



Автор:

Татьяна Максимовна Остроумова, к.м.н., ассистент кафедры нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет)

ЧАСТЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ LONG-COVID И ПУТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Значительное число пациентов сообщает о сохраняющихся симптомах после перенесенной COVID-19, которые приводят к нарушению повседневной деятельности и ухудшают качество их жизни [1]. Одной из первых термин «долгий COVID» (long-COVID) использовала пациентка Элиза Перего из Италии в качестве хештега в Твиттере в мае 2020 года, описывая свой собственный опыт остаточных симптомов после выздоровления [2]. В сентябре 2020 года группа из тридцати девяти врачей, каждый из которых страдал от долгосрочных последствий COVID-19, присоединилась к группе поддержки пациентов, имеющих «постоянные симптомы подозреваемой или подтвержденной COVID-19» [3], после чего этот термин начал активно появляться в СМИ и научных публикациях. В декабре 2020 года экспертами Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) была предложена классификация [4], включающая термины: острый (до 4 недель от начала симптомов), продолжающийся симптоматический ковид (4–12 недель) и постковидный синдром (>12 недель). Центр по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) для описания остаточных симптомов, длящихся более 4 недель, использует достаточно общий термин «состояния после COVID-19» [5]. Наконец, 6 октября 2021 года Всемирная организация здравоохранения опубликовала консенсус экспертов, в котором было разработано клиническое определение случая состояния после COVID-19 [6] (табл. 1). Российское научное медицинское общество терапевтов (РНМОТ) в своих методических рекомендациях [7] под

термином «лонг-ковид» предлагает считать клинические проявления заболевания, длящиеся более 4, но менее 12 недель с начала болезни, а под хроническим ковидом или постковидным синдромом – период, выходящий за рамки 12 недель с момента развития заболевания.

Во всех опубликованных определениях подчеркивается, что long-COVID характеризуется рецидивами и флуктуациями симптомов, которые могут затрагивать различные органы и системы (табл. 2).

ЧАСТЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ LONG-COVID

Неврологические симптомы, в частности астения и когнитивные нарушения (КН), являются самыми частыми проявлениями long-COVID [6]. По данным крупного метаанализа [1], в котором анализировалось более 50 остаточных симптомов у 47 910 человек, перенесших COVID-19, астения встречалась у 58% респондентов, нарушения концентрации внимания – у 27%, а нарушения памяти – у 16%. В недавно опубликованном метаанализе [8] (63 исследования, 257 348 участников) авторы попытались определить распространенность симптомов long-COVID в зависимости от времени, прошедшего от начала заболевания. Через 3–6 месяцев пациенты чаще всего жаловались на повышенную утомляемость (32%), нарушения сна (25%) и трудности с концентрацией внимания (24%). Через 6–9 месяцев наблюдалась схожая картина распространенности данных жалоб: астения выявлялась у 36%, нарушения сна – у 29%, а КН – у 22%. Схожая картина наблюдается и у пациентов в нашей стране: через 6–8 месяцев после выписки примерно у половины па-



Таблица 1. Термины и определения, используемые для классификации остаточных симптомов после перенесенной COVID-19 [4-7]

NICE	CDC	ВОЗ
<p>Постковидный синдром – симптомы, развивающиеся во время или после COVID-19, длящиеся больше 12 недель, которые нельзя объяснить альтернативным диагнозом</p> <p>«Долгий COVID» – включает как продолжающуюся симптоматическую COVID-19 (от 4 до 12 недель), так и постковидный синдром (12 недель и более)</p>	<p>Состояния после COVID-19 – общий термин для широкого спектра последствий для здоровья, которые проявляются через 4 или более недель после заражения SARS-CoV-2</p>	<p>Состояние после COVID-19 – развивается у людей с вероятной или подтвержденной инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта COVID-19, и характеризуется наличием симптомов, на протяжении не менее 2 месяцев, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом</p>

Примечание. NICE – National Institute for Health and Care Excellence, CDC – Centers for Disease Control and Prevention, ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения.

циентов, перенесших COVID-19, наблюдались стойкие симптомы, а самым частым проявлением long-COVID были астения (21,2%) и КН (9,1%).

КТО В ГРУППЕ РИСКА?

Данные о факторах риска неврологических последствий long-COVID достаточно противоречивы. Так, в некоторых публикациях астения и КН чаще встречались у женщин [9–11], в то время как в других исследованиях подобных ассоциаций выявлено не было [12–13]. По результатам мультицентрового когортного исследования (1969 участников, средний возраст – 61 год), опубликованного в 2022 году [14], у женщин в среднем выявлялось больше симптомов long-COVID, по сравнению с мужчинами (2,25 и 1,5 симптома соответственно). Кроме того, женский пол был ассоциирован с наличием 3 и более симптомов long-COVID (отношение шансов (ОШ) 2,54; 95% доверительный интервал (ДИ): 1,671–3,865, $p < 0,001$) после коррективки по жалобам в остром периоде COVID-19 и сопутствующим заболеваниям. У женщин также отмечался более высокий уровень депрессии и более плохое качество сна, по сравнению с мужчинами, что позволило авторам сделать предположение о потенциальном влиянии более высокого уровня психологического стресса у женщин на риск развития long-COVID. Однако патофизиологические факторы, лежащие в основе увеличения риска long-COVID у женщин, нуждаются в дальнейшем изучении.

Изначально более тяжелое течение COVID-19, потребовавшее госпитализации пациента в от-

деление реанимации и искусственной вентиляции легких, также является одним из факторов риска неврологических симптомов при long-COVID [11]. Можно предположить, что тяжелое течение COVID-19 связано с более выраженным иммунным ответом и цитокиновым штормом, соответственно, с большим повреждением внутренних органов (включая головной мозг) [15]. Кроме того, тяжелая форма COVID-19 обычно лечится более агрессивно и чаще связана с ятрогенными осложнениями (например, последствия интубации, реанимационных мероприятий).

Еще одним фактором риска развития long-COVID является возраст пациентов [16, 17]. По данным корейского исследования [17], астения и КН чаще встречались у пациентов в возрасте 50 лет и старше.

ПРЕДПОЛАГАЕМЫЕ МЕХАНИЗМЫ РАЗВИТИЯ АСТЕНИИ И КН ПРИ LONG-COVID

Хотя точные механизмы, ответственные за долгосрочные осложнения COVID-19, остаются неизвестными, существует ряд патофизиологических механизмов, которыми можно объяснить развитие симптомов long-COVID. Уже хорошо известно, что вирус SARS-CoV-2 способен связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2 (АПФ2), что позволяет вирусу проникать в клетки-мишени за счет активации трансмембранной сериновой протеазой 2 поверхностного шиповидного вирусного S-белка [18]. Рецепторы к АПФ2 распространены во многих органах и тканях (например, в эн-

Таблица 2. Наиболее частые клинические проявления long-COVID [7]

Характеристика	Проявления
Дыхательная система	Одышка, боль в грудной клетке, кашель
Сердечно-сосудистая система	Учащенное сердцебиение, боль и дискомфорт в грудной клетке (стеснение в груди), ортостатическая гипотензия
Эндокринная система	Нарушения углеводного обмена
Пищеварительная система	Дискомфорт в животе, диарея, запор, рвота, тошнота, желтуха, повышение печеночных трансаминаз
Выделительная система	Ускоренное прогрессирование хронической болезни почек, нефритический или нефротический синдромы
Ревматологические аспекты	Миалгии, артралгии
Неврологические аспекты	Болевые синдромы, нарушения обоняния и вкуса, астения, когнитивные нарушения, нарушения сна, вегетативные нарушения
Психиатрические аспекты	Тревожные расстройства, обсессивно-компульсивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство

дотелиальных клетках сосудов, головном мозге, эпителиальных клетках желудочно-кишечного тракта, β -клетках поджелудочной железы, подоцитах почек, бокаловидных клетках слизистой полости носа, пневмоцитах II типа и др.) [19, 20]. Возможный механизм проявления неврологических симптомов все чаще объясняется нарушением функции гематоэнцефалического барьера, вызванным воспалением, что приводит к проникновению цитокинов в центральную нервную систему [20]. Нейровоспаление в результате активации микроглии и окислительного стресса может способствовать развитию делирия и серьезному когнитивному и функциональному снижению в долгосрочной перспективе.

Коагулопатия и эндотелиальная дисфункция при COVID-19 могут вызвать нарушение микроциркуляции и развитие немых лакунарных инфарктов за счет формирования микроэмболов [20], которые тесно связаны с развитием КН у пациентов, страдающих заболеваниями сердечно-сосудистой системы [21]. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание, коагулопатия и эндотелиальная дисфункция также могут потенциально ухудшать течение уже имеющейся у пациента цереброваскулярной патологии, что, соответственно, приведет к развитию КН или ухудшению имеющегося дефицита [7].

Кроме того, обсуждается развитие митохондриальной дисфункции как одного из возможных механизмов long-COVID. Попав внутрь клетки, SARS-CoV-2 вызывает массивную воспалительную реакцию, вследствие чего цитокины, такие как фактор некроза опухоли- α ,

интерферон- γ и интерлейкин-10, попадают в инфицированные клетки и вызывают увеличение образования активных форм кислорода (АФК) в митохондриях, что приводит к гипоксии клеток и снижению в них энергетического обмена. За счет этого митохондрии «забирают» часть энергии, направленной на выработку молекул аденозинтрифосфата (АТФ), чтобы способствовать производству АФК, что может в конечном итоге привести к повышенной проницаемости их мембран и апоптозу [22].

ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ

Самой частой когнитивной жалобой у пациентов с long-COVID является жалоба на «мозговой туман» (англ. brain fog) – общий термин, используемый для описания ощущения замедленности умственной деятельности, нечеткости мышления, рассеянности, ощущения «ватности» в голове [11]. По данным онлайн-опроса 3762 человек, перенесших COVID-19 [23], 85,1% респондентов сообщили о том, что испытывают «мозговой туман» и когнитивную дисфункцию, включая снижение концентрации внимания, нарушения управляющих функций, трудности с решением ежедневных проблем и принятием решений. Кроме того, 64,8% участников имели жалобы на нарушение рабочей памяти, а 36,1% – на проблемы с долгосрочной памятью. У 31,2% проявления «мозгового тумана» / когнитивной дисфункции произошли в первую неделю после появления симптомов COVID-19. Частота КН увеличилась в течение первых трех



месяцев, достигнув пика у 66,7% участников, а в последующие месяцы немного уменьшилась. В течение седьмого месяца, после перенесенной COVID-19, 55,5% респондентов имели КН. Вероятность появления симптомов нарушения памяти увеличилась в первые несколько месяцев от начала заболевания, и они сохранялись в течение 4 месяцев у 55,9% участников, а в течение семи месяцев – у 50,5%. При этом у 87% участников, которые имели когнитивные жалобы, результаты магнитно-резонансной томографии головного мозга не выявили каких-либо отклонений от нормы.

Некоторые авторы включают в описание «мозгового тумана» и жалобы на повышенную утомляемость, постоянную усталость и снижение толерантности к физическим, когнитив-

НАРУШЕНИЯ ПАМЯТИ НАБЛЮДАЮТСЯ В ПЕРВЫЕ НЕСКОЛЬКО МЕСЯЦЕВ ОТ НАЧАЛА ЗАБОЛЕВАНИЯ

ным и психическим нагрузкам [11]. Подобный симптомокомплекс очень схож с поствирусной астенией, при которой развивается болезненное состояние, проявляющееся повышенной утомляемостью и истощаемостью, постоянной усталостью, неустойчивостью настроения, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению и др. [7, 24]. В структуре астенического синдрома дольше всего могут сохраняться жалобы на повышенную утомляемость и быструю истощаемость после нагрузок, которые могут наблюдаться до 4–6 недель [7, 23].

Среди нарушений сна пациенты чаще всего предъявляют жалобы на инсомнию (до 60%) [1, 7, 23], которая достаточно часто связана с развитием у пациентов тревожного расстройства [7].

ТАКТИКА ВЕДЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ

Подход к ведению пациентов с неврологическими жалобами после перенесенной COVID-19 должен быть персонализированным, поскольку патогенез развития long-COVID мультифакторен, а жалобы пациентов могут быть проявлением имеющихся у них коморбидных заболеваний.

Необходимо выявление и коррекция имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета и т.д.), поскольку они увеличивают риск развития и прогрессирования как КН, так и астении. Кроме того, крайне важно оценить наличие и скорректировать тревожные и депрессивные расстройства, поскольку они могут усиливать имеющиеся симптомы или проявляться в виде жалоб на КН и повышенную утомляемость. При наличии когнитивных жалоб необходимо в первую очередь исключить у пациента нейродегенеративные заболевания, например, болезнь Альцгеймера.

Среди немедикаментозных методов коррекции КН и астенических проявлений long-COVID пациентам можно рекомендовать оптимальный режим труда и отдыха, адекватные физические нагрузки с постепенно увеличивающейся интенсивностью, достаточно длительный отдых и смену обстановки (отпуск, санаторно-курортное лечение, туристическая поездка), соблюдение правил гигиены сна и др. [7, 25, 26].

Для симптоматической коррекции неврологических проявлений long-COVID потенциально могут быть использованы препараты, оказывающие влияние на основные звенья его патогенеза. Учитывая, что при COVID-19 могут развиваться гипоксия, повышенная активность нейронов, нарушение проницаемости мембран митохондрий, приводящие к возникновению дополнительной потребности в энергетических субстратах и усугубляющие уже имеющийся энергодифицит [27], необходимо использовать препараты с мультимодальным механизмом действия. Российский оригинальный препарат «Мексидол®» (этилметилгидроксипиридина сукцинат) наиболее полно отвечает всем этим требованиям, поскольку к основным его механизмам действия относятся антиоксидантный и мембранопротекторный эффекты, антигипоксикантное действие, способность уменьшать глутаматную эксайтотоксичность, улучшать церебральный метаболизм на фоне ишемии, повышать интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ в митохондриях, а также уменьшать выраженность оксидативного стресса, восстанавливать нейромедиаторный баланс, повышать энергетический статус клетки [28]. Недавно были опубликованы методические рекомендации РНМОТ «Особенности течения long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [7], в которых подчеркивается, что за счет наличия анти-

оксидантного, антигипоксанта и мембрано-протекторного эффекта назначение Мексидола представляется актуальным для пациентов с неврологическими симптомами long-COVID.

Поскольку симптомы long-COVID могут развиться у пациентов любого возраста [23], крайне важно при выборе препарата обращать внимание на его эффективность, безопасность и отсутствие нежелательных межлекарственных взаимодействий. Эффективность и безопасность Мексидола в разных возрастных группах при острых и хронических цереброваскулярных заболеваниях была подтверждена в ряде проспективных исследований [29–31] и в рандомизированном двойном слепом мультицентровом плацебо-контролируемом исследовании ЭПИКА [32], в которые, в том числе, включались пациенты, имеющие сопутствующую соматическую патологию.

В 2021 году были опубликованы результаты международного рандомизированного двойного слепого мультицентрового плацебо-контролируемого исследования МЕМО [33], подтверждающего эффективность и безопасность последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга (ХИМ) и умеренными КН по DSM-5 препаратами Мексидол® и Мексидол® ФОРТЕ 250 (инъекции внутривенно капельно по 500 мг/день в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму Мексидола ФОРТЕ 250 по 1 таблетке 250 мг 3 раза в день в течение 2 месяцев). В конце периода наблюдения в группе Мексидола отмечалось статистически значимое увеличение среднего балла по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (MoCA): +4,22 балла с суммарным баллом 26,22 – НОРМА (+ 2,17 балла в группе плацебо с суммарным баллом 24,17 – когнитивные нарушения) и +8 баллов по тесту замены цифровых символов, в то время как в группе плацебо динамика среднего балла была ниже (+5 баллов). Результаты исследования МЕМО свидетельствуют о высокой эффективности Мексидола в коррекции КН у пациентов с ХИМ.

При этом за счет своего мультимодального механизма действия Мексидол позволяет корректировать не только КН в рамках long-COVID, но также уменьшать выраженность симптомов астении, повышенной утомляемости и эмоциональных расстройств. В вышецитируемом исследовании МЕМО [33] вторичные конечные точки оценки эффективности включали оценку выраженности астении (шкала MFI-20), тревожных нарушений (шкала тревоги Бека), вегетативного статуса

(шкала вегетативного статуса Вейна), качества жизни (SF-36). К концу периода наблюдения у пациентов, получающих Мексидол, по сравнению с плацебо, выявлялась статистически значимо меньшая выраженность астении ($-8,33 \pm 12,68$ и $-4,80 \pm 11,42$ балла соответственно, $p=0,010$) и тревоги ($-3,00 [-8,00; -1,00]$ и $-1,00 [-4,00; 1,00]$ соответственно, $p<0,01$), что привело к улучшению психологического компонента здоровья, отслеживавшегося по опроснику SF-36 (+5,00 [0,00; 12,00] и 1,00 [-2,00; 9,00] балл соответственно, $p=0,001$). Данные результаты доказывают эффективность Мексидола и в коррекции симптомов астении, которые, как обсуждалось ранее, являются наиболее частыми неврологическими проявлениями long-COVID.

Мексидол® является одним из немногих препаратов на отечественном рынке, эффективность которого оценивалась именно у пациентов, перенесших COVID-19. В исследовании по типу «случай – контроль» [27] изучалось влияние Мексидола на выраженность КН и астении у 304 пациентов с ХИМ, перенесших COVID-19. На фоне добавления к базисной терапии Мексидола (500 мг внутривенно капельно в течение 14 дней с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® ФОРТЕ 250 – по 1 таблетке 3 раза в день в течение 2 месяцев) отмечалось статистически значимое улучшение и нормализация когнитивных функций (по шкале MoCA, $p<0,01$), уменьшение выраженности астенических проявлений (по шкале MFI-20, $p<0,05$) и нормализация сна (по опроснику Шпигеля, $p<0,01$).

Таким образом, учитывая имеющиеся данные рандомизированного плацебо-контролируемого исследования МЕМО [33] и опыт использования Мексидола у пациентов, имевших остаточные симптомы после перенесенной COVID-19 [27], Мексидол® оказывает положительное влияние на наиболее часто встречающиеся неврологические симптомы long-COVID: улучшает состояние когнитивных функций, уменьшает выраженность проявлений астенического синдрома, тревоги и нарушений сна.

Наиболее целесообразным будет назначение длительной последовательной схемы приема препарата: Мексидол® в инъекционной форме в течение 14 дней (по 500 мг/сут) с последующим переходом на таблетированную форму Мексидол® ФОРТЕ 250 мг (по 1 таблетке 3 раза в сутки) в течение 2–3 месяцев для достижения максимального терапевтического эффекта.

Список литературы см. в конце журнала