

DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-*1-7

Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19

П.Р. Камчатнов¹, Э.Ю. Соловьева¹, Д.Р. Хасанова², В.В. Фатеева³¹ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва, Россия²ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России, Казань, Россия³ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Астенические расстройства — одна из самых актуальных и сложных проблем в практике врачей различных специальностей. Постинфекционная астения представляет собой достаточно распространенный синдром, основными проявлениями которого являются выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, ощущение усталости. Перенесенный COVID-19 приводит к многочисленным эмоциональным, когнитивным и вегетативным расстройствам, резко снижающим качество жизни пациентов, замедляющим процесс восстановления и возвращения к исходному уровню повседневной активности. Целесообразность введения понятия постковидного синдрома обусловлена широкой распространенностью астенических, когнитивных и вегетативных нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, их значительной частотой, превосходящей таковую у пациентов, перенесших другие инфекционные заболевания, а также значительным снижением качества жизни. В статье рассматриваются клинические проявления постковидного синдрома, анализируются результаты исследований патогенеза данного состояния. По мнению авторов, всем пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, может быть рекомендована оценка когнитивных функций и астенического синдрома с последующим назначением оптимальной терапии. Обсуждаются возможности лечения пациентов с постковидным синдромом, в частности, перспективы применения препарата Проспекта®, ранее показавшего эффективность при лечении пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: COVID-19, постковидный синдром, астенические расстройства, когнитивные нарушения, Проспекта.

ДЛЯ ЦИТИРОВАНИЯ: Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. РМЖ. Медицинское обозрение. 2021;5(*):1–7. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-*1-7.

Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection

P.R. Kamchatnov¹, E.Yu. Solov'eva¹, D.R. Khasanova², V.V. Fateeva³¹Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russian Federation²Kazan State Medical University, Kazan, Russian Federation³I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

Asthenic disorders are one of the most critical and challenging issues in various medical disciplines. Postinfectious asthenia is relatively common. Its major presentations are a significant long-lasting physical and intellectual fatigue. The COVID-19 infection results in numerous emotional, cognitive, and vegetative disorders, drastically reducing the quality of life and preventing rehabilitation and returning to baseline everyday activity. The rationale for introducing the term "post-COVID syndrome" is accounted for by the high prevalence of asthenic, cognitive, and vegetative disorders after the COVID-19 infection and their higher rate compared to other infections and a significant reduction in the quality of life. This paper discusses clinical presentations of the post-COVID syndrome and analyzes the findings on the pathogenesis of this condition. The authors declare that all patients after the COVID-19 infection should undergo the assessment of cognitive functions and asthenic syndrome followed by adequate treatment prescription. The paper describes treatment modalities for the post-COVID syndrome, e.g., the perspective use of Prospecta®, which demonstrated the efficacy for acute and chronic disorders of brain circulation.

KEYWORDS: COVID-19, post-COVID syndrome, asthenic disorders, cognitive disorders, Prospecta.

FOR CITATION: Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. Russian Medical Inquiry. 2021;5(*):1–7 (in Russ.). DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-*1-7.

ВВЕДЕНИЕ

Астенические расстройства — одна из самых актуальных и сложных проблем в практике врачей различных специальностей. Это связано с высокой распространенностью астении. До 50% пациентов на амбулаторном приеме у терапевта жалуются на по-

вышенную слабость, утомляемость, снижение умственной работоспособности [1].

Астенический синдром проявляется повышенной утомляемостью, слабостью, нарушением сна, утратой способности к длительному умственному и физическому напряжению, а также аффективными симптомами

в виде раздражительности, частой смены настроения. Для пациентов с астеническим синдромом характерна повышенная возбудимость, быстро сменяющаяся истощаемостью. Астения может развиваться в рамках синдрома хронической усталости, также симптомы астении являющиеся базовыми для различных нозологий, предшествую или завершая течение болезни [1]. Астенические расстройства могут быть проявлением широкого спектра как соматических, так и психических заболеваний, в связи с чем принципиально важным является установление их нозологической принадлежности. Зачастую требуется углубленное лабораторно-инструментальное обследование, консультации специалистов (психиатр, эндокринолог и пр.), нейропсихологическое обследование для установления природы астенического расстройства. Очевидно, что выявление астенического расстройств и прилагаемые усилия по его коррекции не исключают необходимости поиска основного заболевания, потенциально курабельного, и борьбы с ним.

Постинфекционная астения представляет собой достаточно распространенный, хорошо изученный синдром, основными проявлениями которого являются выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, ощущение усталости после перенесенных инфекционных заболеваний [2], обусловленных вирусными [3], бактериальными [4] и другими возбудителями. Поскольку инфекционные агенты не всегда могут быть идентифицированы, а прямая связь воздействия инфекционного агента и развивающихся впоследствии, после острой стадии заболевания, астенических и вегетативных расстройств не всегда может быть установлена, для обозначения таких состояний используется термин «поствирусный синдром усталости» [5, 6]. В течение нескольких дней, недель после внедрения в организм инфекционного возбудителя у пациентов наблюдается прогрессирующее снижение функциональных возможностей со стороны различных систем организма. Повышенная утомляемость приводит к снижению качества жизни в среднем на 50% по сравнению с исходным и сохраняется от нескольких недель до более чем 6 мес. [7].

Клинические проявления постковидного синдрома

Несмотря на то, что при COVID-19 в центре внимания находятся острые респираторные нарушения и возможности их коррекции, сформировалось понимание, что многие переболевшие пациенты, уже не имеющие острых проявлений инфекционного заболевания, при отрицательных результатах ПЦР-теста, испытывают стойкие физические, когнитивные и психологические расстройства.

Изначально постковидный синдром рассматривался в виде симптомокомплекса, который развивается во время или вскоре после перенесенного COVID-19, продолжается более 12 нед. и не объясняется альтернативным диагнозом [8]. Данный термин, предложенный Национальным институтом здравоохранения и качества ухода (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) Великобритании, включал и продолжающийся симптомный COVID-19, и пост-COVID-19 синдром. В конце февраля 2021 г. для разделения понятий «длительно протекающий COVID-19» и «постковидный синдром» Э. Фаучи (США) предложено использование вместо «long COVID-19»

нового акронима — PASC (англ.: post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection/COVID-19 — постострые последствия COVID-19) [9]. В настоящее время постковидная астения рассматривается как снижение физической и/или умственной работоспособности в результате изменений центральных, психологических и/или периферических механизмов вследствие COVID-19 [10]. По инициативе российских терапевтов в МКБ-10 появился отдельный код для описания постковидного синдрома: U09.9 — Состояние после COVID-19. Постковидная астения рубрифицируется в МКБ-10 как G93.3 — Синдром усталости после перенесенной вирусной инфекции.

Целесообразность введения понятия постковидного синдрома обусловлена широкой распространенностью астенических, когнитивных и вегетативных нарушений у перенесших COVID-19, их значительной частотой, превосходящей таковую у пациентов, перенесших другие инфекционные заболевания, а также значительным снижением качества жизни пациентов [11]. После перенесенного COVID-19 развиваются астения/усталость, неспособность сосредоточиться или так называемый «мозговой туман», депрессия, беспокойство, нарушения сна, а также многочисленные и разнообразные вегетативные нарушения (лабильность пульса и артериального давления, ортостатическая тахикардия и гипотензия, гастроинтестинальные расстройства, дерматологические нарушения в виде локальной гиперемии, кожного зуда, нарушений потоотделения и пр., обусловленные в том числе дисфункцией тучных клеток) [12]. Симптоматика возникает спустя некоторое время после заражения или развивается позднее и сохраняется в течение нескольких месяцев.

Повышенная утомляемость и чувство усталости — наиболее распространенные проявления как острого COVID-19, так и его последствий [13]. Наиболее масштабным исследованием, посвященным изучению распространенности симптомов именно длительного COVID-19, является метаанализ 7 исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет с периодом наблюдения 14–110 дней), который показал, что у 80% пациентов с COVID-19 сохраняются симптомы после разрешения острого воспалительного заболевания. Наиболее частыми являются чувство усталости (58%), головная боль (44%), расстройства внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%) [14]. Другие симптомы связаны с поражением дыхательной системы (кашель, дискомфорт в груди, апноэ во сне и др.), сердечно-сосудистой патологией (аритмии, миокардит), эмоциональными и поведенческими расстройствами (когнитивные нарушения, депрессия, тревога, расстройство внимания, обсессивно-компульсивные расстройства) и рядом неспецифических проявлений (шум в ушах, ночная потливость и пр.). В исследовании в когорте амбулаторных пациентов (n=458) показана высокая распространенность (73%) стойкого чувства усталости спустя 4 мес. после выздоровления [15, 16].

Астения после перенесенной коронавирусной инфекции отмечалась и ранее у пациентов, перенесших синдром SARS. На протяжении длительного периода времени она проявлялась стойкой утомляемостью, диффузной миалгией, слабостью, депрессией и нарушениями сна [17]. Поскольку COVID-19 сравнивают с SARS, стоит отметить, что, по данным исследований, у пациентов, перенесших SARS, наблюдалась стойкая астения в течение 1 года от момента заражения [18].

Как свидетельствуют результаты процитированного выше метаанализа, наиболее частыми и стойкими проявлениями постковидного синдрома, помимо астении, оказались когнитивные нарушения, в первую очередь расстройства внимания и снижение концентрации, ощущение «тумана в голове» [14]. Когнитивные нарушения, часто ассоциированные с проявлениями астенического синдрома, нередко наблюдаются при различных соматических заболеваниях, в частности, отмечаются у пациентов с синдромом хронической усталости. С учетом роли когнитивных нарушений в структуре постковидного синдрома и синдрома хронической усталости, высокой частоты встречаемости в клинической практике неудивительно, что во многих исследованиях последствий COVID-19 оцениваются именно эти симптомы [19, 20]. Авторы указывали, что среди пациентов с астеническим синдромом сложности концентрации внимания отмечали 82% обследованных, нарушения памяти — 62%, тогда как вышеперечисленные нарушения отсутствовали у здоровых респондентов из группы сравнения, подобранных по возрасту, полу, образованию и уровню интеллектуального развития [20].

Полученные данные согласуются с результатами обследования отдельных когорт пациентов с астеническим синдромом, астеническим синдромом и фибромиалгией, которые описывали преимущественно проблемы с памятью, снижение внимания и серьезные трудности с обработкой информации по сравнению со здоровыми респондентами из группы контроля [21, 22]. Более того, при отсутствии какого-либо терапевтического вмешательства когнитивные нарушения оставались стабильными в течение 18 мес., спонтанного уменьшения их выраженности не наблюдалось [23].

Последствия перенесенного COVID-19 характеризуются полиморфностью клинических проявлений, включая сочетание эмоциональных, поведенческих, когнитивных и вегетативных нарушений. Наличие у пациента жалоб на снижение памяти и умственной работоспособности, нарушения концентрации внимания требуют крайне аккуратной трактовки, так как могут оказаться проявлением как истинных когнитивных нарушений, так и следствием астенических и иных эмоциональных расстройств. Динамическое наблюдение за пациентом, в том числе с участием специалистов различного профиля, способно повысить вероятность установления правильного диагноза и выбора оптимальной тактики лечения. Также следует отметить, что проведение дальнейших исследований обеспечит более глубокое понимание особенностей клинических проявлений постковидного синдрома, позволит выявить наиболее характерные клинические проявления, обеспечив тем самым повышение качества и надежности диагностики и дифференциальной диагностики данного состояния.

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСТКОВИДНЫХ АСТЕНИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

На сегодняшний день проведено большое число исследований, посвященных выявлению маркеров поражения нейронов и клеток глии головного мозга, а также поиску РНК вируса SARS-CoV-2 в цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и ткани мозга пациентов, умерших от COVID-19. У 100 пациентов с COVID-19 различной степени тяжести было проведено определение в плазме крови содержания таких маркеров, как легкие цепи нейрофиламентов,

кислый глиофибрилярный белок, фактор дифференциации роста 15 (growth differentiation factor 15), который является белком из суперсемейства трансформирующего ростового фактора- β [24]. Авторы установили, что в острой стадии заболевания содержание в крови всех указанных маркеров было повышено, увеличение их концентрации в целом соответствовало тяжести течения заболевания. Через 6 мес. после начала заболевания содержание указанных маркеров вернулось к нормальному уровню, притом что у половины наблюдавшихся пациентов персистировали неврологические нарушения в виде генерализованной слабости и утомляемости, снижения когнитивных функций, «мозгового тумана» (трудности концентрации и снижения умственной работоспособности). Авторы не смогли установить связи между максимальными концентрациями указанных биомаркеров в острой стадии заболевания, с одной стороны, и характером и выраженностью проявлений постковидного синдрома, с другой. Результаты исследования не позволили авторам установить связь между последствиями перенесенного COVID-19 и уровнями маркеров повреждения головного мозга в острой стадии заболевания, а также не выявили признаков продолженного патологического процесса в веществе головного мозга у пациентов с постковидными нарушениями.

Результаты многочисленных исследований, проведенных среди пациентов с COVID-19 (были обследованы пациенты с различными формами заболевания, с поражением нервной системы или без такового), продемонстрировали отсутствие или минимальную выраженность характерных для нейротропных вирусных инфекций изменений ЦСЖ (плеоцитоз, наличие маркеров повреждения гематоэнцефалического барьера (ГЭБ)) [25]. Аналогичным образом у пациентов с COVID-19 вне зависимости от наличия неврологических и психических нарушений и их выраженности не наблюдается патологического интратекального синтеза иммуноглобулинов [26]. В ходе отдельных наблюдений отмечено повышение в крови содержания некоторых специфических для поражения головного мозга маркеров, которое соответствовало тяжести клинических неврологических проявлений COVID-19, однако авторы отмечают неоднозначность полученных результатов и их ограничения, связанные с недостаточным для убедительных выводов числом наблюдений [27]. Выявление самого вируса SARS-CoV-2 (его РНК) в ЦСЖ наблюдается крайне редко, его клиническая значимость относительно невелика. Результаты подавляющего большинства исследований не смогли подтвердить предположение о высокой частоте специфического характера поражения нервной системы в острой стадии COVID-19 или при формировании постковидных нарушений [25, 26].

Обсуждается возможная связь между постковидными неврологическими расстройствами и поражением нейрональных клеток. В частности, рассматривается возможность гематогенного инфицирования эндотелиальных клеток ГЭБ, что делает его проницаемым для большого количества циркулирующих в крови химических веществ и клеток крови, или путем инфицирования самих лейкоцитов, используемых вирусом в качестве транспортера для миграции через ГЭБ [28]. В определенной степени предположение о поражении эндотелия вирусом SARS-CoV-2 может объяснить высокую частоту тромботических осложнений COVID-19, наблюдающихся, в частности, в острой стадии заболевания. Вместе с тем у значитель-

ной части пациентов с постковидным синдромом по результатам нейровизуализационных исследований отсутствуют структурные изменения мозгового вещества, наличием которых можно было бы объяснить имеющиеся неврологические нарушения [29]. Обсуждается роль лимфатической системы головного мозга в патогенезе постковидного синдрома, в частности, астенических нарушений. Синдром повышенной утомляемости после перенесенного COVID-19 может быть результатом затруднения оттока цереброспинальной жидкости, приводящего к застою в лимфатической системе с последующим накоплением в ЦНС токсических продуктов [30].

В качестве одного из ключевых механизмов развития острых и отсроченных неврологических, психических и вегетативных нарушений также рассматривается воспалительная реакция. У пациентов с COVID-19 наблюдается повышение концентрации циркулирующих в крови интерлейкинов (ИЛ) 6, ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-8, фактора некроза опухоли α (ФНО- α), приводящее к системной иммуносупрессии [31], лимфопении и нейтрофилии — ключевым гематологическим признакам COVID-19 [32]. Поступление в мозг данных молекул обуславливает иммунный ответ, в частности, в перичитах, макрофагах и микроглии, что еще больше увеличивает выработку цитокинов и, вероятно, приводит к нарушению церебральных функций [33].

В этой связи исключительный интерес представляют результаты клинического исследования, в ходе которого у 97 пациентов с сосудистой или альцгеймеровской деменцией с наличием системного воспалительного заболевания или без такового оценивали состояние мозгового кровотока, ГЭБ и содержание в крови ИЛ и ряда других маркеров воспаления [34]. Оказалось, что в условиях системной воспалительной реакции у больных наблюдалось повышение концентрации в крови ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6, ИЛ-10, ИЛ-12p70, ИЛ-13, ФНО- α , которое сочеталось с регионарным снижением мозгового кровотока и нарушением проницаемости ГЭБ. Степень указанных нарушений не зависела от уровня β -амилоида и характера деменции. Вполне вероятно, что системная воспалительная реакция при COVID-19 в значительной степени определяет характер и выраженность имеющихся неврологических нарушений, в том числе в отдаленном периоде заболевания. В результате данного исследования были отмечены нарушения проницаемости ГЭБ, которые не были обнаружены в предыдущих исследованиях. Также следует отметить, что наличие системной воспалительной реакции может оказаться причиной развития постковидного синдрома у пациентов с тяжелым течением заболевания, но не является объяснением формирования эмоциональных, когнитивных и вегетативных расстройств у пациентов с COVID-19 легкой и средней тяжести.

Таким образом, на сегодняшний день не существует единой теории, способной объяснить патогенез развития постковидного синдрома, но можно с уверенностью констатировать, что в его основе лежит комплекс воспалительных, иммунных реакций в ответ на острое инфекционное заболевание, дисфункций нейронов, клеток глии, системы мозгового кровотока и ГЭБ. Выраженность и длительность перечисленных реакций, очевидно, в значительной степени связаны с особенностями организма, в частности, с реакцией на инфекционное заболевание.

Возможные подходы к лечению пациентов с постковидным синдромом

Поскольку механизмы постковидной астении и когнитивных нарушений до конца не ясны и только предпринимаются попытки наблюдения за пациентами с постковидным синдромом, специфические подходы к лечению таких больных и их реабилитации находятся на стадии формирования. Интерес представляют результаты пилотных исследований, посвященных оценке эффективности применения различных медикаментозных методов лечения. В частности, обнадеживающие результаты продемонстрированы при применении комплексов физиотерапевтических мероприятий, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, массажа, виртуальной реальности [35–37].

Повышение эффективности лечебных и реабилитационных мероприятий может быть достигнуто за счет оптимально выбранной медикаментозной терапии. В этой связи значительный интерес представляет препарат Проспекта®, разработанный в ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ», который оказывает ноотропное и нейропротективное действие, улучшает когнитивные функции, что обусловлено модулирующим влиянием на активность головного мозга [38, 39]. Результаты клинических исследований продемонстрировали несомненную эффективность препарата при лечении пациентов с острыми и хроническими расстройствами мозгового кровообращения. В результате его применения наблюдается улучшение состояния когнитивных функций, регресс астенических нарушений. Имеются основания полагать [38, 39], что применение препарата Проспекта® способно оказать положительное влияние на состояние пациентов с постковидным синдромом.

Заключение

Влияние SARS-CoV-2 на когнитивную деятельность, а также на возникновение постковидной астении является серьезной проблемой как у пожилых, так и у молодых пациентов. Недостаток данных о патогенезе этих состояний в настоящее время снижает вероятность назначения таким пациентам терапии, которая могла бы способствовать улучшению их состояния. Поскольку задержка с постановкой диагноза может быть основной причиной для усиления когнитивного дефицита и астении, своевременность имеет решающее значение для снижения числа случаев затяжного постковидного синдрома и новых случаев деменции. В связи с этим всем пациентам, перенесшим коронавирусную инфекцию, может быть рекомендована оценка когнитивных функций и астенического синдрома с последующим назначением оптимальной терапии.

Благодарность

Редакция благодарит компанию ООО «НПФ «МАТЕРИА МЕДИКА ХОЛДИНГ» за оказанную помощь в технической редакции настоящей публикации.

Acknowledgements

The technical edition is supported by LLC "MATERIA MEDICA HOLDING".

Литература/References

1. Stormorken E., Jason L.A., Kirkevold M. From good health to illness with post-infectious fatigue syndrome: a qualitative study of adults' experiences of the illness trajectory. BMC Fam Pract. 2017;18(1):49–52. DOI: 10.1186/s12875-017-0614-4.

2. Hickie I., Davenport T., Wakefield D. et al. Post-infective and chronic fatigue syndromes precipitated by viral and non-viral pathogens: prospective cohort study. *BMJ*. 2006;333(7568):575. DOI: 10.1136/bmj.38933.585764.AE.
3. Katz B.Z., Shiraishi Y., Mears C.J. et al. Chronic fatigue syndrome following infectious mononucleosis in adolescents. *Pediatrics*. 2009;124:189–193. DOI: 10.1542/peds.2008-1879.
4. Naess H., Nyland M., Hausken T. et al. Chronic fatigue syndrome after Giardia enteritis: clinical characteristics, disability and long-term sickness absence. *BMC Gastroenterol*. 2012;12(1):13. DOI: 10.1186/1471-230X-12-13.
5. Preedy V.R., Smith D.G., Salisbury J.R. et al. Biochemical and muscle studies in patients with acute onset post-viral fatigue syndrome. *J Clin Pathol*. 1993;46(8):722–726. DOI: 10.1136/jcp.46.8.722.
6. Carruthers B.M., Jain A.K., De Meirleir K.L. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: clinical working case definition, diagnostic and treatment protocols. *Journal of Chronic Fatigue Syndrome*. 2003;11(1):7–115. DOI: 10.1300/J092v11n01_02.
7. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. international chronic fatigue syndrome study group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
8. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. (Electronic resource.) URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>. (access date: 10.08.2021)
9. Fauci Introduces New Acronym for Long COVID at White House Briefing. *Medscape* (Electronic resource.) URL: <https://www.medscape.com/viewarticle/946419>. (access date:10.08.2021).
10. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R. et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1012. DOI: 10.3390/brainsci10121012.
11. Frontera J.A., 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. DOI: 10.3389/fnagi.2021.690383.
12. Larsen N.W., Stiles L.E., Miglis M.G. Preparing for the long-haul: Autonomic complications of COVID-19. *Auton Neurosci*. 2021;235:102841. DOI: 10.1016/j.autneu.2021.102841.
13. Townsend L., Dyer A., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. *PLoS One*. 2020;15(11):e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784.
14. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
15. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):2030. DOI: 10.3390/ijerph18042030.
16. Willi S., Lüthold R., Hunt A. et al. COVID-19 sequelae in adults aged less than 50 years: A systematic review. *Travel Med Infect Dis*. 2021;40:101995. DOI: 10.1016/j.tmaid.2021.101995.
17. 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. DOI: 10.1186/1471-2377-11-37.
18. Tansey C.M., Louie M., Loeb M. et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome. *Arch. Int. Med*. 2007;167(12):1312–1320. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312.
19. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
20. Fukuda K., Straus S.E., Hickie I. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. *Ann Intern Med*. 1994;121(11):953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
21. Cockshell S.J., Mathias J.L. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning. *Neuropsychology*. 2013;27(2):230–242. DOI: 10.1037/a0030284.
22. Schmalzing K., Betterton K. Neurocognitive complaints and functional status among patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Qual Life Res*. 2016;25(5):1257–1263. DOI: 10.1007/s11136-015-1160-y.
23. Ickmans K., Meeus M., Kos D. et al. Cognitive performance is of clinical importance, but is unrelated to pain severity in women with chronic fatigue syndrome. *Clin Rheumatol*. 2013;32(10):1475–1485. DOI: 10.1007/s10067-013-2308-1.
24. 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. DOI: 10.1016/j.ebiom.2021.103512.
25. Edén A., Simrén J., Price R.W. et al. Neurochemical biomarkers to study CNS effects of COVID-19: A narrative review and synthesis. *J Neurochem*. 2021;159(1):61–77. DOI: 10.1111/jnc.15459.
26. Meppie E., Peiffer-Smadja N., Maury A. et al. Neurological manifestations associated with COVID-19: A multicentric registry. *Clin Microbiol Infect*. 2021;27(3):458–466. DOI: 10.1016/j.cmi.2020.11.005.
27. 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. DOI: 10.1111/ene.14703.
28. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosci*. 2020;11(7):995–998. DOI: 10.1021/acscchemneuro.0c00122.
29. Garg M., Maralakunte M., Garg S. et al. The Conundrum of 'Long-COVID-19': A Narrative Review. *Int J Gen Med*. 2021;14:2491–2506. DOI: 10.2147/IJGM.S316708.
30. Rudroff T., Fietsam A.C., Deters J.R. et al. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors. *Brain Sci*. 2020;10(12):1012. DOI: 10.3390/brainsci10121012.
31. Chen G., Wu D., Guo W. et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest*. 2020;130(5):2620–2629. DOI: 10.1172/JCI137244.
32. Abenza-Abildúa M.J., Novo-Aparicio S., Moreno-Zabaleta R. et al. Encephalopathy in severe SARS-CoV2 infection: Inflammatory or infectious? *Int J Infect Dis*. 2020;98:398–400.
33. Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M. et al. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2020;54:62–75. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.06.001.
34. Asby D., Boche D., Allan S. et al. Systemic infection exacerbates cerebrovascular dysfunction in Alzheimer's disease. *Brain*. 2021;144(6):1869–1883. DOI: 10.1093/brain/awab094.
35. Humphreys H., Kilby L., Kudiersky N., Copeland R. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study. *BMJ Open*. 2021;11(3):e047632. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047632.
36. Ferraro F., Calafiore D., Dambruoso F. et al. COVID-19 related fatigue: Which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series. *J Med Virol*. 2021;93(4):1896–1899. DOI: 10.1002/jmv.26717.
37. Smits M., Staal J.B., van Goor H. Could Virtual Reality play a role in the rehabilitation after COVID-19 infection? *BMJ Open Sport Exerc Med*. 2020;6(1):e000943. DOI: 10.1136/bmjsem-2020-000943.
38. Вознюк И.А., Заваденко Н.Н., Камчатнов П.Р. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при cerebrovasкулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2021;121(8):147–152. DOI: 10.17116/jnevro2021121081147.
- [Voznyuk I.A., Zavadenko N.N., Kamchatnov P.R. et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(8):147–152 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro2021121081147.
39. 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):33–39. DOI: 10.17116/jnevro202112105133.
- [Belova A.N., Bogdanov E.I., Voznyuk I.A. et al. Therapy of moderate cognitive disorders in the early recovery period of ischemic stroke. *Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova*. 2021;121(5):33–39 (in Russ.)]. DOI: 10.17116/jnevro202112105133.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ:

Камчатнов Павел Рудольфович — д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0001-6747-3476.

Соловьева Элла Юрьевна — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России; 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1; ORCID iD 0000-0003-1256-2695.

Хасанова Дина Рустемовна — д.м.н., профессор кафедры неврологии и нейрохирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ФГБОУ ВО Казанский ГМУ Минздрава России; 420012, Россия, г. Казань, ул. Бутлерова, д. 49; ORCID iD 0000-0002-8825-2346.

Фатеева Виктория Вячеславовна — к.м.н., профессор кафедры нервных болезней института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова», Минздрава России (Сеченовский Университет); 119991, Россия, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ORCID iD 0000-0001-9935-3962.

Контактная информация: Камчатнов Павел Рудольфович, e-mail: pavkam7@gmail.com.

Прозрачность финансовой деятельности: никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах.

Конфликт интересов отсутствует.

Статья поступила 23.08.2021.

Поступила после рецензирования 15.09.2021.

Принята в печать 08.10.2021.

ABOUT THE AUTHORS:

Pavel R. Kamchatnov — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-6747-3476.

Ella Yu. Solov'eva — Dr. Sc. (Med.), Head of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Medical Faculty, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov str., Moscow, 117437, Russian Federation; ORCID iD 0000-0003-1256-2695.

Dina R. Khasanova — Dr. Sc. (Med.), professor of the Department of Neurology and Neurosurgery of the Faculty of Advanced Training and Professional Education, Kazan State Medical University; 49, Butlerov str., Kazan, 420012, Russian Federation; ORCID iD 0000-0002-8825-2346.

Viktoriya V. Fateeva — C. Sc. (Med.), professor of the Department of Nervous Diseases of the Institute of Professional Education, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8 Build. 2, Trubetskaya str., Moscow, 119991, Russian Federation; ORCID iD 0000-0001-9935-3962.

Contact information: Pavel R. Kamchatnov, e-mail: pavkam7@gmail.com.

Financial Disclosure: no authors have a financial or property interest in any material or method mentioned.

There is no conflict of interests.

Received 23.08.2021.

Revised 15.09.2021.

Accepted 08.10.2021.