

Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19. Возможности препарата Актовегин в их коррекции

Т.М. Остроумова¹, О.Д. Остроумова^{1,2}, Е.Ю. Эбзеева², Н.А. Араблинский³

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;

²ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

t.ostroumova3@gmail.com

Аннотация

На настоящий момент нет определенного устоявшегося термина, который бы описывал весь спектр симптомов, на которые предъявляют жалобы пациенты, перенесшие COVID-19. Предложены термины «постковидный синдром» (англ. – post-COVID-19 syndrome), «длительный COVID-19» (англ. – long-COVID-19), «подострый COVID-19» (англ. – post-acute COVID-19) и «отдаленные эффекты COVID-19» (англ. – long-term effects of COVID-19). В условии отсутствия четких критериев диагноза потенциальными последствиями перенесенного COVID-19 могут считаться симптомы, сохраняющиеся в течение 2–3 нед и более после развития первых симптомов COVID-19. Одними из наиболее частых синдромов у пациентов с перенесенным COVID-19 являются астения и когнитивные нарушения (КН). Астения является одним из самых частых симптомов среди пациентов, перенесших COVID-19, который может персистировать в течение более 100 дней после начала респираторных симптомов. Факторы риска астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19, окончательно не установлены и продолжают изучаться. Патогенез развития астении и КН на данный момент также продолжает изучаться, но очевидно, что он имеет многозвеньевой характер. На настоящий момент способность SARS-CoV-2 повреждать нервные клетки требует уточнения. При этом очевидно, что важную роль в развитии астении и КН при COVID-19 играют эндотелиальная дисфункция и нарушения микроциркуляции, которые, в свою очередь, развиваются вследствие имеющихся при данной инфекции системного воспаления и коагулопатии. Подходы к профилактике и коррекции астении и КН после COVID-19 также находятся на начальных этапах изучения. Имеются единичные работы об эффективности противовирусных препаратов, также не вызывает сомнения необходимость коррекции имеющихся у больных коморбидных сосудистых факторов риска астении и КН. Имеются также данные об улучшении состояния пациентов, перенесших COVID-19, на фоне терапии Актовегином. Описана серия клинических случаев пациентов, обратившихся к неврологу, которым, в связи с сохраняющимися жалобами на астению и КН, был назначен Актовегин в дозе 600 мг/сут в течение 1–3 мес, все пациенты отмечают уменьшение выраженности когнитивных и астенических симптомов.

Ключевые слова: постковидный синдром, длительный COVID-19, подострый COVID-19, отдаленные эффекты COVID-19, астения, когнитивные функции, когнитивные нарушения, Актовегин.

Для цитирования: Остроумова Т.М., Остроумова О.Д., Эбзеева Е.Ю., Араблинский Н.А. Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19. Возможности препарата Актовегин в их коррекции. Клинический разбор в общей медицине. 2021; 1: 28–34.

DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00035

Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 patients. Actovegin potential in their management

Tatiana M. Ostroumova¹, Olga D. Ostroumova^{1,2}, Elizaveta Yu. Ebzeeva², Nikita A. Arablinskiy³

¹Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia;

²Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia;

³Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

t.ostroumova3@gmail.com

Abstract

A definite well-established term that would describe the full range of symptoms that patients who have had COVID-19 complain about does not exist. The terms “Post-COVID-19 syndrome”, “Long-COVID-19”, “Post-acute COVID-19” and “long-term effects of COVID-19” have been proposed. In the absence of clear diagnostic criteria, the potential consequences of the COVID-19 can be considered as symptoms that persist for 2–3 weeks or longer after the development of the first symptoms of COVID-19. Fatigue and cognitive impairment (CI) are one of the most common symptoms in patients with COVID-19. Fatigue is one of the most common symptoms among COVID-19 patients, which can persist for more than 100 days after the onset of respiratory symptoms. The risk factors for fatigue and CI in patients with COVID-19 have not been definitively established and continue to be studied. The pathogenesis of the development of asthenia and CI at the moment are currently in research, however, it is obvious that the pathophysiology is multifactorial. The ability of SARS-CoV-2 to damage nerve cells requires clarification. At the same time, it is obvious that an important role in the development of post-COVID-19 fatigue and CI is played by the endothelial dysfunction and microcirculation disorders, which, in turn, develop as a result of systemic inflammation and coagulopathy present in this infection. Approaches to the pre-

vention and treatment of post-COVID-19 fatigue and CI are also currently in research. There are single papers that present the effectiveness of antiviral drugs; there is also no doubt about the need to correct the comorbid vascular risk factors of fatigue and CI. There is also evidence of an improvement in the condition of post-COVID-19 patients who received Actovegin therapy. A case series of patients who consulted a neurologist, who, due to persisting complaints of fatigue and CI, were prescribed Actovegin 600 mg/day was published. Within 1–3 months, all patients noted a decrease in the severity of cognitive and fatigue symptoms.

Key words: Post COVID-19, Long-COVID-19, Post-acute COVID-19, Long-term effects of COVID-19, fatigue, cognitive functions, cognitive impairment, Actovegin.

For citation: Ostroumova T.M., Ostroumova O.D., Ebzeeva E.Yu., Arablinskiy N.A. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 patients. Actovegin potential in their management. Clinical review for general practice. 2021; 1: 28–34. DOI: 10.47407/kr2021.2.1.00035

Введение

С момента выявления нового вирус SARS-CoV-2 (COVID-19) в декабре 2019 г. в городе Ухань пандемия затронула более 108 млн человек в мире [1]. По данным Всемирной организации здравоохранения, на 15 февраля 2021 г. в Российской Федерации выявлено более 4 млн подтвержденных случаев заболевания [1]. Несмотря на беспрецедентные усилия всего медицинского сообщества в выявлении, профилактике и лечении COVID-19, последствия перенесенного COVID-19 еще только предстоит выявить и изучить. На настоящий момент нет определенного устоявшегося термина, который бы описывал весь спектр симптомов, на которые предъявляют жалобы пациенты, перенесшие COVID-19. Авторы описывают это состояние как «постковидный синдром» (англ. – post-COVID-19 syndrome) [2], «длительный COVID-19» (англ. – long-COVID-19) [3], «подострый COVID-19» (англ. – post-acute COVID-19) [4] и «отдаленные эффекты COVID-19» (англ. – long-term effects of COVID-19) [5]. В условиях отсутствия четких критериев диагноза потенциальными последствиями перенесенного COVID-19 могут считаться симптомы, сохраняющиеся в течение 2–3 нед и более после развития первых симптомов COVID-19 [4, 5]. При этом жалобы пациентов не связаны с тяжестью имевшихся у них респираторных симптомов и могут возникать как у больных COVID-19, которым потребовалась госпитализация, так и у пациентов, находившихся на лечении дома [6, 7]. Лидирующими симптомами у пациентов, перенесших COVID, являются проявления астении (утомляемость или слабость), а также когнитивные нарушения (КН) [5]. В метаанализе S. Lopez-Leon и соавт. [5] (15 исследований с выборкой 100 человек и больше, всего включены данные 47 970 пациентов, перенесших COVID-19) астения являлась ведущей жалобой, и ее частота составляла 58%, 27% пациентов предъявляли жалобы на снижение концентрации внимания, а 16% – на нарушения памяти. В связи с этим целью настоящего обзора был анализ литературных данных о таких неврологических последствиях COVID-19, как астения и КН.

Астения и когнитивные нарушения на фоне перенесенного COVID-19

Под поствирусной астенией подразумевается целый спектр симптомов. Основным проявлением астении является усталость и утомляемость, которые сохраняются после перенесенной острой вирусной инфекции и сопровождаются болями в мышцах и суставах, голов-

ными болями, расстройствами пищеварения, нарушением концентрации внимания и памяти и др. [8]. Если подобные симптомы сохраняются в течение 6 мес и более, требуется проведение дифференциального диагноза с синдромом хронической усталости [8]. Астения и синдром хронической усталости ассоциированы как с вирусными (например, вирус Эпштейна–Барр), так и с бактериальными инфекциями (например, боррелиями) [9]. Кроме того, более 2/3 пациентов, перенесших острый респираторный дистресс синдром, предъявляют данные жалобы в течение первого года [10], а КН могут сохраняться в течение последующих 5 лет [11]. Астения является одним из самых частых симптомов и среди пациентов, перенесших COVID-19 [5, 7], который может персистировать в течение более 100 дней после начала респираторных симптомов [6, 7].

Факторы риска развития астении и КН на фоне перенесенного COVID-19 находятся на стадии изучения. Так, в работе D.L. Sykes и соавт. [12] (134 пациента, перенесших пневмонию при COVID-19, 65,7% – мужчины, медиана периода наблюдения 113 дней) астения и нарушения памяти статистически значимо чаще встречались у женщин ($p=0,005$ и $p=0,001$ соответственно). При более детальном анализе жалоб авторы выявили, что женщины статистически значимо чаще предъявляли жалобы на астению и миалгии ($p<0,001$), в то время как частота жалоб на нарушения памяти, снижение концентрации внимания и КН у пациентов разного пола не различалась. С другой стороны, в немецком проспективном онлайн исследовании Life&Covid [13] ($n=127$) не было выявлено статистически значимых различий по частоте жалоб на утомляемость между мужчинами и женщинами, а также при сравнении пациентов разных возрастных групп.

Состояние когнитивных функций после перенесенного COVID-19 на настоящий момент практически не изучено. Имеются лишь единичные публикации, в которых проводилось нейропсихологическое тестирование, а не только оценка жалоб пациентов. Так, в небольшом исследовании [14] (18 пациентов, перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести и 10 здоровых добровольцев, медиана периода наблюдения – 85 дней) пациенты после перенесенного COVID-19, по сравнению с группой контроля, имели меньший средний балл ($p=0,0002$) по результатам модифицированного телефонного интервью для оценки когнитивного статуса (англ. – Modified Telephone Interview for Cognitive Status, TICS-M). Кроме того, пациенты, перенесшие COVID-19, статистически значимо хуже выполняли

разделы данного интервью, в которых оценивались концентрация внимания ($p=0,029$), беглость речи ($p=0,009$) и рабочая память ($p=0,004$). Авторами не было выявлено взаимосвязи между средним баллом по TICS-M и возрастом, полом, уровнем тревоги и депрессии, а также утомляемостью. С другой стороны, в исследовании M. Almeria и соавт. [15] (35 пациентов, перенесших COVID-19, без КН в анамнезе) у участников, которые предъявляли жалобы когнитивного характера, отмечались статистически значимо более высокие уровни тревоги и депрессии ($p=0,047$ и $p=0,008$ соответственно). Более подробная оценка когнитивных функций была проведена в работе H. Zhou и соавт. [16] (29 пациентов, перенесших COVID-19, и 29 здоровых добровольцев). Нейропсихологическое обследование проводилось онлайн с использованием тестов символично-числового кодирования, построения маршрута, повторения чисел в прямом порядке и непрерывной производительности (англ. – Continuous Performance Test, CPT). По сравнению с группой контроля пациенты, перенесшие COVID-19, хуже справлялись со 2 и 3-й частями CPT ($p<0,05$).

Представляется важным тот факт, что, согласно предварительным данным, наличие и тяжесть КН и астении у пациентов, перенесших COVID-19, не связаны с тяжестью перенесенного заболевания [6, 7, 12], что может свидетельствовать в пользу их развития именно как неврологического осложнения COVID-19.

Патогенез астении и когнитивных нарушений на фоне перенесенного COVID-19

На настоящий момент продолжается изучение вопроса о способности SARS-CoV-2 повреждать нервные клетки. Предыдущие коронавирусы были обнаружены в гиппокампах, а также в белом веществе лобной теменной и затылочной долей при аутопсийном исследовании умерших пациентов [17, 18]. Однако появляется все больше данных, что характер поражения головного мозга у пациентов с COVID носит чаще неспецифический характер с признаками гипоксии и эндотелиальной дисфункции, нежели с проявлениями прямого вирусного поражения. Вирус SARS-CoV-2 тропен к рецепторам ангиотензин-превращающего фермента 2 (АПФ2), которые широко распространены в клетках эндотелия сосудов [19]. Инфицирование эндотелиальных клеток SARS-CoV-2 может потенциально нарушать регуляцию сосудистого тонуса. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 также может развиваться вследствие системного воспаления и коагулопатии [20]. C. Delorme и соавт. [21] с помощью позитронно-эмиссионной томографии с использованием фтордезоксиглюкозы выявили снижение метаболизма глюкозы в лобных долях у пациентов с астенией на фоне перенесенного COVID-19. Кроме того, по данным систематического обзора [22], у 34% пациентов с COVID-19 выявлено диффузное повреждение белого вещества головного мозга, в основном в подкорковых зонах и глубинных отделах белого вещества. При этом M.H. Lee и соавт. [23] не выявили

SARS-CoV-2 в головном мозге в серии из 18 аутопсий. Кроме того, гиперинтенсивные изменения в белом веществе головного мозга соответствовали зонам мультифокального поражения сосудов малого калибра с явлениями трансудата. При гистологическом исследовании авторами также выявлено уменьшение толщины базальной мембраны клеток эндотелия.

За счет развития системного воспалительного ответа и цитокинового шторма эндотелиальные клетки являются прямой мишенью воспалительных цитокинов, которые, в свою очередь, стимулируют адгезию хемокинов и развитие эндотелиита [20]. Эти патологические процессы приводят к повреждению эндотелиальных клеток и увеличению проницаемости сосудистой стенки [20], что также может объяснить развитие и длительное персистирование астении и КН на фоне COVID-19. Так, в цитируемой выше работе H. Zhou и соавт. [16] выявлена статистически значимая корреляция между уровнем С-реактивного белка и скоростью реакции в частях 1 и 2 CPT ($r=0,557$, $p=0,002$ и $r=0,410$, $p=0,03$).

При эндотелиальной дисфункции также снижается продукция простациклина, обладающего антиагрегационным эффектом, и повышается синтез тромбксана, который увеличивает агрегационные свойства тромбоцитов [20]. Эти процессы, в свою очередь, могут привести к вторичному рекрутированию циркулирующих лейкоцитов, либо за счет взаимодействий лейкоцитов с тромбоцитами, находящимися на эндотелиальных клетках, либо за счет переноса компонентов тромбоцитарного комплекса (например, гликопротеина Ib) тромбоцитарными микровезикулами на мембрану лейкоцитов [20]. Соответственно, можно предположить, что подобное взаимодействие между эндотелиальными клетками, тромбоцитами и лейкоцитами в стенках малых церебральных сосудов может приводить к нарушению микроциркуляции и снижению церебральной перфузии, что также вносит свой вклад в патогенез астении и КН.

Тактика ведения пациентов, перенесших COVID-19

Подход к ведению пациентов с астенией и КН после COVID-19 должен быть индивидуальным и мультидисциплинарным, поскольку данные пациенты часто имеют множество сопутствующих заболеваний, которые также могут вносить свой вклад в развитие КН и астении. В клинических рекомендациях Национального института здоровья и качества медицинской помощи Великобритании (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) [24] подчеркивается, что крайне важно как можно тщательнее собирать анамнез и выявлять жалобы на астению и КН у пациентов, перенесших COVID-19. На настоящий момент нет единых рекомендаций касательно скрининговых шкал для оценки выраженности симптомов астении и КН. Для диагностики выраженности астении представляется возможным использование, например, шкалы оценки астении

MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) или FAS-10 (Fatigue Assessment Scale), а у пожилых пациентов опросника «Возраст не помеха» [25]. Для выявления КН возможно использование скрининговых тестов, таких как тест Mini-Cog или Монреальская шкала оценки когнитивных функций. При этом важно оценить состояние памяти и концентрации внимания, поскольку именно эти домены, согласно данным предварительных исследований, чаще всего страдают у пациентов, перенесших COVID-19.

Кроме того, крайне важно оценить наличие у пациента тревожных и депрессивных расстройств, поскольку они могут усиливать имеющиеся симптомы или проявляться в виде жалоб на КН и повышенную утомляемость. По данным систематического обзора J. Xiong и соавт. [26], до 50,9% лиц в общей популяции во время текущей пандемии имеют тревожное расстройство, а депрессией страдают до 48,3%. Кроме того, 7% пациентов, перенесших COVID-19, могут иметь посттравматическое стрессовое расстройство [27]. Соответственно крайне важно выявлять эмоциональные нарушения и при необходимости корректировать их или направлять пациентов к психиатру для назначения лечения.

Также необходимо выявление и коррекция имеющихся у пациентов сердечно-сосудистых заболеваний (артериальной гипертензии, сахарного диабета, заболеваний сердца и т.д.), поскольку они увеличивают риск развития и прогрессирования как КН, так и астении.

Для коррекции симптомов, согласно рекомендациям NICE [24], необходимо объяснить пациенту стратегии селф-менеджмента (self-management), которые включают в себя нормализацию режима сна и бодрствования, правильное питание, отказ от вредных привычек, рациональные физические нагрузки с постепенным увеличением интенсивности.

Клинических рекомендаций по медикаментозной коррекции симптомов астении и КН после COVID-19 на настоящий момент не существует, и этот вопрос находится на стадии изучения. Имеются данные Иранского пилотного рандомизированного в параллельных группах исследования [28] (27 человек получали софосбувир/даклатасвир и гидроксихлорохин, а 28 пациентов – только гидроксихлорохин в течение 7 дней), в котором изучалось влияние терапии софосбувиром и даклатасвиром на выраженность симптомов у пациентов с COVID-19 легкой степени тяжести. Через 1 мес после включения в исследование в группе лечения софосбувир/даклатасвир статистически значимо меньшее число пациентов предъявляли жалобы на утомляемость, по сравнению с группой контроля (2 и 16 человек соответственно, $p < 0,001$). Другим потенциально эффективным препаратом, который может предотвратить развитие КН и астении у пациентов с COVID-19 является флувоксамин. По результатам небольшого когортного исследования [29] (65 пациентов с COVID-19 получали флувоксамин в дозе 50 мг 2 раза в день, 48 – не получали) па-

циенты, которым проводилась терапия флувоксамином, на 14-й день не предъявляли никаких жалоб, в то время как у 60% участников, не получавших флувоксамин, отмечались остаточные симптомы (в том числе астения и КН).

У пациентов с персистирующими симптомами астении и жалобами на нарушения памяти или снижение концентрации внимания после перенесенного COVID-19 потенциально могут быть использованы различные нейрометаболические препараты. При выборе определенного лекарственного средства крайне важно, чтобы этот препарат обладал мультимодальным механизмом действия, был эффективен и не вызывал нежелательных межлекарственных взаимодействий. Одним из таких лекарственных средств является препарат Актовегин. Актовегин представляет собой депротенинизированный ультрафильтрат, получаемый из крови телят, не содержащий эндотоксинов и антигенов [30]. Актовегин обладает множеством механизмов действия, включающих снижение скорости апоптоза, уменьшение оксидативного стресса, улучшение метаболизма глюкозы и кислорода [30], что крайне важно в условиях гипоксических и ишемических поражений центральной нервной системы у пациентов, перенесших COVID-19. Кроме того, учитывая данные о развитии у пациентов с COVID-19 эндотелиальной дисфункции с поражением микроциркуляторного русла, крайне важным представляются данные о возможности Актовегина увеличивать количество функционирующих капилляров, а также уменьшать шунтирования кровотока и перикапиллярных пространств. Так, в исследовании А.А. Федорович [31] (28 здоровых добровольцев) после инфузии Актовегина отмечалось статистически значимое увеличение кровотока в капиллярах ($p < 0,04$) и уменьшение размера перикапиллярной зоны ($p < 0,0001$), что может косвенно свидетельствовать об улучшении тканевого метаболизма. Автор предположил, что данный эффект связан со способностью Актовегина активировать выработку оксида азота в эндотелиальных клетках или же его прямым миотропным действием на прекапиллярные сфинктеры. В другой работе [32] оценивалось влияние Актовегина на состояние микроциркуляции и когнитивных функций у 60 пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца с легкими и умеренными КН. Участники исследования были рандомизированы на две группы. В 1-ю группу вошли 30 пациентов, которые получали Актовегин парентерально 250,0 мл (8 мг/мл) в течение 10 дней, с последующим переходом на таблетированную форму в дозе 1200 мг/сут (400 мг 3 раза в день) на протяжении 4 нед. Вторая группа являлась группой сравнения, в которой участники получали только антигипертензивную терапию ($n=30$). Результаты оценки плотности капиллярной сети показали, что в группе Актовегина статистически значимо увеличилось количество функционирующих капилляров по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). Кроме того, у пациентов в группе Актовегина отмечалось статистически значимое улучшение кон-

центрации внимания, по сравнению с исходным уровнем ($p < 0,005$), что крайне важно в терапии КН после COVID-19, поскольку снижение концентрации внимания является одной из самых частых жалоб этих пациентов.

Кроме того, Актотегин оказывает влияние на агрегацию и деформируемость эритроцитов, что способствует улучшению кровообращения на уровне микро- и макроциркуляторного русла. Так, в исследование М.М. Танашиян и соавт. [33] были включены 47 пациентов (средний возраст $63,8 \pm 5,4$ года) с хронической ишемией мозга и 28 человек, сопоставимых по полу и возрасту, без сопутствующей сосудистой патологии головного мозга, составивших группу контроля. Пациенты с хронической ишемией головного мозга были разделены на 2 подгруппы: в подгруппе 1 ($n=23$) Актотегин назначался в дозе 1000 мг/сут в виде внутривенных капельных инфузий, в подгруппе 2 ($n=24$) – в дозе 160 мг/сут в течение 14 дней. Оценку когнитивных функций проводили с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций. У пациентов в подгруппе 1 (доза 1000 мг/сут), несмотря на изначально худшие показатели, на фоне применения Актотегина отмечено более выраженное и значимое улучшение состояния КФ. Было установлено стойкое положительное влияние Актотегина на концентрацию внимания как в звене усвоения информации, так и в звене перераспределения внимания между отдельными пунктами выполняемого задания и на ассоциативную память. При анализе действия Актотегина на реологию крови было выявлено, что на фоне введения Актотегина образуются менее крупные и менее прочные эритроцитарные агрегаты ($p=0,0034$) как в основной группе пациентов, так и в контрольной группе. Подобное улучшение деформируемости эритроцитов статистически значимо ассоциировалось с улучшением когнитивных функций. Также на базовом визите и в конце периода наблюдения всем участникам была проведена функциональная магнитно-резонансная томография головного мозга, на которой было выявлено увеличение зон функциональной активности головного мозга у подавляющего большинства обследованных пациентов.

Наконец, имеются данные об улучшении состояния пациентов, перенесших COVID-19, на фоне терапии Актотегин. Описана серия клинических случаев пациентов, обратившихся к неврологу, которым, в связи с сохраняющимися жалобами на астению и КН, был назначен Актотегин в дозе 600 мг/сут. Авторы продолжают наблюдать 23 пациента, которые получают препарат в течение 1–3 мес. Все пациенты отмечают уменьшение выраженности когнитивных и астенических симптомов [34]. Кроме того, опубликованы данные открытого контролируемого исследования [35] (440 па-

циентов, перенесших COVID-19, с хронической ишемией головного мозга, возраст 54–85 лет), в котором оценивалось влияние Актотегина на астению и когнитивные функции, а также другие частые жалобы. Участники исследования были разделены на 2 группы: пациенты 1-й группы ($n=220$) получали Актотегин по схеме: 800 мг внутривенно капельно в течение 2 дней, затем 400 мг внутривенно капельно в течение 10 дней, после чего пациенты переходили на таблетированную форму препарата в дозе 400 мг (2 таблетки) 3 раза в день в течение 2,5 мес. Пациенты во 2-й группе не получали Актотегин и составили группу контроля. Было выявлено, что в группе пациентов, получавших Актотегин, в конце периода наблюдения отмечалась статистически значимо меньшая частота субъективных жалоб на КН, нарушения сна, головокружение, астению, нарушения эмоционального состояния и головную боль, по сравнению с группой контроля (38,5% и 62,1% соответственно, $p < 0,01$). Кроме того, на 30-й день терапии Актотегин в 2 раза снизился средний балл по шкале астении MFI-20, по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Помимо этого, в группе пациентов, получавших Актотегин, отмечено статистически значимо большее улучшение всех исследуемых когнитивных функций, которые оценивались по краткой шкале оценки психического статуса и Монреальской шкале оценки когнитивных функций, по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$). При этом Актотегин оказал наибольшее влияние на нормализацию и улучшение зрительно-пространственных навыков, ориентации, памяти и управляющих функций, которые по имеющимся данным нарушены у пациентов, перенесших COVID-19.

Заключение

Появляется все больше данных о развитии астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19. Требуется больше наблюдений и тщательно спланированных исследований, которые позволили бы выявить факторы риска, механизмы развития и тактику ведения подобных пациентов. Наиболее вероятно, что патогенез их развития включает в себя не прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на головной мозг, а эндотелиальную дисфункцию. Необходимы тщательное наблюдение за пациентами, перенесшими COVID-19, и коррекция имеющихся у них эмоциональных нарушений. В терапии астении и КН у пациентов, перенесших COVID-19, потенциально могут быть использованы нейропротекторы с мультимодальным действием, такие как препарат Актотегин.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interests. The authors declare that there is not conflict of interests.

Литература / References

- World Health Organization. WHO Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>
- Garg P, Arora U, Kumar A, Wig N. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol* 2021; 93 (2): 673–4. DOI: 10.1002/jmv.26465
- Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc Sci Med* 2021; 268: 113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C et al. Management of post-acute covid-19 in primary care. *BMJ* 2020; 370: m3026. DOI: 10.1136/bmj.m3026
- 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. *medRxiv [Preprint]* 2021: 2021.01.27.21250617. DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617
- Townsend L, Dowds J, O'Brien K et al. Persistent poor health post-COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity. *Ann Am Thorac Soc* 2021. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202009-1175OC
- Townsend L, Dyer AH, 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
- Воробьева Ю.Д., Дюкова Г.М. Астенический синдром в контексте пандемии COVID-19. *Медицинский алфавит*. 2020; 33: 26–34. [Vorobyeva Yu.D., Diukova G.M. Asthenic syndrome in context of COVID-19 pandemic. *Medical alphabet*. 2020; 33: 26–34 (in Russian).]
- Bansal AS, Bradley AS, Bishop KN et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection. *Brain Behav Immun* 2012; 26 (1): 24–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.06.016
- Neufeld KJ, Leoutsakos JMS, Yan H et al. Fatigue symptoms during the first year following ARDS. *Chest* 2020; 158 (3): 999–1007. DOI: 10.1016/j.chest.2020.03.059
- Sasannejad C, Ely EW, Lahiri S. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms. *Crit Care* 2019; 23 (1): 352. DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z
- Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N et al. Post-COVID-19 symptom burden: what is Long-COVID and how should we manage it? *Lung* 2021: 1–7. DOI: 10.1007/s00408-021-00423-z
- Rauch B, Kern-Matschilles S, Haschka SJ et al. COVID-19-related symptoms 6 months after the infection – Update on a prospective cohort study in Germany. *MedRxiv [Preprint]* 2021: 10.1101/2021.02.12.21251619. DOI: 10.1101/2021.02.12.21251619
- Woo MS, Malsy J, Pöttgen J et al. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. *Brain Commun* 2020; 2 (2): fcaa205. DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205
- Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J et al. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health* 2020; 9: 100163. DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163
- Zhou H, Lu S, Chen J et al. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients. *J Psychiatr Res* 2020; 129: 98–102. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2020.06.022
- Jacomy H, Fragoso G, Almazan G et al. Human coronavirus OC43 infection induces chronic encephalitis leading to disabilities in BALB/C mice. *Virology* 2006; 349 (2): 335–46. DOI: 10.1016/j.virol.2006.01.049
- Arbi YM, Harthi A, Hussein J. Severe neurologic syndrome associated with Middle East respiratory syndrome corona virus (MERS-CoV). *Infection* 2015; 43 (4): 495–501. DOI: 10.1007/s15010-015-0720-y
- Nascimento Conde J, Schutt WR, Gorbunova EE, Mackow ER. Recombinant ACE2 expression is required for SARS-CoV-2 to infect primary human endothelial cells and induce inflammatory and procoagulative responses. *MBio* 2020; 11 (6): e03185-20. DOI: 10.1128/mBio.03185-20
- Evans PC, Rainger GE, Mason JC et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* 2020; 116 (14): 2177–84. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230
- Delorme C, Paccoud O, Kas A et al. Covid-19 related encephalopathy: A case series with brain FDG-PET/CT findings. *Eur J Neurol* 2020; 27 (12): 2651–7. DOI: 10.1111/ene.14478
- Egbert AR, Cankurtaran S, Karpiak S. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: A rapid systematic review. *Brain Behav Immun* 2020; 89: 543–54. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.014
- Lee MH, Perl DP, Nair G et al. Microvascular Injury in the Brains of Patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2021; 384 (5): 481–3. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
- National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline [NG188]. Published date: 18 December 2020. www.nice.org.uk/guidance/ng188
- Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Рунихина Н.К. и др. Клинические рекомендации «старческая астения». *Российский журнал геронтологической медицины*. 2020; 1: 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 [Tkacheva O.N., Kotovskaya Yu.V., Runikhina N.K. et al. Clinical guidelines on frailty. *Russian Journal of Geriatric Medicine*. 2020; (1): 11–46. DOI: 10.37586/2686-8636-1-2020-11-46 (in Russian).]
- Xiong J, Lipsitz O, Nasri F et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review. *J Affect Disord* 2020; 277: 55–64. DOI: 10.1016/j.jad.2020.08.001
- Liu N, Zhang F, Wei C et al. Prevalence and predictors of PTSS during COVID-19 outbreak in China hardest-hit areas: Gender differences matter. *Psychiatry Res* 2020; 287: 112921. DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112921
- Roohbeh F, Saeedi M, Alizadeh-Navaei R et al. Sofosbuvir and dactavir for the treatment of COVID-19 outpatients: a double-blind, randomized controlled trial. *J Antimicrob Chemother* 2021; 76 (3): 753–7. DOI: 10.1093/jac/dkaa501
- Seftel D, Boulware DR. Prospective Cohort of fluvoxamine for early treatment of Coronavirus Disease 19. *Open Forum Infect Dis* 2021; 8 (2): ofabo50. DOI: 10.1093/ofid/ofabo50
- Machicao F, Muresanu DF, Hundsberger H et al. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci* 2012; 322 (1–2): 222–7. DOI: 10.1016/j.jns.2012.07.069
- Fedorovich AA. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res* 2012; 84 (1): 86–93. DOI: 10.1016/j.mvr.2012.03.011
- Федорович А.А., Соболева Г.Н. Коррекция когнитивных нарушений препаратом Актовегин® у пациентов с артериальной гипертензией и ишемической болезнью сердца. *Эффективная фармакотерапия* 2015; 23: 42–51. [Fedorovich A.A., Soboleva G.N. Correction of cognitive impairments by ActoveginR in patients with arterial hypertension and ischemic heart disease. *Effective Pharmacotherapy* 2015; 23: 42–51 [(in Russian).]
- Танашьян М.М., Шабалина А.А., Лагода О.В. и др. Мультимодальный подход к коррекции неврологических проявлений хронической ишемии мозга. *Терапевтический архив*. 2018; 90 (12): 61–7. [Tanashyan M.M., Shabalina A.A., Lagoda O.V. et al. Multimodal approach to treatment of neurological complications of chronic brain ischemia. *Terapevticheskii arkhiv*. 2018; 90 (12): 61–7 (in Russian).]
- Коняева В.В. Энцефалопатия, ассоциированная с COVID-19: опыт клинических наблюдений в практической работе невролога. *Лечебное дело*. 2020; 3: 43–6. DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12255 [Konayeva V.V. Encephalopathy associated with COVID-19: experience of clinical observations in practical work of neurologist. *Lechebnoe delo*. 2020; 3: 43–6 DOI: 10.24412/2071-5315-2020-12255 (in Russian).]
- Ковальчук В.В. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга. *Грамотный выбор средств патогенетической терапии – залог успеха лечения и профилактики*. Взгляд специали-

ста из «красной зоны». Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2021; 13 (1): 57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 [Kovalchuk V.V. The role of the new coronavirus infection (COVID-19) in the progression and development of cerebrovascular diseases.

A competent choice of pathogenic treatment is the key to success in treatment and prevention. An expert's view from the 'red zone'. Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics. 2021; 13 (1): 57–66. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-1-57-66 (in Russian).]

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Остроумова Татьяна Максимовна – канд. мед. наук, ассистент каф. нервных болезней и нейрохирургии Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1499-247X>

Tatiana M. Ostroumova – Cand. Sci. (Med.), Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University). E-mail: t.ostroumova3@gmail.com; ORCID: 0000-0003-1499-247X

Остроумова Ольга Дмитриевна – д-р мед. наук, проф., проф. каф. клинической фармакологии и пропедевтики внутренних болезней Института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» (Сеченовский Университет), зав. каф. терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Olga D. Ostroumova – D. Sci. (Med.), Prof., Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: ostroumova.olga@mail.ru; ORCID: 0000-0002-0795-8225

Эбзеева Елизавета Юрьевна – канд. мед. наук, зав. учебной частью, доцент каф. терапии и полиморбидной патологии, ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6573-4169

Elizaveta Yu. Ebzeeva – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: veta-veta67@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6573-4169

Араблинский Никита Александрович – студент 6-го курса лечебного факультета ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: nekit1868@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7294-7274

Nikita A. Arablinskiy – Student, Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: nekit1868@yandex.ru; ORCID: 0000-0002-7294-7274

Статья поступила в редакцию / The article received: 25.02.2021

Статья принята к печати / The article approved for publication: 26.02.2021