

Неврологические проявления постковидного синдрома

© П.Р. КАМЧАТНОВ¹, Р.А. ЧЕРЕМИН², Л.А. СКИПЕТРОВА², А.В. ЧУГУНОВ¹

¹ФБГОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия;

²ГБУЗ «Центр патологии речи и нейрореабилитации Департамента здравоохранения Москвы», Москва, Россия

Резюме

Проблема постковидного синдрома (ПКС) привлекает большой интерес вследствие широкой распространенности и разнообразия клинических проявлений. Рассматриваются основные неврологические проявления ПКС. Приведены сведения о предполагаемых механизмах формирования ПКС. Обсуждается возможность применения препарата Мексидол для лечения больных с ПКС.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, когнитивные нарушения, хроническая ишемия головного мозга, Мексидол, лечение.

Информация об авторах:

Камчатнов П.Р. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Черемин Р.А. — <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>

Скипетрова Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6019-4981>

Чугунов А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>

Автор, ответственный за переписку: Камчатнов П.Р. — e-mail: pavkam7@gmail.com

Как цитировать:

Камчатнов П.Р., Черемин Р.А., Скипетрова Л.А., Чугунов А.В. Неврологические проявления постковидного синдрома. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(3):7–15. <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220317>

Neurological manifestations of postcovid syndrome

© P.R. KAMCHATNOV¹, R.A. CHEREMIN², L.A. SKIPETROVA², A.V. CHUGUNOV¹

¹N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia;

²Center of Speech Pathology and Neurorehabilitation, Moscow, Russia

Abstract

The problem of postcovid syndrome (PCS) attracts great interest due to the wide prevalence and variety of clinical manifestations. The main neurological manifestations of PCS are considered. The information about the proposed mechanisms of the formation of PCS is given. The possibility of using the drug Mexidol for the treatment of patients with PCS is discussed.

Keywords: COVID-19, postcovid syndrome, cognitive impairment, chronic cerebral ischemia, Mexidol, treatment.

Information about the authors:

Kamchatnov P.R. — <https://orcid.org/0000-0001-6747-3476>

Cheremin R.A. — <https://orcid.org/0000-0001-6018-6327>

Skipetrova L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6019-4981>

Chugunov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7700-884X>

Corresponding author: Kamchatnov P.R. — e-mail: pavkam7@gmail.com

To cite this article:

Kamchatnov PR, Cheremin RA, Skipetrova LA, Chugunov AV. Neurological manifestations of postcovid syndrome. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(3):7–15. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20221220317>

Исключительно широкое распространение в популяции COVID-19, часто наблюдающиеся стойкие жалобы и объективное нарушение здоровья у пациентов, перенесших острое заболевание, явились основанием для изуче-

ния состояния после перенесенной коронавирусной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2. Вначале термин «постковидный синдром» (ПКС) был предложен для описания симптомокомплекса, который развивается во время

или вскоре после перенесенного COVID-19, продолжается более 12 нед и не может быть объяснен другими, альтернативными диагнозами [1]. Данный термин включал в себя как проявления симптомного продолжающегося COVID-19, так и собственно пост-COVID-19 синдрома. В последующем для разграничения длительно протекающего COVID-19 и ПКБ был предложен термин PASC (*англ.*: post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19 — пост-острые последствия COVID-19) [2]. В 2021 г. ВОЗ предложила для характеристики данного состояния следующее определение: «Состояние после COVID-19 развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес от момента дебюта COVID-19 и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес, а также невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. К числу распространенных симптомов относятся утомляемость, одышка, когнитивная дисфункция, а также ряд других, которые, как правило, влекут последствия для выполнения повседневной деятельности. Может отмечаться появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19 либо персистенция симптомов с момента первоначально перенесенной болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени» [3].

Распространенность и клинические проявления ПКБ

Клинические проявления ПКБ исключительно разнообразны, в процесс вовлечены различные системы организма, при этом особое значение имеют неврологические и нейропсихические проявления, включая когнитивные нарушения, вегетативные расстройства, астенические и тревожные нарушения, связанные со значительным снижением качества жизни больных, нередко с замедлением процесса выздоровления и ограничениями в трудовой деятельности [4, 5]. Считается, что те или иные проявления ПКБ наблюдаются у подавляющего числа пациентов, перенесших COVID-19. Так, примерно у $1/3$ пациентов наблюдаются повышенная утомляемость и постоянное чувство усталости, а более чем у $1/5$ — когнитивные нарушения через 12 нед или более после острой стадии заболевания [6]. Такого рода нарушения наблюдаются у пациентов с различным типом течения и тяжестью COVID-19. В отличие от других неврологических расстройств, которые с течением времени могут регрессировать самостоятельно (например, anosmia, дисгевзия) [7], усталость (утомляемость) и когнитивные нарушения способны персистировать на протяжении длительного времени и в последующем не только не исчезать, но и нарастать у части пациентов на протяжении, по крайней мере, 6 мес [8].

В целом сочетание повышенной утомляемости и когнитивных нарушений при ПКБ имеет целый ряд сходных клинических проявлений с синдромом постинфекционной усталости (постинфекционная астения), а также миалгическим энцефалитом/синдромом хронической усталости, которые нередко связаны с перенесенным инфекционным заболеванием [8, 9]. Сопоставимые показатели персистирующей усталости и повышенной утомляемости, существенное снижение показателей качества жизни были зарегистрированы у пациентов после перенесенных инфекционных заболеваний, вызванных различными коронавирусами, включая тяжелый острый респираторный и ближневосточный респираторный синдромы [10, 11]. Кроме того, выска-

зывается предположение о том, что некоторые клинические проявления летаргического энцефалита (энцефалит фон Экономо), вспышка которого была зарегистрирована в 20-х годах прошлого столетия (утомляемость, когнитивные нарушения, головная боль) и, предположительно, могла иметь связь с эпидемией испанки 1918 г., имеют сходство с проявлениями ПКБ [12].

Неоднократно проводилось изучение связи тяжести течения острого периода COVID-19 с характером и выраженностью ПКБ. Результаты крупнейшего на сегодняшний день когортного исследования выживших после госпитализации по поводу COVID-19 (Ухань, Китай) свидетельствуют о том, что через 6 мес те или иные проявления ПКБ или их сочетание наблюдались более чем у 80% пациентов, при том, что была установлена зависимость их выраженности от тяжести течения COVID-19, в частности определяемой на основании потребности в респираторной поддержке [13].

Зависимость темпов и полноты регресса симптоматики на протяжении 6 мес от начала заболевания и исходной тяжести течения COVID-19 была продемонстрирована в результате ряда проведенных в различных регионах мира исследований. Считается, что полное выздоровление имеет место у 20—30% госпитализированных больных [13, 14], тогда как число выздоровевших пациентов, получавших лечение в амбулаторных условиях (состояние не требовало пребывания в стационаре), через 3 мес достигает 70—90% [15]. Выраженность стойкой симптоматики, наблюдающейся на протяжении не менее 6 мес после госпитализации от COVID-19, оказалась существенно выше у пожилых пациентов, госпитализированных с внебольничной пневмонией, при необходимости пребывания в стационаре более 3 нед [16].

Вполне ожидаемо, что характер течения острого COVID-19 ассоциирован с последующим риском развития ПКБ, так, установлено, что в случае, если у пациента на протяжении 1-й нед заболевания наблюдаются не менее 5 симптомов-предикторов (оценивались на основании оригинального приложения COVID Symptom Study для удаленного анкетирования), отношение шансов развития ПКБ составляет 3,53 (2,76—4,50). Изучение значимости данного предиктора, разработанного в выборке из 2149 пациентов, полностью подтвердило эффективность его применения в ходе последующей апробации в группе из 2472 респондентов с положительным тестом на SARS-CoV-2 [15].

Как показали результаты многоцентрового проспективного долгосрочного исследования, проведенного в Великобритании (PHOSP-COVID, $n=1077$), вероятность замедленного процесса выздоровления на протяжении 6 мес после выписки из стационара у пациентов, перенесших COVID-19, и развитие ПКБ связаны с рядом факторов риска, включая женский пол, возраст, не менее двух сопутствующих заболеваний, более тяжелое течение острого периода заболевания [17]. Авторы отметили, что у большинства пациентов на протяжении всего периода наблюдения имелись те или иные проявления заболевания, свидетельствующие об отсутствии полного выздоровления, у 20% — развилась инвалидизация, а 19% из $2/3$ работавших до развития COVID-19 пациентов после выздоровления были вынуждены сменить трудовую деятельность (включая переход на облегченную работу). Вместе с тем после окончания острой фазы COVID-19 дальнейшее течение заболевания и динамика отдельных его клинических проявле-

ний могут различаться, так, если изменения физического и психического компонентов здоровья были тесно связаны между собой, то нарушения когнитивного статуса оказались в значительной степени независимыми от других проявлений ПКС. Полученные результаты позволяют предполагать гетерогенность механизмов развития различных проявлений ПКС, что, вероятно, способно обеспечить стратификацию пациентов при проведении лечебно-профилактических мероприятий.

Несомненный интерес вызывает и тот факт, что различные по выраженности синдромы поражения органов и систем организма вирусом SARS-CoV-2 в разной степени связаны с риском последующего развития ПКС, в частности с формированием неврологических, психических и когнитивных нарушений. Степень острого поражения легких во многом определяет уровень респираторной поддержки во время острого периода заболевания; поэтому неудивительно, что показатели легочных функций и физического статуса больных через 6 мес связаны с тяжестью острого заболевания [17]. Однако такая зависимость отсутствует для маркеров сердечной или почечной недостаточности (как клинических, так и лабораторных). Это наблюдение может свидетельствовать о том, что, несмотря на наличие связи риска развития ПКС и пребывания в отделении интенсивной терапии, в его формировании участвуют и другие механизмы, определяющие не только риск развития ПКС, но и характер течения заболевания в последующем [18].

Существуют и другие примеры несоответствия характера течения острого периода заболевания и его отдаленных исходов. Так, несмотря на более высокую заболеваемость и смертность, тяжелое течение COVID-19 и повышенный риск кардиологических и респираторных осложнений после выписки из стационара у этнических меньшинств [19, 20], отсутствуют сведения о повышенном риске развития у них ПКС. Установление таких механизмов позволит объяснить причины развития ПКС у пациентов с легким течением COVID-19, получавших лечение амбулаторно.

Принимая во внимание гетерогенность клинических проявлений ПКС, следует отметить и различные варианты выздоровления больных, перенесших COVID-19. Так, например, установлено, что функция внешнего дыхания, переносимость физических нагрузок (ходьба) и показатели качества жизни, связанные со здоровьем, оказались существенно хуже у пациентов, нуждавшихся в проведении искусственной вентиляции. В то же время выраженность таких проявлений, как одышка, утомляемость, болевые синдромы, тревога и депрессия, и их влияние на состояние здоровья не были связаны с тяжестью протекания острого периода заболевания [15].

Существуют серьезные методологические проблемы проведения исследований, посвященных ранним и отдаленным последствиям перенесенного COVID-19, в том числе ПКС. Неоднократно отмечалось, что в подавляющее большинство исследований, посвященных данной проблеме, включались пациенты, получавшие лечение в условиях стационара, в том числе в отделениях интенсивной терапии, т.е. речь в такого рода исследованиях идет о наиболее тяжелых больных, при этом группы сравнения, включающие амбулаторных пациентов, нередко не отражают в полной мере соотношения больных с различной тяжестью заболевания [21]. В этой ситуации достаточно сложно оценить влияние на развитие ПКС как самого COVID-19, так и сопутствующих заболеваний и патологических состоя-

ний (недостаточность функции тех или иных органов и систем организма, полиорганная недостаточность, алиментарные нарушения и др.), терапии, проводимой больным с тяжелыми формами заболевания, способных оказать влияние на темпы и полноту восстановительных процессов. В связи с этим следует отметить, что такие характерные для ПКС нарушения, как одышка и утомляемость, отмечаются и у больных с другими, некоронавирусными инфекционными заболеваниями [22, 23], а также у пациентов с тяжелым течением различных соматических заболеваний, требующих длительного лечения в отделении интенсивной терапии (*англ.*: post-ICU syndrome) [24].

Не менее сложной проблемой является разграничение астенических нарушений (нередко описываются исследователями как слабость, повышенная утомляемость и др.) в рамках синдрома утомляемости после перенесенной вирусной болезни (комментарии по Международной классификации болезней 10-го пересмотра G93.3) или сходных состояний и проявлений психических заболеваний, в том числе большого депрессивного расстройства [25]. Наконец, серьезным ограничением большинства проведенных исследований, затрудняющим интерпретацию полученных результатов и проведение корректного метаанализа, является широкое применение для оценки состояния когнитивных функций скрининговых инструментов (опросники MMSE, MoCA), которые могут демонстрировать ограниченную чувствительность к снижению когнитивных функций у молодых респондентов [26]. Следует отметить, что для решения последней задачи уже предлагается применение более чувствительных инструментов, в частности опросника для скрининга когнитивных нарушений в психиатрии и др. [26, 27].

Механизмы развития ПКС

Многочисленные экспериментальные и клинические исследования значительно расширили представления о механизмах формирования ПКС. Их важным итогом явилось установление признаков изменения состояния вещества головного мозга при помощи современных методов статической и функциональной нейровизуализации. В связи с этим интерес представляют результаты обследования 2 пациентов (45 и 47 лет, без анамнестических сведений о наличии неврологических/психических заболеваний), перенесших COVID-19, у которых при проведении нативной МРТ головного мозга и МРТ с контрастным усилением отсутствовали его структурные изменения. При проведении позитронно-эмиссионной томографии головного мозга с ¹⁸F-фосфодездоксиглюкозой (¹⁸FФДГ) у обоих были выявлены зоны гипометаболизма в области поясной извилины [28]. При клиническом обследовании и нейропсихическом тестировании у обоих больных были выявлены повышенная утомляемость, замедление мыслительных процессов, снижение памяти и способности к запоминанию, элементы тревожного и депрессивного расстройств, диссомния, которые соответствовали клинической картине так называемого мозгового тумана.

Более выраженные и распространенные явления коркового гипометаболизма имелись у пациента, у которого течение COVID-19 носило более тяжелый характер, вследствие чего несколько дней он нуждался в респираторной поддержке (изменения регистрировались в области поясной извилины, предклинье и некоторых других зонах коры), по сравнению со 2-м больным с менее тяжелым тече-

нием заболевания (лечился амбулаторно на протяжении 2 нед). Учитывая отличия течения заболевания и отсутствие изменений на нативной МРТ, связать выявленные изменения с перенесенной гипоксией, острыми цереброваскулярными событиями или очаговым воспалительным поражением мозга не представляется возможным. Авторы высказывают предположение о связи развившихся когнитивных нарушений и регионарных изменений метаболизма с процессами нейровоспаления, однако данное предположение не получило своего подтверждения, так как соответствующие ликворологические лабораторные исследования не проводились.

Интересно, что предыдущие исследования показали, что передняя и задняя поясная кора участвует в реализации эмоций, ее работа связана с процессами формирования памяти, регуляции эмоционального состояния, процессами принятия решений [29]. В целом, данные, полученные при проведении ПЭТ, соответствуют результатам нейropsихологического тестирования и позволят связать выявленные у больных расстройством эпизодической памяти и нарушения исполнительных функций с дисфункцией коры поясной извилины. Сходные результаты функциональной нейровизуализации были получены у пациентов с когнитивными нарушениями при болезни Альцгеймера и с депрессивным расстройством [30, 31].

В последующем результаты ПЭТ с ^{18}F ФДГ у 35 пациентов с ПКС были сопоставлены с данными обследования 44 здоровых лиц соответствующих возраста и пола (контрольная группа) [32]. У пациентов с ПКС было выявлено двустороннее снижение метаболизма в орбитальной коре (включая обонятельную извилину), правой височной доле (миндалевидное тело и гиппокамп, с распространением на таламус), варолиевом мосту, продолговатом мозге и мозжечке с обеих сторон (воксельный анализ продемонстрировал статистически значимые отличия при сравнении с контрольной группой вне зависимости от внесения корректирующих поправок). Различия энергетического метаболизма в двух группах были выражены в достаточной степени, чтобы со 100% точностью различать пациентов и здоровых испытуемых. Паттерны гипометаболизма соответствовали многочисленным жалобам и очаговой симптоматике (стволовые и мозжечковые нарушения, гипосмия/аносмия, нарушение памяти и других когнитивных функций, диссомния). Интересно, что в лобных долях, в первую очередь в области обонятельной извилины, показатели энергетического метаболизма были ниже у 7 пациентов, получавших ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента по поводу артериальной гипертензии ($p=0,032$), и выше у 3 пациентов, которые использовали назальный противоотечный спрей ($p<0,001$). По мнению авторов исследования, выявленные особенности распределения областей гипометаболизма у пациентов с ПКС, в первую очередь в обонятельной извилине, и связанных с ней лимбической/паралимбической областях и распространяющиеся на ствол головного мозга и мозжечок, могут быть связаны с клиническими проявлениями ПКС, а также способны подтвердить вовлечение обонятельного анализатора в процесс поражения нервной системы вирусом SARS-CoV-2. Следует отметить, что авторы не отметили нейровизуализационных, серологических и ликворологических признаков поражения головного мозга и его оболочек у наблюдававшихся больных.

С целью объяснения развития острого и отсроченного поражений центральной нервной системы при COVID-19

неоднократно предпринимались попытки поиска доказательств прямого воздействия вируса SARS-CoV-2 на вещество головного мозга. Результаты таких исследований, включавших пациентов с различными формами заболевания как с поражением ЦНС, так и без него, показали отсутствие или минимальную выраженность характерных для нейротропных вирусных инфекций изменений цереброспинальной жидкости — ЦСЖ (плеоцитоз, наличие маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера) [33, 34]. Обнаруженное рядом исследователей повышение в ЦСЖ больных с COVID-19 концентрации нейроспецифических белков может свидетельствовать о повреждении клеток головного мозга, но не позволяет судить о характере патологического процесса (гипоксический, ишемический, воспалительный и пр.) и не является подтверждением обусловленного вирусом SARS-CoV-2 энцефалита. Также у больных COVID-19 вне зависимости от наличия неврологических и/или психических нарушений не было выявлено патологического интратекального синтеза иммуноглобулинов [33]. Непосредственное выявление вируса SARS-CoV-2 (его РНК) в ЦСЖ наблюдается крайне редко, результаты большинства исследований не смогли подтвердить предположение о высокой частоте специфического поражения ЦНС как в острой стадии COVID-19, так и при развитии ПКС [35, 36]. Результаты этих исследований делают маловероятным предположение о том, что причиной острого поражения ЦНС у больных COVID-19 является непосредственная вирусная инвазия. Также важно, что в исследованиях с применением нейроморфологических методов диагностики, а также проведением ликворологической диагностики были включены пациенты с наиболее тяжелыми формами заболевания, у которых течение COVID-19 сопровождалось тяжелой дыхательной недостаточностью, полиорганной недостаточностью, тогда как хорошо установлено, что ПКС нередко развивается у пациентов, у которых течение COVID-19 не носило тяжелого характера.

Иммуногистохимическое изучение головного мозга (включая ствол мозга и обонятельные луковицы) умерших от тяжелого течения COVID-19 пациентов выявило значительную иммунную активацию в ЦНС с разнообразными морфологическими проявлениями, включая астроцитоз, повреждение аксонов, нарушение гематоэнцефалического барьера у пациентов с выявленным вирусным антигеном в клетках, позитивных к рецептору ангиотензинпревращающего фермента [37]. Полученные результаты авторы рассматривают как подтверждение тяжелой нейровоспалительной реакции с активацией механизмов врожденного и адаптивного иммунитета, обусловленных воздействием вируса SARS-CoV2. Следует, однако, отметить, что у включенных в исследования пациентов имело место тяжелое течение COVID-19 с прогрессирующей полиорганной недостаточностью, тяжелой воспалительной реакцией, гипоксическим поражением головного мозга и его отеком, что в определенной степени затрудняет интерпретацию полученных результатов.

Учитывая, что наиболее тяжелое течение COVID-19 наблюдается у пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, имеющих факторы сердечно-сосудистого риска, представляется очевидным, что у них имеют место различные формы цереброваскулярной патологии, в том числе хроническая ишемия головного мозга (ХИМ, дисциркуляторная энцефалопатия). Острое инфекционное заболевание, перенесенные гипоксия, системная вос-

палительная реакция, обусловленные ими эндотелиальная дисфункция, активация нейродегенеративных процессов и другие факторы могут сопровождаться ухудшением течения сосудистого поражения головного мозга [38, 39]. Эти механизмы, вероятно, могут быть связаны с рядом клинических проявлений ПКС, в том числе с когнитивными расстройствами и двигательными нарушениями.

Высказано предположение о том, что многие клинические проявления ПКС реализуются вследствие дисфункции вегетативной нервной системы. Данное предположение имеет несомненный интерес, так как в значительной степени позволяет объяснить многочисленные соматические проявления (нестабильность системного давления, нарушения сердечного ритма и проводимости, расстройства моторики желудочно-кишечного тракта и др.), наблюдающиеся в отсутствие подтвержденной патологии внутренних органов [40]. Вместе с тем, учитывая отсутствие морфологических подтверждений поражения структур вегетативной нервной системы непосредственно вирусом SARS-CoV-2 или опосредованно за счет других механизмов, вегетативную дисфункцию можно рассматривать лишь как одно из звеньев сложного механизма формирования ПКС. Высказано предположение, что хроническая активация вегетативной нервной системы и связанных с ней эндокринных и других функций (нейроэндокринная и нейроиммунная системы) обуславливает повышение риска развития ПКС [41]. Клинические проявления при этом могут включать миалгический энцефаломиелит, синдром хронической усталости и синдром постуральной ортостатической тахикардии [42, 43]. Изучение роли вегетативной нервной системы в патогенезе ПКС представляется исключительно перспективным, учитывая возможность воздействия на нее эмоционального состояния и, наоборот, вегетативного обеспечения эмоциональных, когнитивных и поведенческих функций [44]. Примечательно, что когнитивные нарушения, подобные «мозговому туману», также могут возникать при болезни Лайма и гриппе, инфекциях, вызванных вирусом Западного Нила и Эбола [45, 46]. Эти данные позволяют предположить, что нейропсихические последствия некоторых инфекционных заболеваний могут иметь сходный патогенез. Соответственно хронический провоспалительный процесс в ЦНС может поддерживаться стойкой активацией популяций циркулирующих Т- и В-лимфоцитов перекрестно реагирующими вирусными эпитопами и в конечном итоге нацеленными на клетки микроглии головного мозга [42]. На основании анализа клинических проявлений ПКС, в частности характера вегетативных нарушений и результатов ряда экспериментальных исследований, высказывается предположение о том, что долгосрочные патологические последствия инфекции SARS-CoV-2 с вовлечением ЦНС возникают в результате иммунного ответа, приводящего к нейровоспалению с дисфункцией митохондрий и микроглии [38, 39]. Несмотря на то что на сегодняшний день отсутствуют убедительные данные дизиммунной природы вегетативных нарушений при COVID-19 и других инфекционных заболеваниях, высказанное предположение представляет исключительный интерес в области возможных дальнейших исследований.

Результаты ряда экспериментальных и клинических исследований дают основание предполагать важную роль оксидантного стресса как в развитии острого поражения тканей при COVID-19, так и в формировании ПКС. Активация системы врожденного иммунитета под воздействи-

ем вируса SARS-CoV-2 за счет усиления образования цитокинов, хемокинов, других биологически активных веществ в условиях тяжелой воспалительной реакции, сопровождающейся угнетением собственных антиоксидантных систем организма, сопровождается резким повышением образования свободных радикалов — оксидантным стрессом [47]. Имеются данные о том, что образование избыточного количества свободных радикалов опосредует ряд патофизиологических процессов, включая нарушение гематоэнцефалического барьера, инфильтрацию мозгового вещества активированными резидентными иммунокомпетентными клетками, его вторичному повреждению.

Оксидантный стресс способен вызывать дисфункцию самих нейронов в первую очередь за счет нарушений энергетического метаболизма и синаптической дисфункции. Кроме того, исключительно важна роль свободнорадикального окисления в развитии эндотелиальной дисфункции, приводящий к прогрессированию дисгемических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19. Последнее представляется исключительно важным, так, наряду с другими патологическими процессами затруднение поступления крови к отдельным участкам головного мозга, нарушения процессов газообмена являются значимыми патогенетическими механизмами развития острого поражения головного мозга, и, вероятно, формирования ПКС [48]. Имеются сообщения о том, что после перенесенного острого COVID-19 у больных сохраняется избыточное образование провоспалительных цитокинов, обеспечивающих стойкое воспаление низкой интенсивности, одним из важных следствий которого является эндотелиальная дисфункция [49]. Именно данный механизм нарушений регуляции локального кровообращения способен играть ключевую роль в развитии ПКС, в частности у пациентов с предшествующим поражением головного мозга вследствие цереброваскулярной патологии, и в первую очередь у больных с ХИМ. Активация механизмов запрограммированной клеточной гибели, в частности апоптоза нейронов, астроцитов и других клеток нервной системы, под воздействием избыточного количества свободных радикалов может являться основой необратимого поражения головного мозга и стойкой неврологической (нейропсихической) дисфункции [50].

Таким образом, оксидантный стресс и его последствия могут рассматриваться в качестве важного патогенетического механизма острого и отсроченного повреждения и дисфункции нервной системы у пациентов, перенесших инфекцию SARS-CoV-2. Оксидантный стресс и развивающееся перекисное окисление липидов (ПОЛ) не могут рассматриваться как специфические для COVID-19 патогенетические механизмы, однако их исключительно важная роль в реализации разнообразных механизмов повреждения и гибели клеток позволяет рассматривать применение антиоксидантов наряду с препаратами, активирующими собственные механизмы устранения избытка радикалов, в качестве важного лечебного направления у таких больных.

Подходы к лечению пациентов с ПКС

Несмотря на сложности изучения патогенеза и клинических проявлений ПКС, необходимость разработки методов лечения таких пациентов не вызывает сомнения. Также представляется аргументированной необходимостью дифференцированного подхода к выбору терапии в зависимости от состояния больного. Ранее были разработаны вмешательства при синдроме хронической усталости

или поствирусной усталости, однако остается неизвестным, эффективны ли эти вмешательства у пациентов после COVID-19 [51, 52]. Примечательно, что такая, казалось бы, обоснованная рекомендация для лечения пациентов с последствиями вирусной инфекции, как дозированное расширение объема физических нагрузок, была неприемлемой для многих пациентов с ПКС ввиду плохой переносимости. Более того, несмотря на существование многих сходных клинических проявлений ПКС и синдрома хронической усталости, в одном из документов, опубликованных Национальным институтом здравоохранения Великобритании (NICE), подчеркивается, что рекомендации по лечению больных с синдромом хронической усталости [53] не следует применять для лечения пациентов с постковидной утомляемостью [54, 55]. Выбор эффективных и приемлемых для больного методов дозирования и режимов немедикаментозной терапии, в частности оптимального объема физических нагрузок, несомненно, будет являться предметом дальнейших исследований.

В качестве способов лечения пациентов с неврологическими и другими проявлениями ПКС предлагается широкий спектр физиотерапевтических мероприятий, объем и характер которых определяются мультидисциплинарной бригадой медиков с учетом имеющихся показаний и противопоказаний [56]. У пациентов с дыхательными нарушениями рекомендовано применение релаксационных методов лечения, включая медитацию, дыхательные упражнения. Больные с дистресс-синдромом, посттравматическим стрессовым расстройством, тревожными и депрессивными расстройствами нуждаются в консультации профильных специалистов. Следует подчеркнуть, что результатов их клинических исследований, которые позволили бы оценить эффективность указанных подходов, пока недостаточно, основанием для рекомендаций являются результаты анализа серий наблюдений и мнение экспертов.

Принимая во внимание установленную роль цереброваскулярной патологии в формировании ПКС, по крайней мере, у значительной части пациентов, представляется целесообразным применение ряда подходов, продемонстрировавших свою эффективность при лечении пациентов с ХИМ [57, 58]. Значительный интерес представляет возможность применения оригинального российского препарата 2-этил-6-метил-3-гидроксипиридина сукцината (Мексидол), обладающего мощными антиоксидантным и антигипоксантами эффектами: подавляет ПОЛ и значительно повышает активность антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза). Он обладает прямой антиоксидантной активностью за счет наличия в его молекуле подвижного атома водорода, связанного с кислородом, улучшает митохондриальное дыхание, восстанавливает энергетические процессы в цикле Кребса, повышая интенсивность окислительного фосфорилирования и синтеза АТФ. Экспериментальные исследования показали, что препарат оказывает мембраностабилизирующее действие, что проявляется в способности стабилизировать мембранные структуры эритроцитов и тромбоцитов, снижая вероятность развития гемолиза, уменьшает выраженность явлений глутаматной эксайтотоксичности [59, 60]. Указанные свойства Мексидола обеспечивают такие его клинические эффекты, как ноотропный, антиамнестический, однако, кроме этого, препарат обладает анксиолитическим и антиастеническим действиями, которые имеют исключительное значение для лечения пациентов с ХИМ, больных пожилого возраста с ко-

морбидностью. Важную роль при выборе назначения Мексидола играют хорошая переносимость, отсутствие избыточного седативного и миорелаксирующего эффектов [61, 62].

В ходе одного из ранних исследований эффективности Мексидола изучалось влияние препарата на состояние ПОЛ, эмоциональное состояние и выраженность астении у пациентов с ХИМ (дисциркуляторная энцефалопатия) [63]. Авторы установили, что на фоне короткого (15 сут) курса лечения у больных наблюдалось статистически значимое уменьшение выраженности процессов окисления липопротеидов низкой плотности *in vivo*. Последующее лечение (до 60 сут) привело к значительному уменьшению выраженности астенических и тревожных расстройств (оценивались на основании опросника MFI-20 и шкалы Гамильтона). Одновременно у больных наблюдалось значимое улучшение состояния когнитивных функций, о чем свидетельствовала статистически значимая положительная динамика при проведении тестов Шульте и Векслера.

За последние годы был проведен ряд исследований, в ходе которых у пациентов с ХИМ изучались эффективность и переносимость лечения с последовательным назначением Мексидола (внутривенно 500 мг 1 раз в сутки, 14 дней), затем Мексидола ФОРТЕ 250 (перорально 250 мг 3 раза в сутки, 60 дней) [64]. Авторы установили, что к окончанию периода исследования у больных наблюдался значительный прирост значений выполнения MoCA теста ($24,0 \pm 2,4$ и $27,2 \pm 2,0$ балла, $p < 0,05$), причем выраженность положительного эффекта нарастала в процессе лечения. Одновременно регистрировалось уменьшение выраженности проявлений астении (показатели по шкале оценки астении MFI-20 до и после лечения составили $65,4 \pm 35$ и $32,0 \pm 4,1$ балла соответственно, $p < 0,05$). Проводимая терапия сопровождалась статистически значимым уменьшением тревожных и депрессивных нарушений (оценивались по шкале оценки тревоги и депрессии Гамильтона, отличия также статистически значимы). Помимо высокой эффективности, авторы отметили высокую комплаентность включенных в исследование больных проводимой терапии и низкую частоту нежелательных явлений.

Данные предварительных исследований получили подтверждение результатами международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с ХИМ препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 (МЕМО) [65]. Результаты динамического наблюдения за репрезентативной когортой из 318 пациентов с ХИМ, которые были рандомизированы в две группы (основная группа получала Мексидол внутривенно 500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно на протяжении 14 дней, после этого — Мексидол ФОРТЕ 250 по 250 мг 3 раза в сутки на протяжении 60 дней; группа сравнения по аналогичной схеме получала плацебо). После окончания исследования между группами имелись статистически значимые отличия результатов выполнения MoCA теста ($p < 0,000001$), свидетельствующие о значительно более полном восстановлении когнитивных функций у больных основной группы. Одновременно авторы исследования отметили купирование проявлений астенического синдрома, тревожных и депрессивных расстройств. Как и в большинстве предыдущих исследований, были отмечены хорошая переносимость Мексидола и Мексидола ФОРТЕ и отсутствие значимых нежелательных явлений в процессе лечения.

Благодаря мультимодальному механизму действия, терапия Мексидолом может оказывать воздействие на основные звенья патогенеза COVID-19, положительно влияя на клинические проявления и выраженность лабораторно-воспалительного синдрома у пациентов в остром периоде SARS-Cov-2 среднетяжелого и тяжелого течения, в том числе на фоне ХИМ [66]. В результате исследования, проведенного в условиях «красной зоны» Центра медицинской реабилитации СПб ГБУЗ «Городская больница №38 им. Н.А. Семашко», Мексидол назначался внутривенно капельно по 500 мг (10 мл) 14 сут, затем больные получали Мексидол ФОРТЕ 250 по 1 таблетке (250 мг) 3 раза в день в течение 2 мес. Применение Мексидола начиналось на 3–14-е (в среднем — 5,4±2,3) сутки от появления первых признаков COVID-19. Последовательная терапия Мексидолом и Мексидолом Форте 250 на протяжении 75 сут у пациентов с ХИМ, перенесших COVID-19, сопровождалась улучшением состояния когнитивных функций (оценивались по шкале МоСА), приводила к нормализации сна (шкала Шпигеля), уменьшению выраженности астенического синдрома (шкала MFI-20), улучшению показателей, характеризующих качество жизни (эмоциональность, социальное взаимодействие, инициативность, энергичность поведения, общение), отличия носили достоверный характер по сравнению с исходным уровнем и группой сравнения [67].

На основании полученных клинических данных, этилметилгидроксипиридина сукцинат (Мексидол) был включен в методические рекомендации Российского научного медицинского общества терапевтов (РМНОТ) «Особенно-

сти течения LONG-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия» [68], в которых подчеркивается, что за счет наличия антиоксидантного, антигипоксикантного и мембранопротекторного эффектов назначение Мексидола представляется актуальным для пациентов с неврологическими симптомами Long-Covid.

Заключение

ПКС представляет собой частое состояние, развивающееся у больных, перенесших COVID-19. Несмотря на всестороннее изучение механизмов развития ПКС, очень многие вопросы требуют уточнения, хотя роль процессов нейровоспаления, интоксикации, активации свободнорадикального окисления в его формировании представляется установленной. Отсутствие полного понимания механизмов развития ПКС является одной из причин отсутствия аргументированных подходов к лечению пациентов с ПКС, которое в значительной степени проводится эмпирически, с учетом клинического опыта купирования основных неврологических (нейропсихических) синдромов, наблюдающихся у пациентов с ПКС (астенические, тревожные нарушения, синдром когнитивной дисфункции). В связи с этим значительный интерес представляет возможность применения препарата мультимодального действия Мексидол и Мексидол ФОРТЕ для лечения больных с ПКС.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published: 18 December 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>
- Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing—Medscape — Feb 24, 2021. <https://www.medscape.com/viewarticle/946419>
- Клиническое определение случая состояния после COVID-19 методом дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1
Clinical case determination of the condition after COVID-19 by the Delphi consensus method on October 6, 2021. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. (In Russ.).
- Rudroff T, Fietsam AC, Deters JR, et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci.* 2020;10(12):1012–1020. <https://doi.org/10.3390/brainsci10121012>
- Frontera JA, Lewis A, Melmed K, et al. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States. *Front Aging Neurosci.* 2021;13:690383. <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.690383>
- Ceban F, Ling S, Lui LMW, et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2021;101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Hopkins C, Surda P, Whitehead E, Kumar BN. Early recovery following new onset anosmia during the COVID-19 pandemic — an observational cohort study. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2020;49(1):26. <https://doi.org/10.1186/s40463-020-00423-8>
- Jason LA, Islam M, Conroy K, et al. COVID-19 Symptoms Over Time: Comparing Long-Haulers to ME/CF/S. *Fatigue.* 2021;9(2):59–68. <https://doi.org/10.1080/21641846.2021.1922140>
- Taboada M, Cariñena A, Moreno E, et al. Post-COVID-19 functional status six-months after hospitalization. *J Infect.* 2021;82(4):31–33. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.12.022>
- Lam MHB, Wing YK, Yu MWM, et al. Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169(22):2142–2147. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>
- Rogers JP, Chesney E, Oliver D, et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry.* 2020;7(7):611–627. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0)
- Hoffman LA, Vilensky JA. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic. *Brain.* 2017;140(8):2246–2251. <https://doi.org/10.1093/brain/awx177>
- Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395(10229):1054–1062.
- Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA.* 2021;325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>
- Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat Med.* 2021;27(4):626–631. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>
- Wyrwich KW, Yu H, Sato R, Powers JH. Observational longitudinal study of symptom burden and time for recovery from community-acquired pneumonia reported by older adults surveyed nationwide using the CAP Burden of Illness Questionnaire. *Patient Relat Outcome Meas.* 2015;6:215–23. <https://doi.org/10.2147/PROM.S85779>
- Evans RA, McAuley H, Harrison EM, et al. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19

- after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study. *Lancet Respir Med*. 2021;9(11):1275-1287. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00383-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00383-0)
18. Office for National Statistics Updated estimates of the prevalence of long COVID symptoms. January, 2021. <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/adhocs/12788updatedestimatesoftheprevalenceoflongcovidsymptoms> [Ref list]
 19. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, et al. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature*. 2020;584(7821):430-436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>
 20. Ravi K. Ethnic disparities in COVID-19 mortality: are comorbidities to blame? *Lancet*. 2020;396(10243):22-24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31423-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31423-9)
 21. Heckenberg RA, Eddy P, Kent S, Wright BJ. Do workplace-based mindfulness meditation programs improve physiological indices of stress? A systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Res*. 2018;114:62-71. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2018.09.010>
 22. Moldofsky H, Patcai J. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study. *BMC Neurol*. 2011;11:37-41. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>
 23. Voss JG. Predictors and correlates of fatigue in HIV/AIDS. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29:173-184. <https://doi.org/10.1016/j.jpainsymman.2004.05.006>
 24. Svenningsen H, Langhorn L, Ågård AS, et al. Post-ICU symptoms, consequences, and follow-up: an integrative review. *Nurs Crit Care* 2017;22:212-220. <https://doi.org/10.1111/nicc.12165>
 25. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5)
 26. McIntyre RS, Anderson N, Baune BT, et al. Expert Consensus on Screening and Assessment of Cognition in Psychiatry. *CNS Spectr*. 2019;24(1):154-162. <https://doi.org/10.1017/S1092852918001189>
 27. Miskowiak KW, Johnsen S, Sattler SM, et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2021;46:39-48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>
 28. Hugon J, Msika EF, Queneau M, et al. Long COVID: cognitive complaints (brain fog) and dysfunction of the cingulate cortex. *Journal of Neurology*. 2022;269:44-46. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10655-x>
 29. Lichenstein SD, Verstynen T, Forbes EE. Adolescent brain development and depression: a case for the importance of connectivity of the anterior cingulate cortex. *Neurosci Biobehav Rev*. 2016;70:271-287.
 30. Su L, Cai Y, Xu Y, et al. Cerebral metabolism in major depressive disorder: a voxel-based metaanalysis of positron emission tomography studies. *BMC Psychiatr*. 2014;14:321-330.
 31. Coutinho AMN, Porto FHG, Zampieri PF, et al. Analysis of the posterior cingulate cortex with [18F] FDG-PET and Naa/mI in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: correlations and differences between the two methods. *Dement Neuropsychol*. 2015;9:385-393.
 32. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2021;48(9):2823-2833. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>
 33. Kanberg N, Simrén J, Edén A, et al. Neurochemical signs of astrocytic and neuronal injury in acute COVID-19 normalizes during long-term follow-up. *EBioMedicine*. 2021;70:103512. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103512>
 34. Edén A, Simrén J, Price RW, et al. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem*. 2021;159(1):61-77. <https://doi.org/10.1111/jnc.15459>
 35. Meppie, E, Peiffer-Smadja N, Maury A, et al. Neurological manifestations associated with COVID-19: A multicentric registry. *Clinical Microbiology & Infection*. 2021;27:458-466.
 36. Virhammar J, Nääs A, Fällmar D, et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity. *Eur J Neurol*. 2021;28(10):3324-3331. <https://doi.org/10.1111/ene.14703>
 37. Schwabenland M, Salie H, Tanevski J, et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions. *Immunity*. 2021;54:1594-1610. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2021.06.002>
 38. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога. *Поведенческая неврология*. 2021;2:14-22. Zakharov VV. Postcovid syndrome through the eyes of a neurologist. *Behavioral Neurology*. 2021;2:14-22. (In Russ.). https://doi.org/10.46393/2712-9675_2021_2_14_22
 39. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *PMЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):636-641. Kamchatnov PR, Solov'eva EYu, Khasanova DR, Fateeva VV. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *Russian Medical Inquiry*. 2021;5(10):636-641. (In Russ.). <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>
 40. Dani M, Dirksen A, Taraborrelli P, et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(1):63-67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>
 41. Goldstein DS. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res*. 2020;30(4):299-315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>
 42. Stefano GB, Ptacek R, Ptackova H, et al. Selective Neuronal Mitochondrial Targeting in SARS-CoV-2 Infection Affects Cognitive Processes to Induce 'Brain Fog' and Results in Behavioral Changes that Favor Viral Survival. *Med Sci Monit*. 2021;27:e930886. <https://doi.org/10.12659/MSM.930886>
 43. Goldstein DS. The possible association between COVID-19 and postural tachycardia syndrome. *Heart Rhythm*. 2021;18(4):508-509. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.12.007>
 44. Quadt L, Critchley H, Nagai Y. Cognition, emotion, and the central autonomic network. Published: January 28, 2022. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2022.102948>
 45. Novak CB, Scheeler VM, Aucott JN. Lyme Disease in the Era of COVID-19: A Delayed Diagnosis and Risk for Complications. *Case Rep Infect Dis*. 2021;2021:6699536. <https://doi.org/10.1155/2021/6699536>
 46. Chertow DS. Understanding long-term effects of Ebola virus disease. *Nat Med*. 2019;25(5):714-715. <https://doi.org/10.1038/s41591-019-0444-0>
 47. Almutairi MM, Sivandzade F, Albekairi TH, et al. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19. *Front Med (Lausanne)*. 2021;8:745789. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.745789>
 48. Najjar S, Najjar A, Chong DJ, et al. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports. *J Neuroinflammation*. 2020;17(1):231. <https://doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>
 49. Jarrott B, Head R, Pringle KG, et al. «LONG COVID»-A hypothesis for understanding the biological basis and pharmacological treatment strategy. *Pharmacol Res Perspect*. 2022;10(1):e00911. <https://doi.org/10.1002/prp2.911>
 50. Murta V, Villarreal A, Ramos AJ. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Impact on the Central Nervous System: Are Astrocytes and Microglia Main Players or Merely Bystanders? *ASN Neuro*. 2020;12:1759091420954960. <https://doi.org/10.1177/1759091420954960>
 51. Stefano GB, Büttiker P, Weissenberger S, et al. Editorial: The Pathogenesis of Long-Term Neuropsychiatric COVID-19 and the Role of Microglia, Mitochondria, and Persistent Neuroinflammation: A Hypothesis. *Med Sci Monit*. 2021;27:e933015. <https://doi.org/10.12659/MSM.933015>
 52. Rimes KA, Chalder T. Treatments for chronic fatigue syndrome. *Occup Med (Lond)*. 2005;55:32-39. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqi015>
 53. NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from COVID-19. *BMJ*. 2020;370:m2912. <https://doi.org/10.1136/bmj.m2912>
 54. National Institute for Health and Care Excellence. Chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): diagnosis and management. Clinical guideline [CG53]. 22 Aug 2007. <https://www.nice.org.uk/Guidance/CG53>

55. National Institute for Health and Care Excellence. Statement about graded exercise therapy in the context of COVID-19. Jul 2020. <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ng10091/documents/interim-findings-2>
56. Nurek M, Rayner C, Freyer A, et al. Recommendations for the recognition, diagnosis, and management of long COVID: a Delphi study. *Br J Gen Pract.* 2021. <https://doi.org/10.3399/BJGP.2021.0265>
57. Белова А.Н., Богданов Э.И., Вознюк И.А. и др. Терапия умеренных когнитивных расстройств в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(5):1-7.
Belova AN, Bogdanov EI, Voznyuk IA, et al. Therapy of moderate cognitive impairment in the early recovery period of ischemic stroke. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(5):1-7. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112105133>
58. Parfenov VA, Kamchatnov PR, Khasanova DR, et al. The randomized clinical trial results of the anxiety treatment in patients with somatoform dysfunction and neurotic disorders. *Sci Rep.* 2021;1:24282. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-03727-5>
59. Воронина Т.А. Антиоксиданты/антигипоксиканты — недостающий пазл эффективной патогенетической терапии пациентов с COVID-19. *Инфекционные болезни.* 2020;18(2):97-102.
Voronina TA. Antioxidants/antihypoxants: the missing puzzle piece in effective pathogenetic therapy for COVID-19. *Infekc Bolezni (Infectious diseases).* 2020;18(2):97-102. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2020-2-97-102>
60. Шулькин А.В., Филимонова А.А. Роль свободнорадикального окисления, гипоксии и их коррекции в патогенезе COVID-19. *Терапия.* 2020;5:187-194.
Schulkin AV, Filimonova AA. Role of free radical oxidation, hypoxia and their correction in COVID-19 pathogenesis. *Therapy.* 2020;5:187-194. (In Russ.). <https://doi.org/10.18565/therapy.2020.5.187-194>
61. Журавлева М.В., Прокофьев А.Б., Сереброва С.Ю. и др. Эффективность и безопасность применения этилметилгидроксипиридина сукцината у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(6):119-124.
Zhuravleva MV, Prokofiev AB, Serebrova SYu, et al. Efficacy and safety of ethylmethylhydroxypyridine succinate in patients with chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2020;120(6):119-124. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202012006119>
62. Чуканова Е.И., Чуканова А.С. Эффективность и безопасность препарата Мексидол ФОРТЕ 250 в рамках последовательной терапии у пациентов с хронической ишемией мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2019;119(9):39-45.
Chukanova EI, Chukanova AS. Efficacy and safety of the drug Mexidol FORTE 250 in the framework of sequential therapy in patients with chronic cerebral ischemia. *Journal of Neurology and Psychiatry named after S.S. Korsakov.* 2019;119(9):39-45. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro201911909139>
63. Дума С.Н. Возможности антиоксидантной терапии при астении и когнитивном дефиците у пожилых пациентов с хронической ишемией мозга. *Терапевтический архив.* 2013;85(12):100-105.
Duma SN. Possibilities of antioxidant therapy for asthenia and cognitive deficit in elderly patients with chronic brain ischemia. *Terapevticheskii Arkhiv.* 2013;85(12):100-105. (In Russ.).
64. Щепанкевич Л.А., Николаев Ю.А., Танеева Е.В. и др. Эффективность и безопасность терапии лекарственными препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250 у пациентов с хронической ишемией головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(10):32-37.
Shepankevich LA, Nikolaev YuA, Taneeva EV, et al. The efficacy and safety study of Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic cerebral ischemia. *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(10):32-37. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112110132>
65. Федин А.И., Захаров В.В., Танашян М.М. и др. Результаты международного многоцентрового рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования оценки эффективности и безопасности последовательной терапии пациентов с хронической ишемией мозга препаратами Мексидол и Мексидол ФОРТЕ 250. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(11):7-16.
Fedin AI, Zakharov VV, Tanashyan MM, et al. Results of an international multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the efficacy and safety of sequential therapy with Mexidol and Mexidol FORTE 250 in patients with chronic brain ischemia (MEMO). *Zhurnal Neurologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(11):7-16. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro20211211117>
66. Шаварова Е.К., Казахмедов Э.Р., Алексеева М.В. и др. Роль антиоксидантной терапии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19 среднетяжелого и тяжелого течения. *Инфекционные болезни.* 2021;19(1):159-164.
Shavarova EK, Kazakhmedov ER, Alekseeva MV, et al. Role of antioxidant therapy in patients with moderate and severe COVID-19. *Infekc Bolezni (Infectious Diseases).* 2021;19(1):159-164. (In Russ.). <https://doi.org/10.20953/1729-9225-2021-1-159-164>
67. Ковальчук В.В., Ершова И.И., Молодовская Н.В. Возможности повышения эффективности терапии пациентов с хронической ишемией головного мозга на фоне COVID-19. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2021;121(3 вып. 2):60-66.
Kovalchuk VV, Ershova II, Molodovskaya NV. Possibilities of improving the effectiveness of therapy in patients with chronic cerebral ischemia against the background of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal neurologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2021;121(3 вып 2):60-66. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/jnevro202112103260>
68. Методические рекомендации «Особенности течения Long-COVID инфекции. Терапевтические и реабилитационные мероприятия»: Прил. к журналу «Терапия». 2022:1.
Methodological recommendations «Features of the course of Long-COVID infection. Therapeutic and rehabilitation measures: Ap. to the J «Therapy». 2022:1 (In Russ.).

Поступила 15.02.2022

Received 15.02.2022

Принята к печати 23.02.2022

Accepted 23.02.2022