

# ЖИЗНЬ ПОСЛЕ



АСТЕНИЯ И КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ  
НА ФОНЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19:  
ВОЗМОЖНЫЕ ПУТИ КОРРЕКЦИИ

**Автор:**

Татьяна Максимовна Остроумова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

**Н**еврологические осложнения коронавирусной инфекции COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, крайне многообразны и встречаются более чем у 30% пациентов [1]. Так, при COVID-19 могут развиваться ишемические и геморрагические инсульты, энцефалопатия, менингит, аутоиммунные заболевания, например, синдром Гийена – Барре, нарушения обоняния и вкуса [1, 2]. Однако борьба с вирусом SARS-CoV-2 не заканчивается скринингом и лечением острых состояний. Отсроченные последствия для здоровья людей, переживших COVID-19, в настоящее время активно изучаются.

**ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ**

Пациенты, перенесшие COVID-19, предъявляют достаточно большое количество жалоб, включающих усталость, повышенную утомляемость, трудности в работе и т.д., комплекс которых все чаще обозначают термином «постковидный синдром» (англ. – Post COVID-19 syndrome) [3] или «долгий COVID-19» (англ. – Long-COVID-19) [4]. Одна из особенностей постковидного синдрома – широкий спектр симптомов. В работе Н. Е. Davis и соавт. перечислено 205 симптомов, относящихся к 10 системам [5]. У одних людей постковидный синдром имеет рецидивирующий характер, часто называемый «коронавирусной американской горкой» [6], а у других наблюдается единственный симптом, но с нетипичным прогрессированием [4]. Так, в систематическом обзоре и метаанализе S. Lopez-Leon и соавт. [4] показано, что у 80% пациентов с подтверж-

денным диагнозом COVID-19 имеется как минимум один симптом, проявляющийся дольше двух недель от начала заболевания. Аналогичные результаты получены в результате международного онлайн-опроса группы пациентов, в который включены 3762 респондента из 56 стран [5]. Наиболее частыми проявлениями постковидного синдрома являются симптомы астении (утомляемость или слабость), а также когнитивные нарушения (КН) [4, 5].

**ПОСТВИРУСНАЯ АСТЕНИЯ**

С большой вероятностью у пациентов, перенесших COVID-19, развивается так называемая поствирусная астения, характеризующаяся многообразием клинических признаков, таких как КН, повышенная утомляемость и постоянная усталость, боли в мышцах и суставах, головные боли и прочее [7]. В упомянутом выше метаанализе [4] отмечено, что астения являлась самой частой жалобой у 58% пациентов. КН также достаточно широко распространены: 27% участников отметили сниженную концентрацию внимания, а 16% – нарушение памяти. В другом исследовании, в котором приняли участие 4182 пользователя мобильного приложения COVID Symptom Study App, выяснено, что астенические проявления встречались уже у 97,7% [8]. При этом симптомы длились 28 дней и более у 558 (13,3%) участников, а у 95 (2,3%) человек длительность постковидного синдрома составляла 12 недель и более. По результатам онлайн-опроса пациентов, перенесших COVID-19, усталость и недомогание после физической нагрузки

также являлись лидирующими жалобами (98,3 и 89,0% соответственно) [5]. Кроме того, 85,1% участников испытывали КН, описав их как «туман в голове» (brain fog). При более подробном анализе КН выявлено, что чаще всего у пациентов наблюдались снижение концентрации внимания (74,8%), трудности в интеллектуальной работе (64,9%), нарушения управляющих функций (57,6%), проблемы в принятии решений (54,1%) и замедленность мышления (49,1%).

В России наблюдается схожая картина распространения симптомов у пациентов, перенесших COVID-19. Так, у 47,1% из 2649 госпитализированных пациентов с лабораторно подтвержденным диагнозом COVID-19 наблюдался хотя бы один симптом через 6–8 месяцев после выписки из стационара [9]. Лидирующими симптомами у участников исследования также были астения (21,2%) и КН (9,1%).

---

### КТО В ГРУППЕ РИСКА?

Факторы риска развития астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19, изучены крайне мало. Так, в исследовании D. L. Sykes и соавт., в котором приняли участие 134 пациента, перенесших пневмонию при COVID-19, женщины предьявляли жалобы на астению и миалгии статистически чаще, чем мужчины ( $p < 0,001$ ), в то время как частота жалоб на нарушения памяти, снижение концентрации внимания и КН у пациентов разного пола не различалась [10]. С другой стороны, в онлайн-исследовании Life&Covid не выявлены статистически значимые различия по частоте жалоб на утомляемость между мужчинами и женщинами, а также при сравнении пациентов разных возрастных групп [11]. Подобные результаты получены в когортном исследовании O. Moreno-Pérez и соавт., которые не выявили ассоциаций между постковидным синдромом и возрастом, полом, наличием коморбидных заболеваний, длительностью COVID-19, воспалительными маркерами, фактом госпитализации в стационар или отделение реанимации и длительностью пребывания в стационаре у 277 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 (медиана периода наблюдения – 77 дней) [12].

---

### ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПОСТВИРУСНОЙ АСТЕНИИ

Время начала и длительность течения постковидного синдрома еще только предстоит изу-

чить. По имеющимся данным, вероятность возникновения астении и усталости после COVID-19 увеличивается в течение первых двух месяцев после болезни, а затем выходит на плато. Частота КН возрастает в течение первых трех месяцев после перенесенного заболевания, а затем несколько снижается в последующие месяцы [5]. Кроме того, астения после COVID-19 может сохраняться более полугода у 80% пациентов, а КН – у 58,4% [5]. Эпизодический и часто непредсказуемый характер течения постковидного синдрома описан пациентами как «ремиттирующий с обострениями» [5], при этом 86% людей, перенесших COVID-19, сообщают о рецидивах на протяжении более 7 месяцев. Наиболее частыми триггерами подобных рецидивов являются физическая активность, стресс и умственная деятельность.

---

### ПАТОГЕНЕЗ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

Предположено наличие по крайней мере трех путей проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему: ретроградная передача через обонятельную луковицу, инфильтрация иммунных клеток и проникновение через гематоэнцефалический барьер. В систематическом обзоре 26 исследований примерно у 30% пациентов с COVID-19 отмечалось поражение подкорковых структур и глубоких отделов белого вещества головного мозга [13]. Подобные изменения также вносят свой вклад в развитие сосудистых КН [14]. Вирус SARS-CoV-2 обладает тропностью к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), которые распространены в эндотелиальных клетках сосудов и головном мозге [15]. Инфицирование эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 может потенциально нарушать регуляцию сосудистого тонуса и приводить к развитию эндотелиальной дисфункции. Вполне вероятно, что активация эндотелиальных клеток в церебральных артериях и инфильтрация иммунными клетками также способствуют развитию постковидного синдрома. Недавнее исследование предоставило дополнительные доказательства нейроинвазивного потенциала SARS-CoV-2 [16]. Авторы продемонстрировали АПФ2-зависимое инфицирование нервных клеток головного мозга человека, а также метаболические изменения и гипоксическое повреждение в соседних неинфицированных клетках. В мозге мышей, экспериментально инфицированных SARS-CoV-2, выявлено ремоделирование сосудов в коре

головного мозга. Кроме того, авторы исследовали ткань мозга трех пациентов с COVID-19 и сообщили, что вирус SARS-CoV-2 обнаружен в стенках мелких кортикальных сосудов и корковых нейронах.

Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, коагулопатия, сепсис и снижение транспорта кислорода к тканям являются одними из основных элементов, характерных для пациентов с COVID-19 [17], которые также могут приводить к развитию астении и КН. Несмотря на гипоксемию, эластичность легких сохраняется [18], что указывает на возможное развитие митохондриальной дисфункции, которая также будет приводить к гипоксии клеток, снижению в них энергетического обмена и образованию активных форм кислорода [17]. Более того, в крови пациентов COVID-19 резко падает уровень гемоглобина и повышается уровень гема [18]. Свободный гем в крови снижает циркуляцию оксида азота, что приводит к развитию окислительного стресса и гипоксии всех органов и клеток организма [17].

#### АЛГОРИТМ ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Подход к ведению пациентов с астенией и КН после COVID-19 должен быть персонализированным, поскольку нужно учитывать коморбидные состояния.

Необходимы выявление и коррекция имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета и т.д.), увеличивающих риск развития и прогрессирования как КН, так и астении. Кроме того, крайне важно оценить наличие у пациента тревожных и депрессивных расстройств, поскольку они могут усиливать имеющиеся симптомы или проявляться в виде жалоб на КН и повышенную утомляемость.

На данный момент единственные клинические рекомендации, в которых обсуждается тактика ведения пациентов, перенесших COVID-19, – это рекомендации национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [19]. В них подчеркивается необходимость объяснения пациенту стратегий селф-менеджмента (см. таблицу).

Поскольку клинических рекомендаций по медикаментозной коррекции симптомов астении и КН после COVID-19 на настоящий момент не существует, для симптоматической коррек-

ции проявлений постковидного синдрома потенциально могут быть использованы различные нейропротекторные препараты. При выборе препарата крайне важно обращать внимание на его возможность оказывать влияние на патогенез постковидного синдрома. Необходимо оценить профиль безопасности лекарства, так как у лиц, наиболее подверженных риску инфицирования и тяжелого течения COVID-19, как правило, большое количество сопутствующих заболеваний.

Всем этим требованиям отвечает отечественный оригинальный препарат с мультимодальным механизмом действия – этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол®). Согласно официальной инструкции по применению препарата, Мексидол® обладает широким спектром фармакологических эффектов, в том числе оказывает влияние на описываемые выше основные звенья патогенеза КН и астении после перенесенной инфекции COVID-19. В экспериментальных исследованиях Мексидол® оказывал

### ПОДХОД К ВЕДЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С АСТЕНИЕЙ И КН ПОСЛЕ COVID-19 ДОЛЖЕН БЫТЬ ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫМ

выраженное противогипоксическое действие [17]. Следует также выделить мембранопротекторный механизм действия препарата и его способность уменьшать выраженность эндотелиальной дисфункции, улучшать церебральный метаболизм на фоне ишемии, повышать интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ в митохондриях, а также уменьшать выраженность окислительного стресса [21]. За счет наличия антиоксидантного, антигипоксантного и мембранопротекторного эффектов назначение Мексидола представляется особенно актуальным для пациентов, которые перенесли COVID-19.

Эффективность и безопасность Мексидола в разных возрастных группах при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях подтверждена в ряде проспективных исследований [22–24] и в рандомизированном

двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании ЭПИКА [25].

Кроме того, Мексидол® показал свою эффективность в лечении поствирусной астении и КН у пациентов с острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ). Так, в группе пациентов, перенесших ОРВИ и страдающих хронической ишемией мозга, при добавлении Мексидола к базисной терапии отмечалось уменьшение проявлений астении, вегетативной дисфункции и когнитивного дефицита по сравнению с группой пациентов, которым Мексидол® не назначали [26]. При этом особо заметные улучшения выявлены при оценке концентрации внимания и памяти, на проблемы с которыми чаще всего жалуются пациенты, перенесшие COVID-19. Кроме того, на фоне приема препарата Мексидол® отмечалось статистически значимое уменьшение тяжести и выраженности астении и общей утомляемости, в то время как в группе контроля подобных улучшений не было.

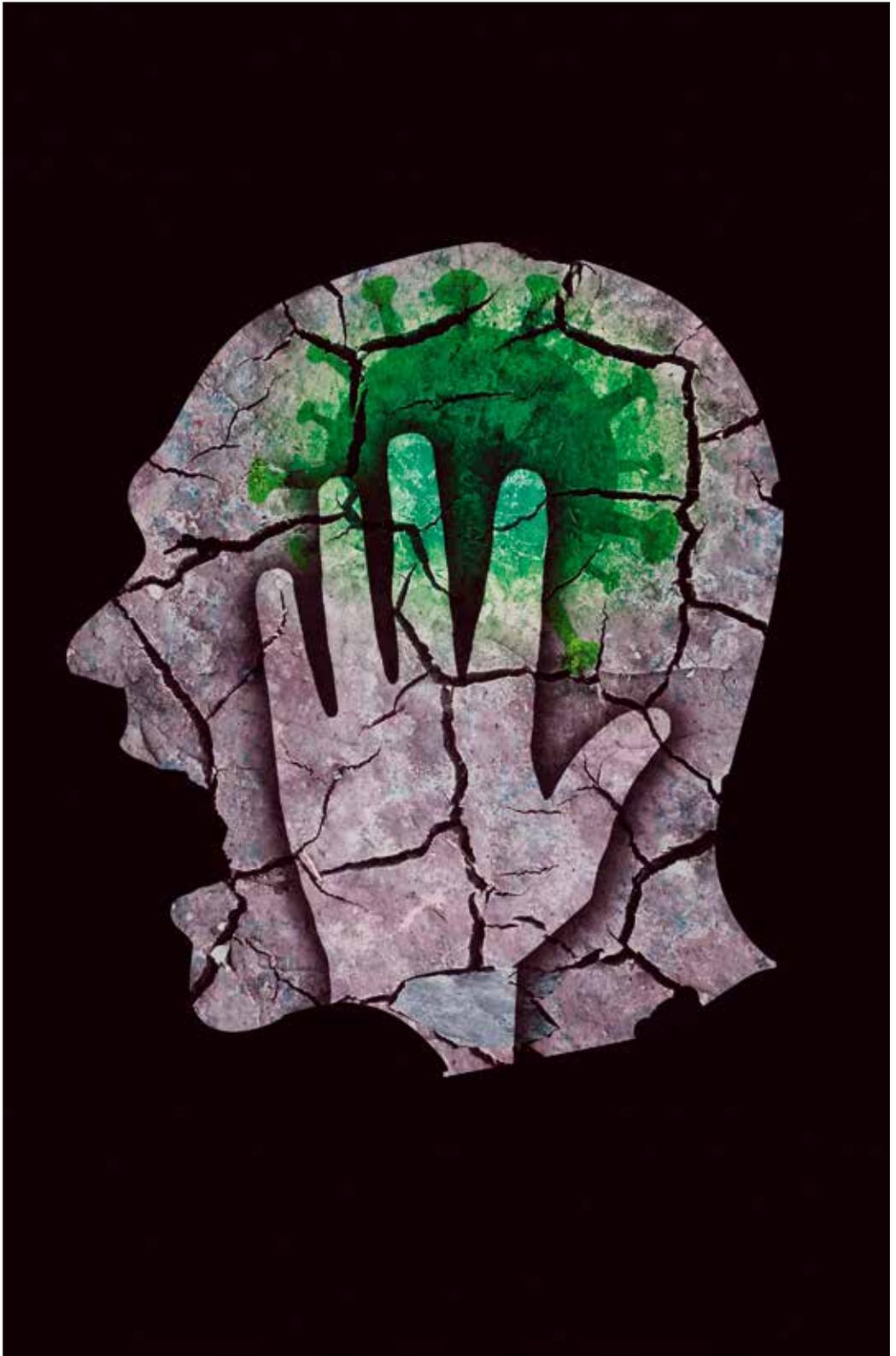
**МЕКСИДОЛ® ПОКАЗАЛ  
СВОЮ ЭФФЕКТИВНОСТЬ  
В ЛЕЧЕНИИ ПОСТВИРУСНОЙ  
АСТЕНИИ И КОГНИТИВНЫХ  
НАРУШЕНИЙ**

Описан клинический случай уменьшения выраженности проявлений постковидного синдрома на фоне применения Мексидола у пациента 65 лет [27]. Данному пациенту установлен клинический диагноз «Новая коронавирусная инфекция, подтвержденная», которая осложнилась внелобной двусторонней полисегментарной пневмонией. Кроме того, пациент имел несколько сопутствующих заболеваний: гипертоническую болезнь II стадии I степени, риск 3 (высокий), гиперлипидемию и хроническую ишемию головного мозга. На 3-й день лечения в стационаре у пациента уменьшилось проявление респираторных симптомов, но сохранялась выраженная поствирусная астения и появилась бессонница. После назначения пациенту инъекций Мексидола (по 10 мл в течение 14 дней) уже на 7-й день уменьшилась выраженность интоксикации, однако общая слабость после завершения парентерального введения пре-

парата все еще сохранялась. Принято решение продолжить терапию Мексидолом перорально в дозе 250 мг 3 раза в сутки. На фоне приема Мексидола через 4 недели пациент отметил улучшение состояния и настроения, повышение физической активности и умственной работоспособности, уменьшение выраженности астении. Пациенту рекомендован дальнейший прием препарата еще в течение 4 недель.

Наконец, опубликованы результаты исследования по типу случай-контроль [28], в котором изучалось влияние Мексидола на выраженность КН и астении у 304 пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших COVID-19, без инсульта и деменции в анамнезе. Пациенты в группе лечения получали базисную терапию и Мексидол® (500 мг в/в капельно в течение 14 дней, затем пациенты переходили на таблетированную форму препарата – Мексидол® ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 месяцев). Препарат назначали на 3–14-е сутки от момента появления первых симптомов COVID-19. Участники контрольной группы получали только базисную терапию. Авторы выявили, что уже на 30-й день применения препарата у пациентов в группе лечения Мексидолом статистически значимо ( $p < 0,001$ ) уменьшилась выраженность астении, которая оценивалась по шкале MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory), в то время как в контрольной группе средний балл оставался еще высоким. На 75-й день терапии Мексидолом средний балл по шкале MFI-20 уменьшился до нормальных значений (отсутствие астении), а в контрольной группе значения по данной шкале все еще соответствовали высокому уровню выраженности астении. Мексидол® также был эффективен и в коррекции КН на фоне COVID-19. К концу периода наблюдения у пациентов, которым проводили терапию Мексидолом, отмечался более выраженный природо среднего балла по Монреальской шкале оценки когнитивного статуса по сравнению с группой контроля ( $p < 0,01$ ). Наконец, у пациентов, получавших Мексидол®, отмечалось более выраженное улучшение физических, психосоциальных и бытовых компонентов качества жизни в конце периода наблюдения ( $p < 0,01$ ), а также уменьшалась распространенность субъективных симптомов.

Таким образом, отечественный препарат Мексидол® за счет своего мультимодального механизма действия может быть рекомендован полиморбидным пациентам, перенесшим COVID-19. В соответствии с официальной ин-



струкцией по применению Мексидол® показан пациентам с достаточно широким спектром симптомов, в том числе с астенией и КН, что позволяет применять его у лиц с постковидным синдромом. Учитывая результаты клинических исследований и опыт применения Мексидола после перенесенной инфекции COVID-19,

наиболее целесообразно назначать препарат в инъекционной форме в течение 14 дней (по 250–500 мг/сутки в/в или в/м) с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® ФОРТЕ 250 мг 3 раза в сутки в течение 2 месяцев для достижения максимального терапевтического эффекта.

Стратегии self-менеджмента у пациентов с постковидным синдромом [19, 20]

Симптом	Тактика
Астения	<p><b>Признайте, что усталость реальна, и будьте добры к себе</b> Объясните своей семье, друзьям и коллегам на работе, какое влияние на вас оказывает усталость. Пока человек не испытал это сам, ему сложно понять, насколько усталость может быть изнурительной.</p> <p><b>Хорошо высыпайтесь</b> Утомляемость значительно усиливается, если нарушается режим сна. Постарайтесь улучшить свой режим сна.</p> <p><b>Попробуйте техники релаксации</b> Они могут помочь при усталости, так как способствуют хорошему сну и помогают снизить стресс. Попробуйте осознанную медитацию, ароматерапию, йогу или что-то другое, что помогает вам расслабиться, например, принять ванну или почитать книгу.</p> <p><b>Планируйте, расставляйте приоритеты и делегируйте полномочия</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Планируйте каждый день заранее, чтобы вы могли делать то, что необходимо, и подумайте, что можно делегировать другим людям. Продумайте расписание дня таким образом, чтобы нагрузка распределялась равномерно и не было суперактивных дней, после которых вы чувствуете себя истощенными. В этом может помочь дневник активности.</li> <li>• Расставляйте приоритеты: важные задачи выполняйте, когда у вас больше всего энергии. Подумайте, какие задачи вы можете делегировать.</li> <li>• Подумайте, как вы можете сэкономить свою энергию. Например, заменить поездку в магазин покупками в Интернете. Наконец, убедитесь, что вы занимаетесь теми делами, которые приносят удовольствие.</li> </ul> <p><b>Ведение дневника активности</b> В течение одной или двух недель записывайте, что вы делали в течение дня и как чувствовали себя после каждого занятия.</p> <p><b>Продолжайте быть физически активным</b></p> <p><b>Соблюдайте сбалансированную диету</b></p>
Снижение концентрации внимания	<p>Если вы пытаетесь сделать что-то трудное, например, заполнить сложную форму, найдите время и место, где царит тишина, и попросите окружающих не беспокоить вас. Возможно, вам также поможет прослушивание спокойной инструментальной музыки. Ознакомьтесь с музыкальными потоковыми платформами, чтобы найти плейлисты для «сосредоточения» или «концентрации» и посмотрите, что работает лучше для вас. Убедитесь, что вы планируете регулярные перерывы, добавляете интересные задачи к тем, которые немного скучнее, и вознаграждаете себя за выполнение менее интересных задач.</p>
Нарушение памяти	<p><b>Не забыть что-то сделать</b> Используйте приложение-календарь в своем телефоне или заведите обычный ежедневник, куда записывайте все дела, которые необходимо сделать в течение дня. Заполняйте его утром и вечером, чтобы ничего не забыть.</p> <p><b>Запомнить то, что уже сделали</b> Фиксируйте все, что выполнили. Используйте для этого диктофон, камеру телефона или все тот же старый добрый блокнот.</p>