Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова
2022, т. 122, №10, с. 31–37
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210131

S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry
2022, vol. 122, no. 10, pp. 31–37
https://doi.org/10.17116/jnevro202212210131

Неврологические нарушения в постковидном периоде

© А.И. ФЕДИН

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

Резюме
Последствия перенесенной инфекции COVID-19 включают широкий спектр неврологических, эмоциональных и когнитивных нарушений. Патогенез постковидных нарушений сложен и до конца не изучен. В статье рассматриваются вопросы патогенеза и кинических проявлений невропостковида. Сформулирована гипотеза о возможной роли циркумвентрикулярных органов в его формировании. Предложены основные направления лечения пациентов с постковидными расстройствами.

Ключевые слова: *COVID-19, постковидный синдром, невропостковид, патогенез, лечение, Кортексин.*

Информация об авторе:
Федин А.И. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
Автор для ведения переписки: Федин А.И. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

Как цитировать:
Федин А.И. Неврологические нарушения в постковидном периоде. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(10):31–37. https://doi.org/10.17116/jnevro202212210131

Neurological disorders in the postcovid period

© A.I. FEDIN

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract
The consequences of COVID-19 include a wide range of neurological, emotional and cognitive impairments. The pathogenesis of postcovid disorders is complex and has not been fully studied. The article discusses the pathogenesis and clinical manifestations of neuropostocoid. A hypothesis is formulated about the possible role of circumventricular organs in its formation. The main directions of treatment of patients with postcovid disorders are proposed.

Keywords: *COVID-19, postcovid syndrome, neuropostcovid, pathogenesis, treatment, Cortexin.*

Information about the author:
Fedin A.I. — https://orcid.org/0000-0002-6996-2828
The author for correspondence: Fedin A.I. — e-mail: fedin.anatoly@gmail.com

To cite this article:
Fedin AI. Neurological disorders in the postcovid period. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry = Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(10):31–37. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212210131

Пандемия COVID-19 вызвала тяжелые последствия, которые наиболее объективно отражают показатели избыточной смертности в разных странах. Избыточная смертность определяется как разница между общим числом смертей, наблюдаемых или исчисляемых в конкретной стране в данный период времени, и числом, которое можно было бы ожидать, если бы не было пандемии. Согласно данным официальной статистики Всемирной организации здравоохранения, с 1 января 2020 г. по 31 декабря 2021 г. в мире от COVID-19 умерли 5,94 млн человек. Однако, по оценкам авторов исследования, основанного на статистической модели, за этот период избыточная смертность в мире оказалась втрое выше и составила 18,2 млн человек [1].

В литературе симптомы COVID-19 после острого периода заболевания получили название «постковидный синдром» (*англ.* long COVID) и рассматриваются как проявление мультисистемного поражения, возникающего даже после относительно нетяжелого острого заболевания [2]. Первоначально постковидный синдром определялся как период, превышающий 3 нед с момента появления первых симптомов, а хроническое течение COVID-19 — как период, превышающий 12 нед [3]. В настоящее время принято

считать начало постковидного синдрома через 4 нед от момента инфицирования, подострым синдромом считается период от 4 до 12 нед, дальнейший период называется хроническим [4]. Постковидный синдром внесен в МКБ-10, код рубрики U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». Поскольку многие пациенты не прошли тестирование на вирус SARS-CoV-2, а ложноотрицательные тесты очень распространены, положительный тест на COVID-19 не является обязательным условием для постановки диагноза [3].

Еще в первых публикациях в начале пандемии коронавирусной инфекции отмечались поражения нервной системы [5]. В отечественной литературе первый обзор неврологических осложнений COVID-19 опубликован в апреле 2020 г. [6]. Описаны церебральные осложнения (менингиты и энцефалиты, острые нарушения мозгового кровообращения, эпилептические приступы), поражения периферической нервной системы и мышечно-скелетные нарушения. Вместе с тем отмечен факт относительно нечастого прямого поражения нервной системы в остром периоде COVID-19 по сравнению с патологией внутренних органов, что объясняется хорошим функционированием гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) и его защитой головного мозга от виремии [7]. Выраженные неврологические нарушения в остром периоде COVID-19, такие как энцефалопатия, кома, острые нарушения мозгового кровообращения, наблюдаются у наиболее тяжелой когорты госпитализированных больных [8].

Противоположные по частоте представленности данные получены при анализе клинической картины постковидного периода. Так, на основании опроса 3762 респондентов из 56 стран оценивалась распространенность 205 симптомов в 10 системах органов, при этом 66 симптомов наблюдались на протяжении 7 мес. Наиболее частыми из них в течение 6 мес оказались утомляемость (77,7%, 95% ДИ 74,9—80,3%), низкая толерантность к нагрузкам (72,2%, 95% ДИ 69,3—75,0%) и когнитивные нарушения (КН) (55,4%, 95% ДИ 52,4—58,8%) [9].

В проведенном метаанализе публикаций с 1 января 2020 г. по октябрь 2021 г. из 128 обнаруженных источников 36 соответствовали критериям отбора (n=9944). В большинстве включенных исследований средняя продолжительность наблюдения после начала заболевания COVID-19 составляла менее 6 мес. Астения оказалась наиболее частым (52,8%, 95% ДИ 19,9—84,4%) симптомом длительного течения COVID-19, за ней следуют КН (35,4%, 95% ДИ 2,1—81,7%), нарушение сна (32,9%, 95% ДИ 6,5—67,4%), мышечно-скелетная боль (МСБ) (27,8%, 95% ДИ 12,7—46,0%) [10]. Эти данные подчеркивают, что ведущими проявлениями в постковидном периоде являются неврологические расстройства.

Неврологические нарушения в постковидном периоде (невропостковид)

Головная боль. Один из самых ранних и наиболее распространенных симптомов острой фазы COVID-19; характерно, что она проявляется в виде давящей боли в верхней/лобной части головы и поражает 14—60% пациентов [11]. Продолжительная головная боль после COVID-19 может выражаться нарастанием существовавшей ранее первичной головной боли или в виде новой (перемежающейся или ежедневной) головной боли. В постковидном периоде большинство случаев головной боли можно связать с системной вирусной инфекцией. Как и другие виды вторичной головной боли, она характеризуется двусторонним и давящим характером, при этом головная боль напряжения более распространена, чем мигрень [12].

Перекрестное исследование выявило постоянную головную боль у 50% пациентов, у которых сохранялась гипосмия через несколько месяцев после выздоровления от инфекции SARS-CoV-2, что предполагает существование общего патофизиологического субстрата [13].

Аносмия и агевзия. В начале пандемии коронавирусной инфекции расстройства обоняния и вкуса были наиболее распространенными неврологическими симптомами (в PubMed по этой теме обнаружены 1187 публикаций). Чаще всего аносмия развивается почти сразу после инкубационного периода, на 3—4-й день после того как вирусный агент внедрился в организм, часто до появления остальных симптомов — першения в горле, кашля, повышения температуры, сыпи и заложенности в груди. У 70—82% пациентов восприятие запахов исчезало резко. Одновременно с утратой обоняния при COVID-19 часто нарушается и восприятие вкуса: это отсутствие вкусовых ощущений или его искажение. При последующих мутациях вируса аносмия и агевзия встречались значительно реже.

Раннее восстановление обонятельной функции отмечено у 44,0% больных, у 72,6% пациентов обонятельная функция восстанавливается в течение первых 8 дней после начала заболевания [14]. У значительной части пациентов с COVID-19 могут развиться стойкие изменения обоняния или вкуса. В метаанализе, включившем 3699 пациентов, через 30 дней восстановление обоняния отмечено у 74,1%, через 60 дней — у 85,8%, через 90 дней — у 90,0%, через 180 дней — у 95,7% пациентов. Вкусоощущение через 30 дней восстановилось у 78,8%, через 60 дней — у 87,7%, через 90 дней — у 90,3%, через 180 дней — у 98,0% пациентов [15].

Астения и синдром хронической усталости (СХУ). Астения (*англ.* fatigue — усталость) является самым распространенным последствием COVID-19 [9, 10]. Астенический синдром (АС) можно рассматривать как общую реакцию организма на любое состояние**,** угрожающее истощением энергетических ресурсов. Соответственно снижение активности следует расценивать как универсальный психофизиологический механизм сохранения жизнедеятельности организма [16].

Больные жалуются на психическую истощаемость при минимальных умственных нагрузках и постоянное ощущение усталости, общей слабости, одышку, трудности концентрации внимания, сонливость или плохое настроение. Характерной особенностью является то, что относительно небольшая физическая, эмоциональная или когнитивная активность вызывает длительное нарастание усталости и других симптомов. Распространенность АС через 10 нед после инфицирования COVID-19 составляет 52%, через 16—20 нед — 47%, через 6 мес — 10—35% [17—19]. Распространенность усталости и повышенной утомляемости после COVID-19 оказалась намного выше у госпитализированных пациентов [20].

Известно, что в результате перенесенного инфекционного заболевания вирусной или бактериальной этиологии у 75% пациентов развивается так называемый постинфекционный АС. Первые симптомы появляются через 1—2 нед после инфекционной болезни и сохраняются в течение нескольких и более месяцев в виде вегетативной дисфункции с функциональными нарушениями разных органов и систем организма. Выраженность и продолжительность постинфекционной астении зависят от тяжести интоксикационного синдрома, степени вовлечения в патологический процесс нервной системы, наличия осложнений, возраста и преморбидного фона [21]. АС после COVID-19 можно рассматривать как частный случай постинфекционной

астении, широко распространенное следствие перенесенной инфекции, регрессирующее по мере восстановления.

В ряде случаев повышенная утомляемость и снижение толерантности к физическим и когнитивным нагрузкам, сохраняющиеся более 6 мес после COVID-19, могут являться признаками СХУ, причиной которого может быть миалгический энцефаломиелит (МЭ). Постинфекционная астения и СХУ/МЭ — разные патофизиологические состояния, требующие разных дифференциально-диагностического и терапевтического подходов, однако схожая клиническая картина и наличие общих звеньев патогенеза различных форм астении и КН являются главными препятствиями к постановке корректного диагноза.

Для установления диагноза СХУ/МЭ требуется наличие трех из нижеперечисленных симптомов (№№1—3) плюс одного из дополнительных (№№4—5) [22]: 1) утомляемость — заметное снижение или ухудшение способности пациента заниматься деятельностью, которой он хотел бы заниматься до начала болезни, продолжающееся более 6 мес и ассоциированное с впервые возникшей сильной усталостью, не связанной с физической нагрузкой, при этом отдых не улучшает состояния; 2) недомогание после нагрузки — пациенты испытывают ухудшение состояния после воздействия физических или когнитивных нагрузок, стресса; 3) не приносящий освежения сон — пациенты чувствуют усталость после ночного сна; 4) КН — проблемы с мышлением или исполнительной функцией, усугубляющиеся нагрузкой, усилием, стрессом или нехваткой времени; 5) ортостатическая гипотензия — ухудшение состояния при переходе в вертикальное положение, состояние улучшается, если снова лечь или приподнять ноги; проявляется головокружением, усиливающимся при переходе из положения лежа или сидя в положение стоя [18]. У пациентов могут наблюдаться мышечная боль, боль в горле, увеличение и болезненность шейных, затылочных и подмышечных лимфоузлов, повышение температуры тела, артралгия.

Когнитивные нарушения. Более чем у половины больных с невропостковидом (НПК) через месяц после инфицирования сохраняются КН [9, 10]. В PubMed по состоянию на август 2022 г. на эту тему опубликовано 148 383 статьи. Для описания КН после COVID-19 часто используется термин «мозговой туман» (*англ.* brain fog), предложенный самими пациентами.

При опросе 3762 респондентов из 56 стран наиболее частыми симптомами оказались нарушения внимания или концентрации (74,8%); затруднения мышления (64,9%) и исполнительной деятельности (планирования, организации, выяснения последовательности действий, абстрагирования) (57,6%); нарушения способности решения проблем или принятия решений (54,1%); замедление мышления (49,1%) [9]. Кроме того, 72,8% всех респондентов отмечали нарушения памяти, из них 64,8% — краткосрочной; 36,1% испытали долговременную потерю памяти; 12,0% забыли, как выполнять рутинные задачи; 7,3% не смогли формировать новые долговременные воспоминания. Вероятность появления нарушений памяти увеличивалась в первые несколько дней, при этом у 55,9% пациентов нарушения сохранялись и на 4-й месяц.

У большинства пациентов с тяжелым течением COVID-19 наблюдается острый респираторный дистресс-синдром. Распространенность КН после дыхательной недостаточности на момент выписки из стационара колеблется от 70 до 100% и может достигать 80% через 1 год, что приводит к функциональным ограничениям [18]. В 80—85% случаев инфекция SARS-CoV-2 протекает бессимптомно или проявляется легкими гриппоподобными симптомами. Госпитализированные больные, особенно те, кто поступает в отделение интенсивной терапии, подвержены бóльшему риску проявления КН, хотя они могут также проявляться у пациентов с легкой формой COVID-19 и даже у изначально бессимптомных лиц [19].

Аффективные расстройства, включая тревогу и депрессию, относятся к частым последствиям COVID-19. По данным метаанализа, включившего 10 530 пациентов, тревожное расстройство в сроки, превышающие 4 нед, отмечено у 23%, депрессия — у 17% [20]. В мультицентровом исследовании выявлена связь депрессии с женским полом, количеством дней, проведенных в больнице, и ранее сопутствующими заболеваниями [21].

Для психических расстройств по сравнению с неврологическими связь с маркерами тяжести течения COVID-19 менее характерна, что подтверждает значимость психологических факторов. К ним относятся потенциальная угроза заражения коронавирусной инфекцией, ограничения, связанные с пандемией, обилие недостоверных и противоречивых сведений в средствах массовой информации [22].

Анализируя распространенность аффективных нарушений после COVID-19, нужно учитывать их наличие у пациентов до инфицирования. В ретроспективном исследовании с участием 236 379 пациентов, которые наблюдались в течение 6 мес после COVID-19, у 17,4% было диагностировано тревожное расстройство, но впервые этот диагноз установлен у 7,1%, из 13,7% пациентов с депрессией — у 4,2% [23]. Постепенно, в течение года после острой инфекции, у большинства пациентов наблюдалось хорошее физическое и функциональное восстановление — и они вернулись к своим исходным работе и образу жизни, хотя состояние их здоровья оставалось хуже по сравнению с участниками в контрольной группе [24].

Нарушения сна различной степени относятся к числу долгосрочных последствий и проявляются в течение от нескольких недель до нескольких месяцев после первоначальной инфекции [25]. В приведенном выше метаанализе неврологических нарушений после COVID-19 распространенность инсомнии составляет 32,9% (ДИ 6,5—67,4) [10]. В некоторых исследованиях указано на отсутствие связи инсомнии с тяжестью заболевания [26], в то время как в других исследованиях такая связь, особенно с госпитализацией в реанимационное отделение, подтверждается [21]. В случаях с впервые выявленной инсомнией наибольшая ее частота регистрировалась у молодых пациентов [27].

Мышечно-скелетная боль. По данным метаанализа МСБ, определяемая как боль, возникающая в мышцах, суставах, сухожилиях, связках и костях, распространена у пациентов с НПК в 27,8% (ДИ 12,7—46%) случаев [10]. МСБ может быть как генерализованной, так и локальной. Локализованная боль чаще наблюдается в шейном и поясничном отделах позвоночника и нижних конечностях [28]. Боль ноцицептивного типа встречается значительно чаще, чем нейропатическая [29]. Наиболее часто артралгии вовлекают коленный, голеностопный и плечевой суставы [30]. Более выраженная распространенность персистирующей МСБ отмечена у пациентов с тяжелым течением COVID-19 [31]. Показана статистически значимая связь между более высоким индексом массы тела и повышенным риском персистирующей артралгии и миалгии [30].

Синдромы дисавтономии. Дисавтономия — недостаточная или повышенная активность симпатического или парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. При по-

следствиях COVID-19 имеет широкий спектр клинических проявлений, включая колебания артериального давления, одышку, боль в груди, учащенное сердцебиение, ортостатическую гипотензию, дисфункцию мочевого пузыря и изменения функций кишечника [32]. Наиболее часто встречаются синдромы ортостатической непереносимости, включающие ортостатическую гипотензию, вазовагальный обморок и синдром постуральной ортостатической тахикардии [33]. Распространенность ортостатической гипотензии при длительном течении COVID-19 может колебаться от 10 до 41% [34]. Ряд сообщений касаются стойкой тахикардии [35].

Таким образом, НПК представлен разнообразными неврологическими синдромами. Семиологический анализ таких синдромов, как астения, КН, аффективные расстройства, дисавтономия, инсомния, позволил установить их связь со стволовыми и медиобазальными неспецифическими системами мозга. Согласно представлениям А.Р. Лурии, в первый функциональный блок (энергетический) головного мозга входят восходящая ретикулярная активирующая система мозгового ствола, лимбическая система, гипоталамическая область, медиобазальные отделы лобной и височной долей, стриопаллидарная система [36].

Подтверждением поражения этих структур при COVID-19 являются результаты британского первого продольного исследования, в котором сравнили результаты магнитно-резонансной томографии мозга до и после перенесенной инфекции COVID-19 и сопоставили их с данными пациентов контрольной группы, которые COVID-19 не болели. В исследовании приняли участие 782 респондента, в том числе 394 пациента, перенесших COVID-19. Наиболее выраженное уменьшение толщины и объема серого вещества у переболевших COVID-19 зарегистрировано в левой парагиппокампальной извилине, левом верхнем (дорсальном) островке, левой орбитофронтальной коре, левой передней поясной коре, левой надмаргинальной извилине и правом височном полюсе [37]. Асимметрия с преимущественным поражением структур левого полушария, по мнению авторов, может быть связана как с асимметрией самой обонятельной системы, обонятельной луковицы, так и с обонятельными процессами, поскольку левое полушарие более вовлечено в эмоциональный аспект обонятельной памяти [37].

Аналогичные данные получены при метаанализе результатов нейровизуализации при COVID-19 с включением 27 исследований, где отмечено преимущественное вовлечение обонятельной системы с нарушениями четырех обонятельных структур, а также соседних областей мозга, включая префронтальные и лимбические области. Изменения также выявлялись в мозолистом теле, поясной коре и островке, вовлекали обонятельную систему мозга [38]. Эти данные объясняют причину клинически выраженного преимущественного поражения медиобазальных неспецифических систем мозга при коронавирусной инфекции. Остается открытым вопрос о причинно-следственной связи подобного избирательного поражения, поскольку рецепторы ангиотензинпревращающего фермента (АПФ2), к которым прикрепляется посредством S-протеина вирус SARS-CoV-2, локализуются в нейронах, глиальных клетках и микроглии во всех отделах головного мозга.

Несомненным является утверждение, что входные ворота для вируса — это обонятельный нерв и его связи с центральными структурами так называемой старой коры. Обонятельный путь начинается в биполярных клетках обонятельного эпителия верхних носовых раковин, оттуда его аксоны идут к обонятельной луковице, где образуют синапсы с клетками этой структуры. Впоследствии нерв делится на две ветви и направляется к обонятельному ядру, находящемуся в грушевидной коре височной доли [39]. Далее проводники направляются в инфралимбическую кору, базальные ганглии (вентральный паллидум и боковое преоптическое ядро) и дорзальный шов среднего мозга [40].

Тот факт, что входными воротами для вируса SARS-CoV-2 в головном мозге является обонятельный нерв, несомненен, но это не может полностью объяснить высокую частоту поражения головного мозга в постковидном периоде. По данным метаанализа 24 исследований, проведенных в 13 странах (n=8438), распространенность аносмии составила 41,0% (95% ДИ 28,5%—53,9%) [41]. Возможным объяснением поражения центров вегетативной регуляции может быть гематогенное распространение вируса, инфекционное и иммунное поражение эндотелиальных клеток сосудов и формирование эндотелиита. Действительно, эндотелиальная дисфункция является ведущим патофизиологическим синдромом в остром периоде COVID-19 [42]. Однако эндотелиит характеризуется поражением сосудистого эндотелия во всей системе микрогемоциркуляции головного мозга и не может объяснить преимущественное вовлечение структур первого энергетического блока при COVID-19.

Нами выдвинута гипотеза, что дополнительными воротами для проникновения вируса в головной мозг являются структуры циркумвентрикулярной системы, к которой относятся участки головного мозга, расположенные вокруг желудочков или близко к ним.

Циркумвентрикулярные органы (ЦВО) — ряд структур головного мозга, расположенных по границам третьего желудочка и обеспечивающих связь между центральной нервной системой (ЦНС) и кровеносной системой в области, где ГЭБ является наиболее проницаемым. ЦВО включают три сенсорные структуры и несколько секреторных органов. Сенсорные органы — сосудистый орган терминальной пластинки, субфорникальный орган и самое заднее поле — обеспечивают передачу информации о химическом составе крови в другие отделы нервной системы. Секреторные органы включают субкомиссуральный орган, нейрогипофиз, прикрепленную пластинку (эмбриональный остаток стенки, покрывающей верхнюю поверхность зрительного бугра) и шишковидное тело. Эти органы выделяют гормоны и другие вещества в кровеносную систему, обеспечивая вместе с чувствительными органами регуляцию гомеостаза крови [43]. Кроме того, функции ЦВО связывают с регуляцией артериального давления, жажды, голода, иммунной системы и репродуктивных функций [44]. Таким образом, ЦВО являются важным компонентом системы нейроэндокринной регуляции.

ЦВО характеризуются отсутствием типичного ГЭБ, что позволяет установить более тесные связи между ЦНС и периферическим кровотоком [45]. ЦВО, обладая сенсорной и собственной секреторной функциями, пронизаны густой сетью сосудов и капилляров, которые обеспечивают проницаемость ГЭБ и беспрепятственный перенос биологически активных веществ, не способных проникать через ГЭБ в других местах [46]. ЦВО имеют эфферентные проекции к вегетативным центрам в гипоталамусе и мозговом веществе, что приводит к модуляции вегетативных функций ЦНС [43, 47].

При проникновении вируса через ЦВО в неспецифические системы мозга в них в последующем развивается эндотелиит с нарушением функций сосудистого эндотелия, вызывая гиперкоагуляцию, тромбообразование и нарушение

микрогемоциркуляции. В результате нарушения проницаемости ГЭБ иммунные клетки и цитокины поступают в паренхиму мозга, вызывая воспаление и гипоперфузию. Развитию этой патологии также способствуют окислительный стресс и митохондриальная дисфункция, играющие важную роль в развитии постковидных нарушений [48].

Возможные терапевтические стратегии при постковидных неврологических нарушениях

Особенностью лечения постковидных неврологических нарушений является отсутствие результатов доказательных исследований, которые следовало бы принимать за основу лечения. Поэтому в данных случаях должны применяться другие принципы современной медицины: патогенетическое обоснование назначения лекарственных препаратов и пациентоориентированность [48—51]. Исходя из представлений о патогенезе патологических реакций, развивающихся при первоначальном инфицировании вирусом SARS-CoV-2, и последующих, вторичных, феноменов, а также клинических проявлений НПК, можно сформулировать следующие терапевтические технологии:

1. Лекарственные препараты, потенциально воздействующие на функцию эндотелия. К ним относятся стимуляторы синтеза эндотелиальных вазодилататоров (ингибиторы АПФ, фосфодиэстеразы), ингибиторы или антагонисты эндотелиальных констрикторных факторов (блокаторы кальциевых каналов, антагонисты рецепторов ангиотензина II), антиоксиданты.

2. Ацетилсалициловая кислота для пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском (артериальная гипертензия, сахарный диабет, дислипидемия, ожирение, курение и др.), поскольку коронавирусная инфекция может рассматриваться в качестве фактора сердечно-сосудистого риска.

3. Многофункциональные препараты, воздействующие на различные звенья патологического каскада в постковидном периоде и оказывающие нейропротективное действие. В числе нейропротекторов, обладающих мультимодальными эффектами, хорошо зарекомендовали себя лекарственные препараты пептидной природы, которые в экспериментальных исследованиях доказали возможности влияния на различные звенья патогенеза неврологических заболеваний и продемонстрировали значимые положительные эффекты в ходе клинических исследований [50—54].

Представителем класса нейропептидов является препарат Кортексин. Препарат Кортексин обладает системным и локальным противовоспалительными эффектами, он достоверно снижает уровни основных цитокинов воспаления — интерлейкина (ИЛ)-1 и фактора некроза опухоли α [55]. Взаимодействуя с креатинкиназой ВВ, препарат оказывает влияние на энергетический метаболизм, обеспечивая нейропротективный эффект в условиях гипоксии, стимулирует восходящую норадренергическую систему, обладает мембраностабилизирующим и антиоксидантным эффектами [56]. Уменьшение экспрессии провоспалительных цитокинов снижает проницаемость ГЭБ и тем самым способствует повышению его плотности [57]. Белки цитоскелета, взаимодействующие с Кортексином (актин, протеин 14-3-3-α/β), образуют плотные контакты в эндотелии сосудов, способствуя сохранению целостности ГЭБ, что крайне важно в условиях вирусного поражения [58].

В наблюдательной программе «КОРТЕКС» с участием 674 неврологов из всех регионов Российской Федерации, а также Азербайджана, Киргизии и Казахстана обследованы 979 пациентов с постковидным синдромом (средний возраст 54,6±4,5 года, 328 мужчин и 651 женщина, давность перенесенной инфекции COVID-19 от 1 до 12 мес). Всем пациентам методом случайной выборки назначался Кортексин в дозах 10 мг или 20 мг в/м в течение 10 дней [59]. Применение Кортексина в разных дозировках приводило к статистически значимой коррекции когнитивных нарушений и уменьшало выраженность астении и тревожно-депрессивных расстройств вне зависимости от длительности заболевания. Выявлен дозозависимый эффект Кортексина в отношении астенических и тревожно-депрессивных расстройств, статистически более значимый эффект отмечен при назначении 20 мг препарата. Улучшение когнитивных функций проявлялось вне зависимости от дозы препарата, что соответствует результатам предыдущих исследований [60]. После курсового применения Кортексина для потенцирования его противоастенического и ноотропного действия целесообразно применение таблетированных препаратов (таких как этилметилгидроксипиридина сукцинат, фонтурацетам, идебенон, сульбутиамин).

4. Препараты с антидепрессивным и анксиолитическим действием. В этой группе препаратов с учетом патогенетических особенностей COVID-19 перспективно применение агонистов σ_1-рецепторов. Данные рецепторы широко представлены в разных структурах ЦНС, они экспрессируются как глией, так и нейронами; σ_1-рецептор представляет собой белок-шаперон эндоплазматического ретикулума с различными функциями, включая регуляцию продукции цитокинов посредством взаимодействия с сенсором стресса эндоплазматического ретикулума и уменьшение повреждающих воспалительных реакций [61].

Зоны максимальной представленности σ_1-рецепторов — гиппокамп, зубчатая извилина, гипоталамус, обонятельные луковицы, различные слои коры, голубое пятно, компактная часть черной субстанции, красное ядро, задний шов, задний рог спинного мозга. Их концентрация особенно высока в зонах, ответственных за память, эмоции, сенсорное (болевое) восприятие и тонкую моторику. Модулирующий эффект σ_1-рецепторов на нейротрансмиттерные системы включает усиление глутаматергической, ацетилхолинергической и серотонинергической нейротрансмисии [62].

С учетом широкой представленности σ_1-рецепторов в ЦНС и их модулирующей роли на клеточном и нейротрансмиттерном уровнях σ_1-лиганды могут рассматриваться как перспективные субстанции для применения при различных патологических состояниях, таких как депрессия, тревога, когнитивный дефицит, аналгезия и др. В числе антидепрессантов наиболее высокую аффинность к σ_1-рецепторам имеет флувоксамин [63].

5. Снотворные препараты. Для лечения инсомнии имеется большой выбор лекарственных средств. Для кратковременного лечения острой инсомнии показано применение доксиламина, влияющего на H_1-рецепторы гистамина. Для лечения хронической инсомнии широко используются Z-гипнотики (зопиклон, золпидем, залеплон), мелатонин и агонисты мелатониновых рецепторов, антидепрессанты со снотворным действием (амитриптилин, тразодон, миансерин).

Заключение

НПК характеризуется широким спектром неврологических синдромов, во многом связанных с поражением неспецифических систем головного мозга. Возможным

объяснением преимущественного поражения этих структур головного мозга являются их анатомические и функциональные связи с ЦВО, слабо защищенными ГЭБ, которые можно рассматривать как дополнительные ворота для проникновения вируса SARS-CoV-2 в паренхиму головного мозга с развитием последующих воспалительных и иммунных реакций. Изучение характера патологических реакций в постковидном периоде дает возможность патогенетического обоснования терапевтических технологий.

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.
The author declares no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. COVID-19 Excess Mortality Collaborators. Estimating excess mortality due to the COVID-19 pandemic: A systematic analysis of COVID-19-related mortality, 2020-21. *Lancet.* 2022;399:1513-1536. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02796-3
2. Greenhalgh T, Knigh M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026. https://doi.org/10.1136/bmj.m3026
3. Amenta E, Spallone A, Rodriguez-Barradas M, et al. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. Open Forum Infectious Diseases. 2020. *Review of Postacute COVID-19.* 2020;7(12):ofaa509. https://doi:10.1093/ofid/ofaa509
4. Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine.* 2021;27(4):601-615. https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z
5. Majersik J, Reddy V. Acute neurology during tye COVID-19 pandemic: Supporting the front line. *Neurology.* 2020;94(24):1055-1057. https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009564
6. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. *Новости неврологии.* 2020;4(66):2-5. Fedin AI. Neurological clinical pathology associated with COVID-19. *News of Neurology*. 2020;4(66):2-5. (In Russ.).
7. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19. *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа.* 2020;10(2):312-329. Fedin AI. Neurological clinical pathology associated with COVID-19. *Neurology and Neurosurgery. Eastern Europe.* 2020;10(2):312-329. (In Russ.). https://doi.org/10.34883/PI.2020.2.2.024
8. Chou S, Beghi E, Helbok R, et al. GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA. Network Open.* 2021;4(5):e2112131. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131
9. Davis E, Assaf G, McCorkell L, et al. Characterizing long COVID in international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *Lancet Discovery Sci.* 2021;38(7):101019. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019
10. Graham E, Clark J, Orban Z, et al. Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Publ Health.* 2022;15(8):856-869. https://doi.org/10.1002/acn3.51350
11. Martelletti P, Bentivegna E, Luciani M, et al. Headache as a prognostic factor for COVID-19. Time to re-evaluate. *SN Compr Clin Med.* 2020;2(12):2509-2510. https://doi.org/10.1007/s42399-020-00657-7
12. López J, García-Azorín D, Planchuelo-Gómez Á, et al. Phenotypic characterization of acute headache attributed to SARS-CoV-2: An ICHD-3 validation study on 106 hospitalized patients. *Cephalalgia.* 2020;40(13):1432-1442. https://doi.org/10.1177/0333102420965146
13. Di Stadio A, Brenner M, De Luca P, et al. Olfactory dysfunction, headache, and mental clouding in adults with Long-COVID-19: what is the link between cognition and olfaction? A Cross-Sectional Study. *Brain Sci.* 2022;12(2):154. https://doi.org/10.3390/brainsci12020154
14. Lechien J, Chiesa-Estomba C, De Stati D, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277(6):2251-2261. https://doi.org/10.1007/s00405-020-05965-1
15. Tan B, Han R, Zhao J, et al. Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ.* 2022;378:o1939. https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069503
16. Воробьева О.В. Многогранность феномена астении. *РМЖ.* 2012;5:248-252. Vorobyova OV. The versatility of the phenomenon of asthenia. *Rus Med J.* 2012;5:248-252. (In Russ.).
17. Townsend L, Iam D, Adam H, et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One.* 2020;15:e0240784. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0240784
18. Sandler C,Vegard B, Willer R, et al. Long COVID and post-infective fatigue syndrome: A review. *Open Forum Infect. Dis.* 2021;8:440-444. https://doi.org/10.1093/ofid/ofab440
19. Sperling S, Andreas F, Steffen L, et al. Fatigue is a major symptom at COVID-19 hospitalization follow-up. *J Clin Med.* 2022;11(9):2411. https://doi.org/10.3390/jcm11092411
20. Al-Aly Z, Xie J, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature.* 2021;594(7862):259-264. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9
21. Шишкова В.Н. Астенический синдром в неврологической и общетерапевтической практике. *Consilium Medicum.* 2020;22(9):65-67. Shishkova VN. Fatigue in neurological and general therapeutic practice. *Consilium Medicum.* 2020;22(9):65-67. (In Russ.). https://doi.org/10.26442/20751753.2020.9.200343
22. Sotzny F, Blanco J, Capelli E, et al. European Network on ME/CFS (EUROMENE). Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome — Evidence for an autoimmune disease. *Autoimmun Rev.* 2018;17(6):601-609. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.01.009
23. Altuna M, Sánchez-Saudinós M, Lleó L. Cognitive symptoms after COVID-19. *Neurol Persp.* 2021;1(1):16-24. https://doi.org/10.1016/j.neurop.2021.10.005
24. Garrigues E, Janvier, Kherabi J, et al. Post-discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19. *J Infect.* 2020;81:4-6. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029
25. Premraj L, Kannapadi N, Briggs J, et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci.* 2022;434:120162. https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162
26. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, de-la-Llave-Rincón AI, et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequela in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect.* 2021;83(7):496-522. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.022
27. Greenhawt M, Kimball S, DunnGalvin A, et al. Media influence on anxiety, health utility, and health beliefs early in the SARS-CoV-2 pandemic — A survey study. *J Gen Intern Med.* 2021;36(5):1327-1337. https://doi.org/10.1007/s11606-020-06554-y
28. Taquet M, Geddes J, 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;8:416-427. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5
29. Huang L, Yao Q, Gu X, et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Lancet.* 2021;398:747-758. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4
30. Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, et al. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res.* 2021;147:110525. https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525
31. Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-232. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8

32. Alghamdi H, Alrashed A, Jawhari A, Abdel-Moneim A. Neuropsychiatric symptoms in post-COVID-19 long haulers. *Acta Neuropsychiatrica*. 2022;May 11:1-12. https://doi.org/10.1017/neu.2022.13

33. Adnan J, Saleemi H, Shafqat A, et al. Tendency of post COVID muscle and joint pains. *Med Forum Mon*. 2021;32(4):161-163. https://doi.org/10.2147/JPR.S365026

34. Wahlgren C, Divanoglou A, Larsson M, et al. Rehabilitation needs following COVID-19: five-month post-discharge clinical follow-up of individuals with concerning self-reported symptoms. *EClin Med*. 2022;43:1-14. https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101219

35. Karaarslan F, Güneri F, Kardeş S. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months. *Clin Rheumatol*. 2022;41(1):289-296. https://doi.org/10.1007/s10067-021-05942-x

36. Leite V, Rampim D, Jorge V, et al. Persistent symptoms and disability after COVID-19 hospitalization: data from a comprehensive telerehabilitation program. *Arch Phys Med Rehabil*. 2021;102(7):1308-1316. https://doi.org/10.1016/j.apmr.2021.03.001

37. Chadda K, Blakey E, Huang CL-H. Long COVID-19 and Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome — Is Dysautonomia to Be Blamed? *Front Cardiovasc Med*. 2022;9:860198. https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.860198

38. 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

39. Shouman K. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: An early experience. *Clin Auton Res*. 2021;31:385-394. https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8

40. Stahlberg M, Reistam U, Fedorowski A, et al. Post-COVID-19 tachycardia syndrome: A distinct phenotype of post-acute COVID-19 syndrome. *Am J Med*. 2021;134:1451-1456. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.07.004

41. Лурия А.Р. *Высшие корковые функции человека и их нарушения при локальных поражениях мозга*. М.: Академический проект; 2000:512.
Luria AR. *Higher cortical functions of a person and their disorders in local brain lesions*. M.: Academic Project; 2000:512. (In Russ.).

42. Douaud G, Lee S, Alfaro-Almagro F, et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank. *Nature*. 2022;604:697-707. https://doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5

43. Najt P, Helen L, Richards H, Fortune D. Brain imaging in patients with COVID-19: A systematic review. *Brain Behav Immun Health*. 2021;16:100290. https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100290

44. Needham E, Chou S, Coles A. et al. Neurological Implications of COVID-19 Infections. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):667-671. https://doi.org/10.1007/s12028-020-00978-4

45. Agyeman A, Lee Chin K, Landersdorfer C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc*. 2020;95(8):1621-1631. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030

46. Zhang J, Tecson K, McCullough P. Endothelial dysfunction contributes to COVID-19-associated inflammation and coagulopathy. *Rev Cardiovasc Med*. 2020;21(3):315-319. https://doi.org/10.31083/j.rcm.2020.03.126

47. Henri D, Pierre-Yves R. The circumventricular organs: An atlas of comparative anatomy and vascularization. *Brain Res Rev*. 2007;56:119-147. https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.06.002

48. Neurobiology of Body Fluid Homeostasis: Transduction and Integration. Chapter 2. Circumventricular Organs. De Luca L, Menani J, Johnson A, eds. CRC Press/Taylor & Francis; 2014.

49. Cottrell GT, Ferguson AV. Sensory circumventricular organs: Central roles in integrated autonomic regulation. *Reg Pept*. 2004;117(1):11-23. https://doi.org/10.1016/j.regpep.2003.09.004

50. Пикалюк В.С., Корсунская Л.Л., Роменский А.О., Шаймарданова Л.Р. Циркумвентрикулярная система как «ворота» в головной мозг. *Таврический медико-биологический вестник*. 2013;61(1):270-275.
Pikalyuk VS, Korsunskaya LL, Romensky AO, Shaimardanova LR. The circumventricular system as a "gateway" to the brain. *Tauride Medico-Biological Bulletin*. 2013;61(1):270-275. (In Russ.).

51. Jeong J, Dow S, Young C. Sensory Circumventricular Organs, Neuroendocrine Control, and Metabolic Regulation. *Metabolites*. 2021;11(8):494-499. https://doi.org/10.3390/metabo11080494

52. Stefanou M, Palaiodimou L, Bakola E, et al. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: a narrative review. *Ther Adv Chronic Dis*. 2022;13:1-21. https://doi.org/10.1177/20406223221076890

53. Петров В.И. Базисные принципы и методология доказательной медицины. *Вестник ВолгГМУ*. 2011;38(2):3-7.
Petrov VI. Basic principles and methodology of evidence-based medicine. *Bulletin of VolgSMU*. 2011;38(2):3-7.

54. Федин А.И., Саверская Е.Н., Бадалян К.Р. Мультимодальные терапевтические стратегии в лечении цереброваскулярной болезни. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(12):1-7.
Fedin AI, Saverskaya EN, Badalyan KR. Multimodal therapeutic strategies in the treatment of cerebrovascular disease. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2021;121(12):1-7. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro2021121121112

55. Нестеренко А.Н., Онуфриев М.В., Гуляева Н.В. и др. Влияние препарата Кортексин на свободнорадикальное окисление и воспалительные процессы у крыс с нормальным и ускоренным старением. *Нейрохимия*. 2018;2(35):187-198.
Nesterenko AN, Onufriev MV, Gulyaeva NV, et al. The effect of Cortexin on free radical oxidation and inflammatory processes in rats with normal and accelerated aging. *Neurochemistry*. 2018;2(35):187-198. (In Russ.). https://doi.org/10.7868/S1027813318020127

56. Яковлев А.А., Гуляева Н.В. Молекулярные партнеры Кортексина в мозге. *Нейрохимия*. 2017;33:1:91-96.
Yakovlev AA, Gulyaeva NV. Molecular partners of Cortexin in the brain. *Neurochemistry*. 2017;33:1:91-96. (In Russ.). https://doi.org/10.1134/S1819712416040164

57. Ludewig P, Winneberger J, Magnus T. The cerebral endothelial cell as a key regulator of inflammatory processes in sterile inflammation. *J Neuroimmunol*. 2019;326:38-44. https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2018.10.012

58. Kurkin D, Bakulin D, Morkovin E. et al. Neuroprotective action of Cortexin, Cerebrolysin and Actovegin in acute or chronic brain ischemia in rats. *PLoS One*. 2021;16(7):E0254493. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0254493

59. Путилина М.В., Мутовина З.Ю., Курушина О.В. и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84-90.
Putilina MV, Mutovina ZYu, Kurushina OV, et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2022;122(1):84-90. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184

60. Федин А.И., Бельская Г.Н., Курушина О.В. и др. Дозозависимые эффекты кортексина при хронической ишемии головного мозга (результаты многоцентрового рандомизированного контролируемого исследования). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018;118(9):35-42.
Fedin AI, Belskaya GN, Kurushina OV, et al. Dose-dependent effects of cortexin in chronic cerebral ischemia (results of a multicenter randomized controlled study). *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2018;118(9):35-42. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/jnevro201811809135

61. Rosen DA, Seki SM, Fernández-Castañeda A, et al. Modulation of the sigma-1 receptor-IRE1 pathway is beneficial in preclinical models of inflammation and sepsis. *Sci Transl Med*. 2019;11(478):eaau5266.

62. Guitart X, Codony X, Monroy X. Sigma receptors: biology and therapeutic potential. *Psychopharmacology (Berl)*. 2004;174:301-319.

63. Воробьева О.В. Нейрофармакологический потенциал сигма1-рецепторов — новые терапевтические возможности. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2012;10(2):51-56.
Vorobyova OV. Neuropharmacological potential of sigma1-receptors: new therapeutic possibilities. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2012;10(2):51-56. (In Russ.).

Поступила 05.10.2022
Received 05.10.2022
Принята к печати 06.10.2022
Accepted 06.10.2022