



RS Global
Journals

Scholarly Publisher
RS Global Sp. z O.O.
ISNI: 0000 0004 8495 2390

Dolna 17, Warsaw, Poland 00-773
Tel: +48 226 0 227 03
Email: editorial_office@rsglobal.pl

JOURNAL	World Science
p-ISSN	2413-1032
e-ISSN	2414-6404
PUBLISHER	RS Global Sp. z O.O., Poland
ARTICLE TITLE	POST-COVIDED SYNDROME: INSIGHTS OF DII ON THE CARDIAC-SUDINAL SYSTEM
AUTHOR(S)	Vovk K.V., Sherstuk L.L., Vlasenko O.O.
ARTICLE INFO	Vovk K.V., Sherstuk L.L., Vlasenko O.O. (2022) Post-Covided Syndrome: Insights of DII on the Cardiac-Sudinal System. <i>World Science</i> . 6(78). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122022/7881
DOI	https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122022/7881
RECEIVED	16 October 2022
ACCEPTED	24 November 2022
PUBLISHED	29 November 2022
LICENSE	 This work is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License .

© The author(s) 2022. This publication is an open access article.

POST-COVIDED SYNDROME: INSIGHTS OF DII ON THE CARDIAC-SUDINAL SYSTEM

к.мед.н. Вовк К.В.,

к.мед.н. Шерстюк Л.Л.,

к.мед.н. Власенко О.О.

Україна, м. Харків, Харківський національний університет імені В.Н.Каразіна
медичний факультет, кафедра загальної практики-сімейної медицини

DOI: https://doi.org/10.31435/rsglobal_ws/30122022/7881

ARTICLE INFO

Received: 16 October 2022

Accepted: 24 November 2022

Published: 29 November 2022

KEYWORDS

SARS-Cov-2, Post-COVID Syndrome, Cardiovascular Diseases, Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors, Angiotensin Receptor Antagonists.

ABSTRACT

Outbreak of a new coronavirus infection (COVID-19) has spread rapidly around the world, causing enormous economic and social hardship. Severe acute respiratory syndrome caused by SARS-CoV-2 coronavirus (Severe Acute Respiratory Syndrome CoronaVirus 2), caused millions of cases and death all over the world. The relevance of this problem is supported by the continuing risk of outbreaks disease, the emergence of new strains of the virus, as well as the presence of long-term consequences of the transferred COVID-19. The results of numerous randomized clinical trials indicate a mutually aggravating effect of COVID-19 and cardiovascular pathology. On the one hand, patients with chronic forms of cardiovascular diseases (CVD) are at risk of severe course and unfavorable outcome, on the other hand, COVID-19 may contribute to the onset of cardiovascular disease or exacerbate already available CVD. Timely diagnosis of post-COVID syndrome and the correct treatment tactics will reduce complications and mortality.

Citation: Vovk K.V., Sherstuk L.L., Vlasenko O.O. (2022) Post-Covided Syndrome: Insights of DII on the Cardiac-Sudinal System. *World Science*. 6(78). doi: 10.31435/rsglobal_ws/30122022/7881

Copyright: © 2022 Vovk K.V., Sherstuk L.L., Vlasenko O.O. This is an open-access article distributed under the terms of the **Creative Commons Attribution License (CC BY)**. The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Актуальність.

Тривалий COVID, або постковідний синдром (ПКС) - мультисистемне захворювання осіб, які перенесли COVID-19, у яких симптоми виявляються через 12 тижнів і більше після постановки діагнозу. Розвивається ПКС незалежно від початкової тяжкості хвороби та віку та триває від кількох тижнів до місяців. ПКС супроводжується широким спектром рецидивуючих симптомів, які різняться за інтенсивністю та тривалістю і необов'язково проявляються паралельно або послідовно [1-2]. ПКС включає стійкі симптоми, які можуть

бути пов'язані із залишковим запаленням (фаза реконвалесценції), пошкодженням органів, неспецифічними ефектами госпіталізації або тривалої штучної вентиляції, а також із соціальною ізоляцією [3]. Доступні дані про частоту (зустрічається у 2% — не менше ніж 50% випадків) та еволюції ПКС нечисленні та різноманітні [4]. У Великій Британії кожен десятий пацієнт має симптоми, що тривають 12 тижнів та більше [5]. Серед інфікованих SARS-CoV-2 80% мають один або кілька довгострокових симптомів.

Встановлено, що через 10-14 тижнів після початку захворювання ПКС діагностовано у 50,9% хворих. Особи з легким перебігом COVID-19, які не були госпіталізовані, мали стійкі або тривалі симптоми. Аналіз спектру та тяжкості цих наслідків показав: стійка стомлюваність спостерігалася у 39-73% обстежених, задишка - у 39-74%, зниження якості життя - у 44-69%, порушення функції легенів, аномальні результати комп'ютерної томографії, включаючи фіброз легень - у 39-83%, ознаки периферіального міокардиту - у 3-26%, зміни мікроструктури та функціональної

цілісності мозку зі стійкими неврологічними симптомами - у 55%, підвищена частота психіатричних діагнозів - у 5,8%; аносія-дисгевзія — у 33–36% [6]. Виразність неврологічних та респіраторних симптомів загалом зменшувалася через 16–18 тижнів після початку захворювання. ПКС частіше спостерігається у осіб середнього віку та не залежить від тяжкості перебігу COVID-19. Виявлено статистично значущий зв'язок віку та ПКС з наявністю таких проявів, як задишка ($p=0,007$), постійний кашель ($p<0,001$), біль у суглобах ($p<0,001$) та біль у грудях ($p<0,001$) [7]. Обґрунтування ПКС та досконале вивчення механізмів розвитку є найважливішим завданням сьогодення.

Патофізіологічні механізми розвитку ПКС.

Запропоновано кілька патофізіологічних шляхів формування ПКС, включаючи вірусну інфільтрацію, утворення мікротромбів, а також пригнічення рецепторів АПФ2 (ангіотензинперетворюючий фермент 2) [8-9]. Як один з можливих механізмів розвитку ПКС розглядають тривалий запальний процес та повторне інфікування SARS-CoV-2 [10]. Пацієнти, що зуміли «витримати» початкову гіперзапальну відповідь, у тому числі «цитокіновий шторм», можуть перейти в стадію тривалої імуносупресії. Крім того, стійка запальна відповідь, так само як імуносупресія та постсептичний катаболічний процес можуть бути гіпотетичними причинами розвитку ПКС. Підтвердженням цієї гіпотези є те, що постсептичні пацієнти схильні до латентної реактивації вірусу [11-12], а численні наукові джерела повідомляють про рецидиви або реактивацію SARS-CoV-2 у пацієнтів, що одужали [13-14]. Так само, як і при сепсисі, пацієнти з COVID-19 схильні до ризику розвитку вторинних бактеріальних та грибкових інфекцій [15], що підкреслює наявність імуносупресії та дисрегуляції. Тривале вплив SARS-CoV-2 може бути одним із основних механізмів ПКС. Ймовірно, стійка веремія робить свій внесок у розвиток ПКС через слабку або відсутню гуморальну відповідь, рецидив або повторне інфікування.

Іншою причиною ПКС вважають стійку дисфункцію стовбура мозку (СтМ) [16]. СтМ має відносно високу експресію АПФ2 порівняно з іншими областями мозку, та SARS-CoV-2 має до нього тропізм. Крім того, при COVID -19 СтМ схильний ушкодження внаслідок патологічної активації імунної системи. Існують докази того, що нейроплін-1, корецептор SARS-CoV-2, може експресуватися у СтМ.

Хронічна ендотеліальна дисфункція.

Ендотеліальна дисфункція (ЕД) є одним з центральних ланок у патофізіології серцево-судинних захворювань (ССЗ). Її роль в ініціюванні каскаду подій, що ведуть до атеросклерозу і атеротромбозу, що дозволяє розглядати ендотелій як інтегратор серцево-судинного ризику: механізми, за допомогою яких епідеміологічно підтверджені фактори ризику (ФР) ССЗ призводять до атеросклерозу, найкраще можна досліджувати на рівні ендотелію [17].

Було висловлено припущення про те, що ЕД забезпечує зв'язок між такими захворюваннями, як артеріальна гіпертонія (АГ), хронічна хвороба нирок (ХХН), цукровий діабет (ЦД), а також високим ризиком серцево-судинних подій, які виявляються у пацієнтів із цими станами. ФР ССЗ, такі як АГ, можуть викликати ЕД і навіть руйнування ендотелію, що в результаті призводить до запускання судин мікроциркуляторного русла та, як наслідок, до ішемії тканин з подальшим розвитком дистрофічних станів в органах. У пацієнтів з ХХН пошкодження ендотелію, що триває в капілярній системі мозкової речовини нирок та супутне розрідження судин вважаються центральними процесами, що ведуть до прогресуючого пошкодження нирок [18]. Хронічне пошкодження системної функції ендотелію у пацієнтів із серцево-судинними та метаболічними порушеннями, що посилюється впливом SARS-CoV-2, може пояснити несприятливі результати COVID-19.

Хронічна ЕД та/або прямий цитотоксичний вплив на клітини ендотелію можуть сприяти патогенезу пневмонії, а також викликати порушення в мікроциркуляторному руслі міокарда, що призводить до його ушкодження. Лімфопенія та гіпоальбумінемія, що спостерігається у пацієнтів з тяжкою формою COVID 19, частково можна пояснити порушенням цілісності ендотеліального бар'єру в судинних або лімфатичних капілярах. Пошкодження ендотелію також може викликати активацію каскаду коагуляції, на що вказує наявність високих рівнів у плазмі D-димер у пацієнтів з тяжким перебігом COVID-19. Нарешті, COVID-19 може

провокувати ЕД судин, присутніх у легенях, серці, а також нирках та печінки, сприяючи тим самим індукції ушкодження тканин цих рівнях [19]. Таким чином, визнання ролі ЕД у патофізіології COVID-19 у пацієнтів з кардіометаболічними порушеннями є актуальним і може запропонувати потенційно нову мету для терапевтичного впливу, спрямованого на мінімізацію тяжкості інфекції у популяції коморбідних пацієнтів [20].

Схильність до тромбоутворення.

Супутня коморбідність у пацієнтів з COVID-19 характеризується підвищеною схильністю до протромботичних станів в результаті дисрегуляції в системі як первинної, так і вторинної ланки гемостазу. Так, механізми, що регулюють реактивність тромбоцитів, з віком стають багато факторними (наприклад, генетика, неспроможний контроль глюкози, дисліпідемія та окислювальний стрес). Точні шляхи, що пов'язують запалення з функцією тромбоцитів, ще повністю не визначені. Незважаючи на це, запальні цитокіни, такі як TNF- α (фактор некрозу пухлини- α), IL-1, IL-8 та IL 6 можуть змінювати функцію тромбоцитів. Наприклад, IL-6 бере участь у зміні осі мегакаріоцитів/тромбоцитів, потенційно призводячи до поліплоїдизації та подальшому тромбозу зі зсувом у бік для тромботичного фенотипу і вищого середнього обсягу тромбоцитів. Крім того, експресовані тромбоцитами рецептори gp130 можуть зв'язуватися з IL-6 і розчинним рецептором IL-6 α (sIL-6R α), активуючи внутрішньоклітинну передачу сигналу, в результаті чого відбувається підвищення їх реактивності [21].

Підвищений рівень ангіотензину II.

З часом було накопичено багато даних, які свідчать про те, що ангіотензин II (АТІІ) бере участь у патогенезі атеросклерозу, ремоделювання судин та міокарда, а також застійної СН. Одним з найважливіших ефектів активації АТ1- рецепторів, особливо у серцево-судинній системі (ССС), є вироблення та вивільнення активних форм кисню (АФК). Надлишкова продукція АФК залучена до багатьох патофізіологічних станів ССС, включаючи гіперхолестеринемію, ЦД, АГ та СН [42]. АТІІ сприяє зниженню біодоступності оксиду азоту. Таким чином, фармакологічний вплив на ренін-ангіотензин-альдостеронову систему (РААС) може бути відповідним засобом управління ЕД [22]. Рівень АТІІ у плазмі пацієнтів з COVID 19 був помітно підвищений та корелював з вірусною навантаженням та пошкодженням легень. Зокрема відомо, що АТІІ сприяє збільшенню проникності мікросудин, що індукує транскрипцію тканинного фактора в ендотеліальних клітинах і активує тромбоцити. Крім того, АТІІ може запускати вивільнення компонентів системи комплементу з ендотеліальних клітин, що ще раз підтверджує ключову роль ендотелію в патогенезі венозного та артеріального тромбозу у пацієнтів з COVID-19 [23].

Клінічні симптоми ПКС.

Механізми, що визначають серцево-судинні ускладнення при ПКС, включають пряму вірусну інвазію, дисрегуляцію в системі АПФ/АПФ2, хронічна запальна відповідь, що впливає на структурну цілісність міокарда, перикарда та провідної системи серця. У одужалих пацієнтів може підвищуватись кардіометаболічна потреба, як це відзначалося при довгостроковому спостереженні тих, хто вижив після SARS. Це може бути пов'язано зі зниженням енергетичного резерву кардіоміоцитів, застосуванням кортикостероїдів та порушенням регуляції РААС. Фіброз або рубцювання міокарда, а також кардіоміопатія, спричинена вірусною інфекцією, можуть призвести до рецидивуючих аритмій. COVID-19

може також провокувати розвиток аритмій через підвищений катехоламінергічний стан, а також підвищеного рівня в крові прозапальних цитокінів, таких як IL-6, IL-1 і TNF- α , які можуть змінювати потенціали дії кардіоміоцитів, модулюючи експресію іонних каналів кардіоміоцитів. У переживалих висока ймовірність розвитку пошкодження міокарда, пов'язаного з кардіотоксичністю застосовуваних лікарських засобів препаратів, таких як азитроміцин, хлорохін/гідроксихлорохін (порушення серцевої провідності, проявляються в тому числі подовженням інтервалу QT); тоцилізумаб (підвищення рівня холестерину); лопінавір/ритонавір (збільшення інтервалу PR та QT, інгібування активності CYP3A4) [24].

До симптомів, що довго зберігаються зі сторони ССС відносяться прискорене серцебиття, задишка та біль у грудях. Опитування, проведене серед пацієнтів із COVID-19 через 60 днів після виписки з лікарні показав, що 43,4% з них, як і раніше подавали скарги на задишку, 21,7% - на болі у грудній клітці [25]. Висловлюються побоювання, що дисфункція лівого шлуночка, що виявляється після одужання від вірусної інфекції SARS-CoV-2, може стати природним продовженням течії COVID-19 [26]. Вочевидь, що лікування пацієнтів із COVID-19 не закінчується під час виписки із лікарні. Добре відомо, що традиційна первинна медично-санітарна допомога має унікальні характеристики цілісного і комплексного підходу, орієнтованістю на людину, безперервністю та скоординованістю медичної допомоги, що дозволяє ефективно покращити якість життя пацієнта та знизити загальні витрати на охорону здоров'я. З урахуванням цього первинна медико-санітарна допомога є ідеальним місцем для ведення більшості випадків ПКС, координуючи і залучаючи в необхідних складних випадках спеціалізовану медичну допомогу [27-28]. До факторів ризику ПКС відносяться: тяжкий перебіг COVID-19, на ходіння у відділенні інтенсивної терапії, анамнез хронічних захворювань ССС і легень, з побутова маса тіла та ожиріння, літній вік та приналежність до групи BAME (Black, Asian, and minority ethnic, чорношкірі, азіати та етнічні меншини) [29]. Тривале перебування у відділенні інтенсивної терапії суттєво знижує якість життя, значно обмежує продуктивність і працездатність людини на тривалий період, приводячи до суттєвих прямих і непрямих фінансових витрат як для самого пацієнта, так і для системи охорони здоров'я [30]. Метааналіз, проведений Kamdar BB, et al, показав, що пацієнти, які отримали лікування у відділенні інтенсивної терапії, в подальшому залишаються непрацездатними до 3, 6, 12 і 60 міс. після виписки із лікарні [31]. Ключовим питанням роботи наукового колективу Sudre CH, et al. стала розробка простого та ефективного методу виявлення пацієнтів з високим ризиком розвитку ПКС з метою своєчасної реалізації профілактичних та терапевтичних заходів. Була сформована модель прогнозування тривалого перебігу COVID-19 на підставі віку, статі та оцінки кількості симптомів протягом першого тижня хвороби [32], яка вимагає свого підтвердження в подальших дослідженнях.

Висновки.

Сучасний стан проблеми характеризується зіткненням двох глобальних пандемій, COVID-19 та серцево-судинної патології, кожна з яких погіршує перебіг та прогноз інший.

В даний час оцінити довгострокові ефекти COVID-19 неможливо. Кластер взаємодіючих дезадаптивних факторів ризику ССЗ у поєднанні з впливом вірусу SARS-CoV-2 призводить до підвищення ризику смертельного ССЗ від високого до екстремального, проте неясно, чи зберігається ризик серцево-судинних ускладнень у віддаленому періоді. Необхідне тривале диспансерне спостереження за пацієнтами, які перенесли COVID-19, особливо за особами з ПКС. Більше того, необхідна установка частого та систематичного контролю над пацієнтами з декомпенсацією хронічних ССЗ з метою зменшення передчасної смерті від хвороб системи кровообігу.

Таким чином, зниження смертності від ССЗ в ері пост-COVID є стратегічною метою. Пошук нових підходів до еволюції системи диспансерного спостереження складається в ряд завдань: по-перше, це необхідність освіти пацієнтів про модифіковані фактори ризику несприятливого прогнозу з метою їх корекції; по-друге, встановлення систематичного контролю над пацієнтами з декомпенсацією хронічних ССЗ, які перенесли нову коронавірусну інфекцію та мають тривале збереження симптомів COVID-19; третім найважливішим завданням є розробка уніфікованих протоколів ведення пацієнтів з ПКС впродовж всього періоду захворювання та надання своєчасного кваліфікованого лікування на всіх етапах медичної допомоги.

REFERENCES

1. 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. PMID: 32644129 <https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

2. Mendelson M, Nel J, Blumberg L, Madhi SA, Dryden M, Stevens W, et al. Long-COVID: An evolving problem with an extensive impact. *S Afr Med J*. 2020;111(1):10–12. PMID: 33403997 <https://doi.org/10.7196/SAMJ.2020.v111i1.15433>
3. Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The “post-COVID” syndrome: how deep is the damage? *J Med Virol*. 2021;93(2):673–674. PMID: 32852801 <https://doi.org/10.1002/jmv.26465>
4. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Andres M, Ramos JM, Arenas-Jiménez J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect*. 2021;82(3):378–383. PMID: 33450302 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.01.004>
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. PMID: 32784198 <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>
6. Willi S, Lüthold R, Hunt A, Hänggi NV, Sejdin D, Scaff C, et al. COVID19 Sequelae in adults aged less than 50 years: A Systematic Review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101995. PMID: 33631340 <https://doi.org/10.1016/j.tmaid.2021.101995>
7. Iqbal A, Iqbal K, Arshad Ali S, Azim D, Farid E, Baig MD, et al. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. *Cureus*. 2021;13(2):e13080. PMID: 33680620 <https://doi.org/10.7759/cureus.13080>
8. Seeherman S, Suzuki YJ. Suzuki Viral Infection and Cardiovascular Disease: Implications for the Molecular Basis of COVID-19 Pathogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021;22(4):1659. PMID: 33562193 <https://doi.org/10.3390/ijms22041659>
9. Simmonds P, Williams S, Harvala H. Understanding the outcomes of COVID-19—does the current model of an acute respiratory infection really fit? *J Gen Virol*. 2021;102(3). PMID: 33331810 <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001545>
10. Biradar V, Moran JL. SIRS, Sepsis and Multiorgan Failure. In: Fitridge R, Thompson M, (eds). *Mechanisms of vascular disease: a reference book for vascular specialists*. Adelaide (AU): Barr Smith Press; 2011. p. 315–330.
11. Walton AH, Muenzer JT, Rasche D, Boomer JS, Sato B, Brownstein BH, et al. Reactivation of multiple viruses in patients with sepsis. *PLoS One*. 2014;9(2):e98819. PMID: 24919177 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098819> eCollection 2014.
12. Liu W-D, Chang S-Y, Wang J-T, Tsai M-J, Hung C-C, Hsu CL, et al. Prolonged virus shedding even after seroconversion in a patient with COVID-19. *J Infect*. 2020;81(2):318–356. PMID: 32283147 <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.063>
13. Zhang L, Li C, Zhou Y, Wang B, Zhang J. Persistent viral shedding lasting over 60 days in a mild COVID-19 patient with ongoing positive SARS-CoV-2. *Quant Imaging Med Surg*. 2020;10(5):1141–1144. PMID: 32489935 <https://doi.org/10.21037/qims.2020.04.08>
14. Molina LP, Chow SK, Nickel A, Love JE. Prolonged detection of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) RNA in an obstetric patient with antibody seroconversion. *Obstet Gynecol*. 2020;136(4):838–841. PMID: 32701763 <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000004086>
15. Xu K, Cai H, Shen Y, Ni Q, Chen Y, Hu S, et al. Management of COVID-19: the Zhejiang experience. *Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2020;49(2):147–157. PMID: 32391658 <https://doi.org/10.3785/j.issn.1008-9292.2020.02.02>
16. Yong SJ. Persistent Brainstem Dysfunction in Long-COVID: A Hypothesis. *ACS Chem Neurosci*. 2021;12(4):573–580. PMID: 33538586 <https://doi.org/10.1021/acschemneuro.0c00793>
17. Steyers CM 3rd, Miller FJ Jr. Endothelial dysfunction in chronic inflammatory diseases. *Int J Mol Sci*. 2014;15(7):11324–11349. PMID: 24968272 <https://doi.org/10.3390/ijms150711324>
18. Malyszko J. Mechanism of endothelial dysfunction in chronic kidney disease. *Clin Chim Acta*. 2010;411(19–20):1412–1420. PMID: 20598675 <https://doi.org/10.1016/j.cca.2010.06.019>
19. Bermejo-Martin JF, Almansa R, Torres A, González-Rivera M, Kelvin DJ. COVID-19 as a cardiovascular disease: the potential role of chronic endothelial dysfunction. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):e132–e133. PMID: 32420587 <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa140>
20. Poredos P, Jezovnik MK. Endothelial dysfunction and venous thrombosis. *Angiology*. 2018;69(7):564–567. PMID: 28954526 <https://doi.org/10.1177/0003319717732238>
21. Price J, Lord JM, Harrison P. Inflammation and platelet hyperreactivity: a new therapeutic target. *J Thromb Haemost*. 2020;18(1):3–5. PMID: 31894663 <https://doi.org/10.1111/jth.14670>
22. Schmieder RE. Endothelial dysfunction: how can one intervene at the beginning of the cardiovascular continuum? *J Hypertens Suppl*. 2006;24(2):S31–35. PMID: 16601559 <https://doi.org/10.1097/01.hjh.0000220101.57896.cd>
23. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med*. 2020;9(5):1417. PMID: 32403217 <https://doi.org/10.3390/jcm9051417>

24. Woolley I. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): not one epidemic but four. *Intern Med J.* 2020;50(6):657-8. doi:10.1111/imj.14866
25. Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324(6):603. doi:10.1001/jama.2020.12603.
26. Yancy CW, Fonarow GC. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) and the Heart — Is Heart Failure the Next Chapter? *JAMA Cardiol.* 2020;5(11):1216. doi:10.1001/jamacardio.2020.3575.
27. Starfield B, Shi L, Macinko J. Contribution of Primary Care to Health Systems and Health. *Milbank Q.* 2005;83(3):457-502. doi:10.1111/j.1468-0009.2005.00409.x.
28. Greenhalgh T, Knight M, A’Court C, et al. Management of postacute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;m3026. doi:10.1136/bmj.m3026.
29. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.* 2021;93(2):1013-22. doi:10.1002/jmv.26368
30. Needham DM, Davidson J, Cohen H, et al. Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit. *Crit Care Med.* 2012;40(2):502-9. doi:10.1097/CCM.0b013e318232da75.
31. Kamdar BB, Suri R, Suchyta MR, et al. Return to work after critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2020;75(1):17-27. doi:10.1136/thoraxjnl-2019-213803.
32. Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626-31. doi:10.1038/s41591-021-01292-y. 45. Carfi A, Bernabe