПС [19-23].

### Висновки

Поки ще не можливо оцінити в усій повноті наслідки пандемії COVID-19 на стан здоров'я людей. Це потребує подальших досліджень, збору даних та їх аналізу. Але вже зараз багато пацієнтів потребують зваженої та раціональної допомоги для подолання наслідків COVID-19 - ПС. Використовуючи підходи світової медичної спільноти з пошуку фармакологічних речовин для лікування COVID-19 із спектру вже відомих препаратів з вивченою ефективністю, механізмом дії та профілем безпеки з метою надати необхідну допомогу хворим на COVID-19 та пацієнтам з його наслідками – Постковідним синдромом – можна рекомендувати у якості терапевтичної стратегії препарати групи Ербісолу.

## **Peculiarities of long-COVID-19 and treatment strategy: a clinical case**

**Volyansky A. Yu., Davydova T. V., Kuchma I. Yu., Kuchma MV, Yudin I.P.**

**Introduction.** Over the past two years, the world has faced a serious problem – the emergence of a highly contagious and virulent new type of coronavirus – SARS-CoV-2, which causes acute respiratory disease - COVID-19. Disease with COVID-19 can have medical consequences that last from weeks to months after microbiological recovery. Manifestations and symptoms, as well as laboratory parameters that persist for several weeks after acute COVID-19 disease and do not return to a healthy baseline, can potentially be considered long-term consequences of the disease. Manifestations of "Post-syndrome" are chronic fatigue syndrome (ME/CFS), headache, prolonged low-grade fever, swollen lymph nodes, joint pain, respiratory disorders (dyspnea, shortness of breath), loss of smell and/or taste, hair loss, sweating, nausea. After an acute episode of SARS-CoV-2, some patients develop myalgic encephalomyelitis, a so-called chronic fatigue syndrome that prevents patients from returning to work and lifestyle for months after microbiological recovery. Convalescents may experience long-term side effects resembling the symptoms of chronic fatigue syndrome: persistent fatigue, diffuse myalgia, depressive symptoms and sleep disturbances. The SARS-CoV-2 virus is known to cross the blood-brain barrier to the hypothalamus through the olfactory tract. The probable pathogenesis corresponds to typical signs in patients with CFV / ME, including lymphatic drainage disorders from microglia in the brain. One of the main ways of lymphatic drainage of the brain passes through the perivascular spaces along the olfactory nerves through the lattice bone (os ethmoidale) to the nasal mucosa. Such disorders lead to the accumulation of pro-inflammatory agents, especially post-infectious cytokines such as interferon-gamma and interleukins. These mediators may affect the neurological control of the "glymphatic system". Their accumulation in the central nervous system and can lead to symptoms of chronic fatigue syndrome and other manifestations of Post-COVID syndrome. The pathogenesis of virus-associated arthritis is only partially understood, but one of the mechanisms that should mediate the activation of the inflammatory process is molecular mimicry, which is responsible for inducing autoimmune reactions in predisposed individuals. **Clinical case.** Patient N. 25 years old without special comorbidities became ill with COVID-19 on September 15, 2020, was ill for 10 days, was treated on an outpatient basis in Medical Center X with a diagnosis of COVID-19 (U07.1), viral pneumonitis combined with bilateral lower lobe pneumonia. Respiratory failure - 0 (PCR test for SARS-CoV-2 positive on the day of treatment). Two weeks after microbiological recovery, the patient returned to the clinic with complaints of headache, impaired concentration, panic attacks associated with shortness of breath, prolonged low-grade fever, enlarged lymph nodes of 5 groups (posterior cervical, cervical, submandibular, supraclavicular, axillary lymph nodes) on palpation in size from 10 mm (posterior cervical, cervical, supraclavicular and inguinal) to 30 mm (submandibular),

joint pain of 4 groups (elbow, knee, wrist and fingers). After laboratory and clinical examination, the diagnosis was: secondary immune dysfunction (by cell type), post-COVID syndrome, reactive arthritis (mild). Erbisol drugs were recommended as a therapeutic strategy. After treatment (day 25), the patient felt well, during the laboratory examination all immunological parameters returned to normal, there were no complaints. Recommendations for a healthy lifestyle were given and maintenance vitamin therapy was prescribed for 3 months. **Conclusion.** All the effects of COVID-19 have not been yet sufficiently identified and studied, but there have been many reports of cases of Post-COVID syndrome. It is necessary to study the mechanisms of development of this condition, but already we need effective therapeutic approaches based on understanding the immunological mechanisms of post-viral inflammation. In such circumstances, it is advisable to use known immunocorrection therapy used in the treatment of such secondary autoimmune disorders and post-infectious immune disorders.

**Key words:** Long-COVID-19, Long-term COVID-19 effects, Myalgic encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome, Virus-associated arthritis

### **References:**

1. Hannah Ritchie EO-O, Diana Beltekian, Edouard Mathieu, Joe Hasell, Bobbie Macdonald, Charlie Giattino, and Max Roser. Coronavirus Pandemic (COVID-19). 2021.
2. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, [et al.], Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States, March-June 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020.69.30. 993–8.
3. Townsend L, Dowds J, O'Brien K, [et al.], Persistent Poor Health Post-COVID-19 Is Not Associated with Respiratory Complications or Initial Disease Severity. *Ann Am Thorac Soc*. 2021.
4. Gemelli Against C-P-ACSG, Post-COVID-19 global health strategies: the need for an interdisciplinary approach. *Aging Clin Exp Res* 2020. 32.8.1613–20.
5. Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L, Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020. 370. m3026.
6. Chen Q, Allot A, Lu Z, LitCovid: an open database of COVID-19 literature. *Nucleic Acids Res* 2021. 49.D1. D1534–D40.
7. Xiong Q, Xu M, Li J, [et al.], Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infect* 2021. 27.1. 89–95.
8. Goertz YMJ, Van Herck M, Delbressine JM, [et al.], Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res* 2020. 6.4..
9. Carfi A, Bernabei R, Landi F, Gemelli Against C-P-ACSG, Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA* 2020; 324.6.603–5.
10. Townsend L, Dyer AH, Jones K, [et al.], Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and

- independent of severity of initial infection. PLoS One 2020. 15.11. e0240784.
11. Neufeld KJ, Leoutsakos JS, Yan H, [et al.], Fatigue Symptoms During the First Year Following ARDS. Chest 2020. 158.3. 999–1007.
12. Wostyn P, COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? Med Hypotheses. 2021.146. 110469.
13. Vink M, Vink-Niese A, Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. Healthcare (Basel) 2020. 8.4.
14. Gasparotto M, Framba V, Piovella C, [et al.], Post-COVID-19 arthritis: a case report and literature review. Clin Rheumatol. 2021 .15.1-6. doi: 10.1007/s10067-020-05550-1
15. Lamprecht B, Is there a post-COVID syndrome? Pneumologie (Berl). 2020.8.1-4. doi: 10.1007/s10405-020-00347-0
16. Perrin R, Riste L, Hann M, [et al.], Into the looking glass: Post-viral syndrome post COVID-19. Med Hypotheses. 2020.144.110055. doi: 10.1016/j.mehy.2020.110055. Epub 2020 Jun 27.
17. Garg P, Arora U, Kumar A, [et al.], The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? J Med Virol. 2021 .93.2.673-674. doi: 10.1002/jmv.26465. Epub 2020 Sep 29.
18. Nikolaenko AN, Bazyka DA, Drannik GN [et al.], The effect of Erbisol class drugs on the production of cytokines and the expression of surface markers of blood cells in healthy donors and cancer patients. Eurasian Journal of Oncology. 2016. 4. 1. 79-89.
19. Fesenkova VY, Drannik GM, Dryanskaya VE, [et al.], In vitro study of the effect of erbisol preparations on the production of interleukin-2 and  $\gamma$ -interferon by T-helpers and type of healthy donors. Laboratory diagnostics. 2003. 2. P. 37 – 40.
20. Girina OM, Vitik LD, Romanyuk LI, [et al.], Optimization of treatment of polynosis patients by using extra Erbisol. Collection of scientific works of NMAPE named after PL Shupik. Kyiv. 2006. 15. 2. 206-211.
21. Kornilina EM, Nikolaenko AN, Vovk AD, [et al.], Characteristics of blood leucocytes phenotype in patients with chronic hepatitis with the dynamics of treatment with ERBISOL® ULTRAPHARM. Immunology and allergology. 2006. 4. 69-71.
22. Drannik GN, Kurchenko AI, Fesenkova VY, [et al.], Study of the influence of erbisol® class preparations on cytokin production by peripheral blood mononuclears of healthy donors and oncological pain. Bulletin of Pharmacology and Pharmacy. 2006. 7. P. 29-32.
23. Bazyka D, Gladkiy A, Kornilina E, Nikolaenko A, specific features of the effect of preparations of the erbisol class on the expression of surface markers of blood cells in healthy donors and patients with immunodepression in determines and literature cell. Bulletin of Pharmacology and Pharmacy. 2009. 1. 39-47.
24. Lazarev KL, Sataeva TP, Prospects of application of immunomodulators of embryonic origin as inhibitors of the epithelial-mesenchymal transformation phenomenon // Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. 2012. 2. 1-2.5-6. 83-85.
25. Nemirovska NV, Dynamics of changes in immunological status and lipid exchange in patients with polynosis with gallbladder cholesterosis on the background of treatment. Asthma and allergies. 2013. 1. 50-54