

И.М. Улюкин, С.Г. Григорьев, А.А. Сечин, Е.С. Орлова

ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗИДУАЛЬНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 («LONG COVID», «LONG HAULERS COVID») И ИХ ВОЗМОЖНЫЕ ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Россия, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6)

Актуальность. Исследование является актуальным в связи с тем, что у пациентов увеличивается количество клинических признаков заболевания, сохраняющихся в течение 60 суток и более после перенесенной острой инфекции COVID-19.

Цель – оценить клиничко-лабораторные особенности лиц, переносящих длительно текущие последствия инфекции COVID-19, с целью улучшения их медико-психологического сопровождения и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Методология. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, опубликованные в период с 2010 г. по 2022 г. в электронных базах данных Google Scholar, PubMed, Cochrane review, e-Library. В поисковый запрос были включены следующие ключевые слова и их комбинации: pandemic, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, post COVID, long haul, chronic COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2, post-acute COVID syndrome, persisting COVID, COVID complications, SARS-CoV-2 complications, lingering COVID, пандемия, подострый синдром инфекции COVID-19, длительное течение COVID-19.

Результаты и их анализ. Рассмотрены особенности психоневрологических нарушений у пациентов с резидуальными нарушениями после перенесенной инфекции COVID-19, с точки зрения улучшения их медико-психологического сопровождения и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества, и их возможные патофизиологические механизмы. Клинические проявления и предполагаемые патофизиологические механизмы, способствующие поражению нервной системы при COVID-19, рассмотрены в свете параллелей с патофизиологией острого COVID-19. Проанализированы взаимосвязи расы / этнической принадлежности и COVID-19, а также факты, влияющие на умонастроение, а значит, и на психическое благополучие общества во время текущей пандемии инфекции COVID-19.

Заключение. С учетом масштабов пандемии считается, что даже небольшая доля лиц с длительным течением COVID будет создавать серьезное бремя непрекращающихся заболеваний. Поэтому на сегодняшний день полагают, что подход к лечению больных постковидным синдромом должен быть индивидуальным в соответствии с диагностированными кли-

✉ Улюкин Игорь Михайлович – канд. мед. наук, науч. сотр., Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), ORCID: 0000-0001-8911-4458, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru;

Григорьев Степан Григорьевич – д-р мед. наук проф., ст. науч. сотр., Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), ORCID: 0000-0003-1095-1216, e-mail: gsg_rj@mail.ru;

Сечин Алексей Александрович – нач. науч.-исслед. лаб. Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), ORCID: 0000-0001-6832-6988, e-mail: sechinalex@rambler.ru;

Орлова Елена Станиславовна – канд. мед. наук, ст. науч. сотр., Воен.-мед. акад. им. С.М. Кирова (Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6), ORCID: 0000-0003-1586-663, e-mail: oes17@yandex.ru.

ническими признаками и синдромами на основании действующих нормативных документов. Однако текущее представление о долгосрочных факторах риска COVID и их частоты по-прежнему не удовлетворяет потребности общества, что препятствует пониманию ситуации, а также влиянию на нее посредством исполнения требуемых медико-психологических интервенций на основе имеющихся фактических показателей.

Ключевые слова: клиническая психология, пандемия, SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, post COVID, long haul, chronic COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2, post-acute COVID, центральная нервная система, медико-психологическое сопровождение, санитарно-эпидемиологическое благополучие.

Введение

Известно, что с декабря 2019 года в мире идет пандемия заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2 (инфекция COVID-19), на фоне которой [7] появляются доказательства того, что в ряде случаев люди, заразившиеся этой болезнью, не выздоравливают быстро или полностью, – это так называемый «длительный COVID» («дальнобойщик», «long covid», «long haulers») [8], что также нашло свое отражение в термине «постковидный синдром» [9]. Так, отмеченные клинические признаки сохраняются и через 60 дней после раннего начала заболевания инфекцией COVID-19 в качестве трех и или более пост-COVID-симптомов [10].

По разным данным, подострый синдром инфекции COVID-19 определяется как продолжающееся симптоматическое заболевание у пациентов, выздоровевших от первоначальной инфекции COVID-19 [11]; вместе с тем клинические проявления стойких симптомов, их распространенность, продолжительность и тяжесть после выздоровления от COVID-19, а также факторы риска, вызывающие их, все еще точно не определены. По разным данным, отмечен широкий спектр стойких симптомов после госпитализации COVID-19, а также после амбулаторного выздоровления, который включал утомляемость, одышку, аносмию, проблемы со сном, боль в груди, головную боль, кашель и проблемы с психическим здоровьем [3].

Стойкие симптомы после этой поствирусной инфекции не являются чем-то новым, есть данные об аналогичных эффектах после другой коронавирусной патологии – как после SARS-инфекции (пациенты часто испытывали длительную усталость, миалгию, энцефаломиелит, анорексию и ги-

покортицизм) [12], так и после MERS-инфекции [13]. Эти долговременные симптомы могут оказывать существенное влияние на качество жизни и вызывать, в частности, посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) [14].

Ранее были исследованы когнитивные нарушения и состояния сниженной работоспособности и результативности профессиональной деятельности после перенесенного заболевания [5, 6]. Вместе с тем долгосрочные эффекты COVID-19 после прекращения острой фазы заболевания пока еще в должной мере не описаны [4].

Цель – оценить клинико-лабораторные особенности лиц, переносящих длительно текущие последствия инфекции COVID-19, с целью улучшения их медико-психологического сопровождения и поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.

Материал и методы

При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, опубликованные в период с 2010 по 2022 гг. в электронных базах данных Google Scholar, PubMed, Cochrane review, e-Library. В поисковый запрос были включены следующие ключевые слова и их комбинации: pandemic, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, post COVID, long haul, chronic COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2, post-acute COVID syndrome, persisting COVID, COVID complications, SARS-CoV-2 complications, lingering COVID, пандемия, подострый синдром инфекции COVID-19, длительное течение COVID-19.

Результаты и обсуждение

По мере развития пандемии и появления новых данных спектр клинических характеристик «длительного COVID» продолжает расширяться, хотя в отношении его неврологических проявлений на сегодняшний день имеется небольшое количество эпидемиологических данных о частоте неврологических расстройств в популяциях с предшествующей острой инфекцией, вызванной вирусом SARS-CoV-2 [15]. И наоборот, существуют и другие исследования [16], в которых сообщается о сильно различающихся оценках распространенности различных неврологических симптомов среди пациентов с длительным течением COVID-19 [17].

Важно подчеркнуть, что симптомы поражения центральной нервной системы (ЦНС) часто неотделимы от проявлений «длительного COVID», которые затрагивают другие органы и системы, в то время как неспецифические симптомы (в т.ч. усталость, «мозговой туман», пост-нагрузочное недомогание, нарушения сна) могут включать в себя эпифеномены сопутствующих респираторных, сердечно-сосудистых, эндокринных, почечных, гематологических, аутоиммунных и/или психических заболеваний [18]; это требует осторожности при характеристике неврологических последствий «длительного COVID». Разработана и гипотеза о том, что «синдром усталости COVID-19» может быть результатом повреждения обонятельных чувствительных нейронов, что приводит к уменьшению оттока спинномозговой жидкости через решетчатую пластинку и, в дальнейшем, к перегрузке лимфатической системы с последующим накоплением токсических веществ в ЦНС. Поскольку острый COVID-19 связан с нарушением нейротрансмиссии и дисфункцией верхних слоев коры [19], их длительное восстановление может лежать в основе неврологического и когнитивного дефицита у пациентов с затяжным течением COVID.

Считается, что у пациентов с синдромом «длительного COVID» может происходить вовлечение в процесс как ЦНС, так и периферической нервной системы (ПНС)

[20]. Так, 76 % пациентов с лабораторно подтвержденной инфекцией COVID-19 сообщили через 6 мес после острой фазы заболевания по крайней мере об одном из следующих симптомов: утомляемость или мышечная слабость – в 63 % случаев, нарушения сна – в 26 %, нарушение обоняния или вкуса – в 11 и 7 % соответственно; миалгии – в 2 %, головная боль – в 2 %. Сходные данные были получены у пациентов с предшествующим поражением вирусом SARS-CoV-2 и через 1 год наблюдения: неврологические симптомы включали утомляемость (в 30 % случаев), миалгию (8 %), головокружение (3 %), головную боль (2 %), нарушение вкуса/обоняния (1 %) [21].

Однако, по данным разных авторов, отмечена более высокая распространенность неврологических проявлений, затрагивающих ЦНС и ПНС: так, в первые 6 мес после острой фазы COVID-19 больные наиболее часто сообщали о сенсомоторных расстройствах (91 % случаев), эмоциональных/аффективных расстройствах (88 %), когнитивной дисфункции (85 %), нарушениях сна (79 %), головной боли (77 %), ухудшении памяти (73 %), нарушении обоняния/вкуса (58 %). Отмечено и наличие у больных депрессии/тревоги (27 % случаев), одышки (21 %), нарушения зрения (20 %), онемения/покалывания (19 %), гипосмии/гипогевзии (16 %), нарушения мочеиспускания (14 %), спутанности сознания/головокружения (13 %), головной боли (10 %), постуральной нестабильности (9 %), трудности с глотанием (6 %), когнитивных нарушений (18 %), постурального тремора (14 %), двигательных/сенсорных нарушений (8 %) [22].

Кроме того, показано, что в течение 6 мес после острой инфекции COVID-19 могут выявляться поражения нервов/нервных корешков/сплетений (в 2,9 % случаев), бессонница (2,7 %), ишемический инсульт (0,8 %), деменция (0,7 %), поражение нервно-мышечных синапсов или мышц (0,5 %), внутричерепное кровоизлияние (0,3 %), паркинсонизм (0,1 %), энцефалит (0,1 %), синдром Гийена – Барре (0,1 %) [23]. Кроме того, отмечено, что острая критическая миопатия и нейропа-

тии, возникающие во время острого течения COVID-19, могут сохранять остаточные симптомы в течение нескольких недель или месяцев.

Вместе с тем биологические основы неврологических последствий «длительного COVID-19», в отличие от острых неврологических проявлений острой его фазы, на сегодняшний день изучены недостаточно, и предполагаемые патофизиологические механизмы неврологических последствий «длительного COVID-19» обсуждают, проводя параллели с патофизиологией острого COVID-19 (так как патофизиологические процессы, связанные с поражением ЦНС и ПНС при остром COVID-19, как считается, достаточно подробно изучены в научной литературе); хорошо охарактеризованными осложнениями острого COVID-19 также являются респираторные, сердечно-сосудистые, почечные, желудочно-кишечные поражения с дисфункцией печени и поджелудочной железы [24].

Механизмы, способствующие поражению нервной системы при COVID-19, можно сгруппировать в перекрывающиеся категории: тяжелое системное воспаление – нейровоспаление – микроваскулярный тромбоз – нейродегенерация [25].

Полагают, что патогенетические инструменты неврологических проявлений острого COVID-19 включают вирусную нейроинвазию, сопровождающуюся аберрантными нейроиммунологическими реакциями; эндотелиопатию, связанную с дисфункцией гематоэнцефалического барьера; коагулопатии, которые провоцируют гипоксическо-ишемическое повреждение нейронов ЦНС и ПНС; метаболические дисбалансы; окислительные реакции; каскады стресса и клеточный апоптоз [26].

В настоящее время установлено, что прямые нейротропные эффекты вируса SARS-CoV-2 играют второстепенную роль в патогенезе «длительного COVID», аналогично ограниченной роли прямой нейроинвазии при острой фазе этой болезни, хотя вирус обнаруживается при анализе спинномозговой жидкости, при биопсии головного мозга

(ГМ) и скелетных мышц пациентов на клинически выраженных стадиях инфекции COVID-19 [27]. Разными авторами показано, что проникновение вируса SARS-CoV-2 в ЦНС и ПНС происходит гематогенным или транссинаптическим путями за счет вовлечения рецептора ангиотензинпревращающего фермента 2, который расположен на поверхности различных типов клеток (нейроны, астроциты, эндотелиальные и гладкомышечные клетки церебральных кровеносных сосудов, клетки скелетных мышц); полагают, что указанные рецепторы в ЦНС преимущественно находятся в обонятельной луковице, миндалевидном теле, гиппокампе, средней височной извилине, задней поясной извилине и стволе ГМ [28, 29].

Вместе с тем вопрос о том, могут ли клеточные резервуары вируса SARS-CoV-2 сохранять хроническую инфекцию в ЦНС или ПНС, остается нерешенным. Однако по аналогии с нейропатологическими проблемами острой инфекции COVID-19 считается, что вирус-индуцированные нейровоспалительные, протромботические, гипоксические, метаболические и апоптотические каскады преобладают в распространении неврологических симптомов в контексте «длительного COVID», а неврологические симптомы, встречающихся у пациентов с длительным течением COVID-19 (включая гипосмию, расстройства настроения, когнитивные нарушения, нарушения сна и дизавтономию) были связаны с дисфункцией областей ГМ, богатых указанными рецепторами [30].

При нейровизуализационных исследованиях с использованием позитронно-эмиссионной томографии ГМ с фтордезоксиглюкозой (18F-ФДГ) разными авторами показана картина гипометаболизма у пациентов с длительным течением COVID-19 в областях, включающих прямую, орбитальную, обонятельную извилины, височную долю, миндалевидное тело, гиппокамп, гипоталамус, таламус, и далее к стволу ГМ и мозжечку, и было высказано предположение, что снижение метаболизма глюкозы, наблюдаемое в этих областях ГМ, могло быть связано с окислительным стрессом,

митохондриальной дисфункцией, дегенерацией нейронов, нарушением церебральной ауторегуляции, которые являются вторичными по отношению к инфекции COVID-19. У таких больных важно отметить и тот факт, что затянувшаяся эндотелиальная дисфункция и сосудистое воспаление также связаны с синдромом «длительного COVID» [31], хотя на позитронно-эмиссионных томограммах с ¹⁸F-ФДГ не было выявлено участков гиперметаболизма ГМ, как можно было бы ожидать в случае его неугасающего воспаления.

Считается, что вовлечение этих областей ГМ может лежать в основе нескольких неврологических проявлений «длительного COVID», которые имеют сходство с миалгическим энцефаломиелитом или синдромом хронической усталости и синдромом постуральной ортостатической тахикардии.

Отмечено, что, подобно другим критическим заболеваниям, осложнения острого COVID-19 (например, ишемический или геморрагический инсульт, гипоксическано-кислородное повреждение, синдром задней обратимой энцефалопатии, острый диссеминированный миелит) могут приводить к затяжному или постоянному неврологическому дефициту: так, в ходе аутопсии было показано, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать изменения в паренхиме и сосудах головного мозга, возможно, после проникновения и за счет воздействия на гематоэнцефалический барьер, что приводит к воспалению в нейронах и клетках сосудов ГМ [32].

В свою очередь, гипотеза о преимущественной вегетативной дисфункции при «длительном COVID» недавно была отчасти подтверждена данными о нарушении регуляции вариабельности сердечного ритма у пациентов с «длительным COVID». На основании ранее полученных данных о поражении ствола ГМ предполагают, что в афферентных и эфферентных путях блуждающего и языкоглоточного нервов (которые также вовлечены в острую фазу инфекции COVID-19) могут происходить демиелинизирующие процессы валлеровой дегенерации, вторичные по отношению к вирусному

поражению. Кроме того, атрофия нейронов и дегенерация других черепно-мозговых нервов, включая обонятельный нерв и прилегающую обонятельную луковицу, ранее были описаны у пациентов с персистирующей гипосмией или аносмией после разрешения острого COVID-19 [33].

Показано, что нейроиммунологические и продолжающиеся процессы окислительного стресса преобладают в распространении неврологических симптомов у пациентов с состоянием «длительного COVID» [27, 30]; считается (по аналогии с острой инфекцией COVID-19, когда при аутопсии выявили вторичное воспалительное повреждение ткани ГМ, связанное с сосудах и инфекцией), что необходимо проведение подробных исследований для оценки возможности этих эффектов создавать гистопатологический субстрат длительного «COVID-неврологического» последствия».

Кроме этого, разными исследованиями показано, что аномальные гуморальные и клеточные иммунные реакции и маркеры системного воспаления (такие как интерлейкин-6; аутоантитела, нацеленные на клеточные рецепторы) также могут быть причастны к системным и неврологическим последствиям «длительного COVID». Отмечена и независимая связь между инфекцией COVID-19, окислительным стрессом и эндотелиальной/сосудистой дисфункцией, которая была соотнесена с нарушением работы сердца и сохранением симптомов, связанных с COVID, через 4 мес после перенесенного заболевания [31]. Важно отметить и тот факт, что у пациентов с персистирующим неврологическим дефицитом в течение более 6 нед после острой инфекции COVID-19 было отмечено снижение экспрессии эффекторных молекул в Т-лимфоцитах памяти, что было достоверно связано с тяжестью когнитивных нарушений [34].

Кроме того, известно, что люди, перенесшие инфекцию COVID-19, испытывают ряд психических симптомов, сохраняющихся или проявляющихся через несколько месяцев после первоначального заражения вирусом SARS-CoV-2.

Так, показано, что через 1 мес после госпитализации примерно 56 % пациентов дали положительный результат по крайней мере в одном из доменов, оцененных на предмет психических последствий (ПТСР, депрессия, тревога, бессонница и симптоматика обсессивно-компульсивного расстройства) [35].

Эти психические нарушения оцениваются неоднозначно, что, возможно, зависит от демографических особенностей обследованных лиц. Примечательно, что клинически значимые симптомы ПТСР были зарегистрированы приблизительно у 30 % пациентов с COVID-19, требовавших госпитализации; они могут проявиться как на ранней стадии острой инфекции, так и спустя несколько месяцев [35, 36].

Считается, что симптомы, наблюдаемые у пациентов после острого COVID-19, частично напоминают известный синдром хронической усталости, который включает в себя наличие тяжелой «инвалидизирующей усталости»; нейрокогнитивных нарушений; симптомов, указывающих на вегетативную дисфункцию; нарушения сна; боли и ухудшение показателей организма после незначительного увеличения физической и/или умственной нагрузки. Когнитивные нарушения с колебаниями или без них, в том числе «мозговой туман» (иногда описываемый как заторможенное мышление), могут проявляться в виде трудностей с концентрацией внимания, памятью, рецептивной речью и/или исполнительной функцией [37].

Есть мнение, что «мозговой туман» после COVID-19 у тяжелобольных пациентов может развиваться, в частности, из-за таких механизмов, как декондиционирование (это состояние, которое из-за уменьшения физических усилий приводит к потере мышечной массы, включая сердечные мышцы), либо из-за ПТСР. Однако сообщения о «мозговом тумане» после легкой формы инфекции COVID-19 предполагают, что дизавтономия (недостаточность или повышенная активность симпатических или парасимпатических компонентов вегетативной нервной системы) также может способствовать этому.

Кроме того, долгосрочные когнитивные нарушения хорошо распознаются в пост-критических состояниях у 20–40 % пациентов, выписанных из отделений интенсивной терапии [38].

Разными исследованиями показано, что частота первого и рецидивирующего психического нарушения между 14-ми и 90-ми сутками после постановки диагноза составляет 18,1 %, при этом общая вероятность диагностики нового психического заболевания в течение 90 сут после постановки диагноза COVID-19 составляет 5,8 % (тревожное расстройство – 4,7 %; расстройство настроения – 2 %; бессонница – 1,9 %; деменция среди лиц старше 65 лет – 1,6 %); все эти показатели были значительно выше, чем в сопоставимых контрольных группах пациентов с диагнозом «грипп» и другими инфекциями дыхательных путей.

Более того, ранее другими примерами было показано, что уровень иммунной активации напрямую коррелирует с когнитивно-поведенческими изменениями, поэтому в настоящее время полагают, что хроническое низкоуровневое воспаление ГМ, наряду со сниженной способностью реагировать на новые антигены и накоплением Т-клеток памяти (признаки старения иммунитета при старении и повреждении тканей), также может играть роль в стойких эффектах COVID-19. Биомаркеры церебрального повреждения (такие как повышенный уровень легкой цепи нейрофиламента в периферической крови) были обнаружены у пациентов с COVID-19 и при устойчивом росте тяжелых инфекций, что считают возможностью длительного повреждения нейронов

Важно отметить еще следующие факты, влияющие на умонастроение, а значит, и на психическое благополучие общества. Так, было признано, что острый COVID-19 непропорционально сильно влияет на «цветные» сообщества [39]; вследствие этого в когорты обследования лиц, перенесших инфекцию COVID-19, в США попадают по большей части чернокожие пациенты (до 51,6 %), в то время как группа BAME (группа, куда относят чернокожих, азиатов и этниче-

ские меньшинства) составляла 19,0–20,9 % в исследованиях в Великобритании. В ходе выявления взаимосвязи расы / этнической принадлежности и COVID-19 отмечено, что лица, принадлежащие к этой группе, чаще испытывали одышку, чем представители белой расы (42,1 и 25 %, соответственно) через 4–8 нед после выписки, при том что частота ПТСР в обеих группах была одинаковой. Есть данные и о том, что COVID-19-ассоциированная нефропатия может быть преобладающим типом почечной недостаточности у лиц именно африканского происхождения.

Также разными исследователями показано, что мультисистемный воспалительный синдром непропорционально сильно поражает детей и подростков африканского, афро-карибского, латиноамериканского происхождения, что требует более масштабных исследований для установления взаимосвязи между последствиями инфекции COVID-19 и расой / этнической принадлежностью (которая может быть связана с несколькими факторами, включая социально-экономические детерминанты; вероятные различия в выражении факторов, участвующих в патогенезе инфекции COVID-19; сопутствующие заболевания, – но не ограничиваясь ими). Есть мнение о том, что для предотвращения неточной контекстуализации необходимо объединять и анализировать информацию по нескольким направлениям (например, клинические и социально-экономические оси, дефицит ресурсов, внешние стрессовые факторы, с целью определения краткосрочных и долгосрочных последствий COVID-19 для здоровья и понимания того, как можно уменьшить различия в показателях между расовыми и этническими группами; в частности, недоедание было отмечено у 26–45 % пациентов). Поэтому продолжается совершенствование нормативных документов для обеспечения нутритивной поддержки таких пациентов (многие из которых страдали респираторным дистрессом, тошнотой, диареей и анорексией, что и привело к снижению потребления пищи); в некоторых исследованиях уже оценивают показатели выживших

после острого COVID-19 на предмет функции глотания, нутритивного статуса, показателей функциональной независимости.

Все это требует активного медико-психологического сопровождения больных и переболевших (за рубежом, в частности, такая работа проводится силами организаций, в том числе и негосударственных, таких как COVID Care Resource Center, Body Politic COVID-19, Survivor Corps, Patient-Led Research for COVID-19). Важно подчеркнуть, что исследования, проведенные этими структурами, сыграли важную роль в выявлении персистенции симптомов у пациентов с заболеванием легкой и средней степени тяжести, которым не потребовалась госпитализация.

Заключение

Учитывая масштабы пандемии, принято считать, что даже небольшая доля лиц с длительным течением COVID будет создавать серьезное бремя непрекращающихся заболеваний [40]. На сегодняшний день считается, что подход к лечению больных постковидным синдромом должен быть индивидуальным, в соответствии с диагностированными клиническими признаками и синдромами, на основании действующих нормативных документов [1, 2].

Однако текущее представление о долгосрочных факторах риска COVID и их частоты все еще не удовлетворяет потребности общества, что препятствует пониманию ситуации, а также влиянию на нее посредством исполнения потребных медико-психологических интервенций на основе имеющихся фактических показателей. Появляющиеся данные указывают на такие факторы риска длительного COVID-19, как демографические характеристики, наличие сопутствующих заболеваний и иммунологический ответ, хотя для более точных оценок риска требуется анализ и допандемических характеристик пациентов. Вместе с тем есть мнение, что, несмотря на разнообразие клинической симптоматики, в большинстве случаев нарушения носят функциональный характер, обусловленный астеновегетативными расстройствами.

Литература / References

1. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). М.: Минздрав России, 2022. 249 с.
2. Рекомендации для поддержки самостоятельной реабилитации после болезни, вызванной COVID-19. Copenhagen: ВОЗ, Европ. регион. бюро, 2020. 27 с.
3. Канорский С.Г. Постковидный синдром: распространенность и патогенез органических поражений, направления коррекции. Систематический обзор // Кубан. науч. мед. вестн. 2021. Т. 28, № 6. С. 90–116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116.
4. Рассохин В.В., Беляков Н.А., Яковлев А.А., Симакина О.Е. Психоневрологические и поведенческие расстройства у пациентов с COVID-19 // Клинич. медицина. 2022. Т. 100, № 1. С. 18–31. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31.
5. Улюкин И.М., Сечин А.А., Рассохин В.В. [и др.]. Дифференциальная диагностика состояний работоспособности у лиц молодого возраста, перенесших COVID-19 инфекцию // Изв. Рос. Воен.-мед. акад. 2021. Т. 40, № 2. С. 69–75. DOI: 10.17816/rmmar79416.
6. Улюкин И.М., Григорьев С.Г., Орлова Е.С., Сечин А.А. Особенности когнитивных нарушений в динамике инфекции COVID-19 // Вестн. психотерапии. 2022. № 83. С. 62–72. DOI: 10.25016/2782-652X-2022-0-83-62-72.
7. Manchia M., Gathier A.W., Yapici-Eser H. [et al.]. The impact of the prolonged COVID-19 pandemic on stress resilience and mental health: A critical review across waves. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2022; (55):22–83. DOI: 10.1016/j.euroneuro.2021.10.864.
8. Callard F, Perego E. How and why patients made Long Covid. *Soc. Sci. Med.* 2021; (268):113426. DOI: 10.1016/j.socscimed.2020.113426.
9. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. [et al.]. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27(4):601–615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z.
10. Carfi A., Bernabei R., Landi F. [et al.]. Persistent Symptoms in Patients After Acute COVID-19. *JAMA.* 2020; 324(6):603–605. DOI: 10.1001/jama.2020.12603.
11. Mahase E. Covid-19: What do we know about «long covid»? *BMJ.* 2020; (370):m2815. DOI: 10.1136/bmj.m2815.
12. 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.
13. Batawi S., Tarazan N., Al-Raddadi R. [et al.]. Quality of life reported by survivors after hospitalization for Middle East respiratory syndrome (MERS). *Health Qual. Life Outcomes.* 2019; 17(1):101. DOI: 10.1186/s12955-019-1165-2.
14. Bellan M., Soddu D., Balbo P.E. [et al.]. Respiratory and Psychophysical Sequelae among Patients with COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4(1):e2036142. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.36142.
15. Chou S.H., Beghi E., Helbok R. [et al.]. Global Incidence of Neurological Manifestations among Patients Hospitalized with COVID-19 – A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. *JAMA Netw. Open.* 2021; 4(5):e2112131. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.12131.
16. Van Herck M., Goertz Y.M.J., Houben-Wilke S. [et al.]. Severe Fatigue in Long COVID: Web-Based Quantitative Follow-up Study in Members of Online Long COVID Support Groups. *J. Med. Internet Res.* 2021; 23(9):e30274. DOI: 10.2196/30274.
1. Vremennye metodicheskie rekomendatsii «Profilaktika, diagnostika i lechenie novoi koronavirusnoi infektsii (COVID-19)». Versiya 16 [Interim methodological recommendations. Prevention, diagnosis and treatment of new coronavirus infection (COVID-19). Version 16 (18.08.2022)]. Moscow. 2022. 249 p. (In Russ.)
2. Support for Rehabilitation Self-Management after COVID-19-Related Illness. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe, 2020. 23 p.
3. Kanorskii S.G. Postkovidnyi sindrom: rasprostranennost' i patogenez organnykh porazhenii, napravleniya korrektsii. Sistematischeskii obzor [Post-COVID syndrome: prevalence, organ pathogenesis and routes of correction. A systematic review]. *Kubanskii nauchnyi meditsinskii vestnik* [Kuban Scientific Medical Bulletin]. 2021; 28(6):90–116. DOI: 10.25207/1608-6228-2021-28-6-90-116. (In Russ.)
4. Rassokhin V.V., Belyakov N.A., Yakovlev A.A., Simakina O.E. Psikhonevrologicheskie i povedencheskie rasstroistva u patsientov s COVID-19 [Neuropsychiatric and behavioral disorders in patients with COVID-19]. *Klinicheskaya meditsina* [Clinical Medicine (Russian Journal)]. 2022; 100(1):18–31. DOI: 10.30629/0023-2149-2022-100-1-18-31. (In Russ.)
5. Ulyukin I.M., Sechin A.A., Rassokhin V.V. [et al.]. Differentsial'naya diagnostika sostoyanii rabotosposobnosti u lits molodogo vozrasta, perenessikh COVID-19 infektsiyu [Differential diagnosis of states of operability in young people who have had COVID-19 infection]. *Izvestiya Rossiiskoi Voenno-meditsinskoi akademii* [Russian Military Medical Academy Reports]. 2021; 40(2):69–75. DOI: 10.17816/rmmar79416. (In Russ.)
6. Ulyukin I.M., Grigor'ev S.G., Orlova E.S., Sechin A.A. Osobennosti kognitivnykh narushenii v dinamike infektsii COVID-19 [Features of cognitive disorders in the dynamics of COVID-19 infection]. *Vestnik psikhoterapii* [Bulletin of Psychotherapy]. 2022; (83):62–72. DOI: 10.25016/2782-652X-2022-0-83-62-72. (In Russ.)

17. Mandal S., Barnett J., Brill S.E. [et al.]. «Long-COVID»: a cross-sectional study of persisting symptoms, biomarker and imaging abnormalities following hospitalisation for COVID-19. *Thorax*. 2021; 76(4):396–398. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
18. Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline. *BMJ*. 2021; (372):n136. DOI: 10.1136/bmj.n136.
19. Yang A.C., Kern F., Losada P.M. [et al.]. Dysregulation of brain and choroid plexus cell types in severe COVID-19. *Nature*. 2021; 595(7868):565–571. DOI: 10.1038/s41586-021-03710-0.
20. Jarrahi A., Ahluwalia M., Khodadadi H. [et al.]. Neurological consequences of COVID-19: what have we learned and where do we go from here? *J. Neuroinflammation*. 2020; 17(1):286. DOI: 10.1186/s12974-020-01957-4.
21. Zhang X., Wang F., Shen Y. [et al.]. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge from Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw. Open*. 2021; 4(9):e2127403. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.27403.
22. Pilotto A., Cristillo V., Cotti Piccinelli S. [et al.]. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors. *Neurol. Sci.* 2021; 42(12):4903–4907. DOI: 10.1007/s10072-021-05586-4.
23. Taquet M., Geddes J.R., Husain M. [et al.]. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(5):416–427. DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
24. Tsatsakis A., Calina D., Falzone L. [et al.]. SARS-CoV-2 pathophysiology and its clinical implications: An integrative overview of the pharmacotherapeutic management of COVID-19. *Food Chem. Toxicol.* 2020; (146):111769. DOI: 10.1016/j.fct.2020.111769.
25. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E. [et al.]. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease. *Alzheimers Res. Ther.* 2020; 12(1):69. DOI: 10.1186/s13195-020-00640-3.
26. Brodin P. Immune determinants of COVID-19 disease presentation and severity. *Nat. Med.* 2021; (27):28–33. DOI: 10.1038/s41591-020-01202-8.
27. Balcom E.F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in COVID-19: potential mechanisms of disease. *Brain*. 2021; 144(12):3576–3588. DOI: 10.1093/brain/awab302.
28. Lukiw W.J., Pogue A., Hill J.M. SARS-CoV-2 Infectivity and Neurological Targets in the Brain. *Cell Mol. Neurobiol.* 2022; 42(1):217–224. DOI: 10.1007/s10571-020-00947-7.
29. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect. Dis. (Lond.)*. 2021;53(10):737–754. DOI: 10.1080/23744235.2021.1924397.
30. Lambadiari V., Mitrakou A., Kountouri A. [et al.]. Association of COVID-19 with impaired endothelial glycocalyx, vascular function and myocardial deformation 4 months after infection. *Eur. J. Heart Fail.* 2021; 23(11):1916–1926. DOI: 10.1002/ejhf.2326.
31. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. [et al.]. Neuropathology of COVID-19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like pathology. *Acta Neuropathol.* 2020; 140(1):1–6. DOI: 10.1007/s00401-020-02166-2.
32. Kandemirli S.G., Altundag A., Yildirim D. [et al.]. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia. *Acad. Radiol.* 2021; 28(1):28–35. DOI: 10.1016/j.acra.2020.10.006.
33. Visvabharathy L., Hanson B., Orban Z. [et al.]. Neuro-COVID long-haulers exhibit broad dysfunction in T cell memory generation and responses to vaccination. *medRxiv*. Preprint 2021.08.08.212617632021. DOI: 10.1101/2021.08.08.21261763.
34. Mazza M.G., De Lorenzo R., Conte C. [et al.]. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav. Immun.* 2020; (89):594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
35. Rogers J.P., Chesney E., Oliver D. [et al.]. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(7): 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
36. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol.* 2020; 34(7–8):1498–1514. DOI: 10.1080/13854046.2020.1811894.
37. Sakusic A., Rabinstein A.A. Cognitive outcomes after critical illness. *Curr. Opin. Crit. Care*. 2018; 24(5):410–414. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000527.
38. Gu T., Mack J.A., Salvatore M. [et al.]. Characteristics Associated with Racial/Ethnic Disparities in COVID-19 Outcomes in an Academic Health Care System. *JAMA Netw. Open*. 2020; 3(10):e2025197. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.25197.
39. Maxwell E. Living with COVID-19. A dynamic review of the evidence around ongoing COVID-19 symptoms (often called Long Covid). London: NIHR, 2020. 30 p. DOI: 10.3310/themedreview_41169.
40. Amin-Chowdhury Z., Ladhani S.N. Causation or Confounding: why controls are critical for characterizing long COVID. *Nat. Med.* 2021; 27(7):1129–1130. DOI: 10.1038/s41591-021-01402-w.

Поступила 14.11.2022

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией статьи.

Участие авторов: И.М. Улюкин — планирование и обобщение полученных результатов, редактирование окончательного варианта статьи; С.Г. Григорьев, Е.С. Орлова, А.А. Сечин — сбор эмпирического материала, подготовка первого варианта статьи, обработка результатов, связанных с публикацией статьи.

Для цитирования: Улюкин И.М., Григорьев С.Г., Сечин А.А., Орлова Е.С. Психоневрологические особенности у пациентов с резидуальными нарушениями после перенесенной инфекции COVID-19 («Long COVID», «Long haulers COVID») и их возможные патофизиологические механизмы // Вестник психотерапии. 2022. № 84. С. 64–74. DOI: 10.25016/2782-652X-2022-0-84-64-74

I.M. Ulyukin, S.G. Grigoriev, A.A. Sechin, E.S. Orlova

**Psycho-neurological features in patients with residual conditions after
COVID-19 infection («Long COVID», «Long haulers COVID»)
and their possible pathophysiological mechanisms**

Kirov Military Medical Academy (6, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia)

✉ Igor' Mikhailovich Ulyukin – PhD Med. Sci., Research Associate, Kirov Military Medical Academy (6, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0001-8911-4458, e-mail: igor_ulyukin@mail.ru;

Stepan Grigor'evich Grigoriev – D. Med. Sci. Senior Research Associate, Kirov Military Medical Academy (6, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0003-1095-1216; e-mail: gsg_rj@mail.ru;

Aleksei Aleksandrovich Sechin – Head of the research laboratory, Kirov Military Medical Academy (6, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0001-6832-6988, e-mail: sechinalex@rambler.ru;

Elena Stanislavovna Orlova – PhD Med. Sci., Senior Research Associate, Kirov Military Medical Academy (6, Academica Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russia), ORCID: 0000-0003-1586-6635, e-mail: oes17@yandex.ru

Abstract

Relevance. The study is relevant due to the fact that patients have an increase in the number of clinical signs of the disease that persist for 60 days or more after suffering an acute COVID-19 infection.

Intention – to assess the clinical and laboratory characteristics of persons suffering from long-term consequences of COVID-19 infection in order to improve their medical and psychological support and maintain sanitary and epidemiological well-being in society.

Methodology. When conducting the study in accordance with its purpose, the search methodology was used to select scientific articles published in the period from 2010 to 2022 in the electronic databases Google Scholar, PubMed, Cochrane review, e-Library. The search query included keywords and their combinations: pandemic, SARS-CoV, MERS-CoV, SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, post COVID, long haul, chronic COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2, post-acute COVID syndrome, persisting COVID, COVID complications, SARS-CoV-2 complications, lingering COVID, pandemic, subacute COVID-19 infection syndrome, prolonged course of COVID-19.

Results and Discussion. The features of psycho-neurological disorders in patients with residual disorders after a COVID-19 infection are considered in terms of improving their medical and psychological support and maintaining sanitary and epidemiological well-being in society, and their possible pathophysiological mechanisms. Clinical manifestations and putative pathophysiological

mechanisms contributing to the nervous system damage in COVID-19 are reviewed in the light of parallels with the pathophysiology of acute COVID-19. Relationship between race / ethnicity and COVID-19 was analyzed, as well as the facts that affect the mentality, and hence the mental well-being of society during the current pandemic of COVID-19 infection.

Conclusion. Given the scale of the pandemic, it is believed that even a small proportion of individuals with long-term COVID will create a significant burden of ongoing disease. Therefore, today it is believed that the approach to the treatment of patients with post-COVID syndrome should be customized in accordance with the diagnosed clinical signs and syndromes on the basis of current regulatory documents. However, the current understanding of the long-term risk factors for COVID and their frequency remains unsatisfactory to the needs of society, which prevents understanding the situation, as well as influencing it through implementation of the required medical and psychological interventions based on the available actual indicators.

Keywords: clinical psychology, pandemic, SARS-CoV-2, COVID-19, long COVID, post COVID, long haul, chronic COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2, post-acute COVID, central nervous system, medical and psychological support, sanitary and epidemiological well-being.

Received 14.11.2022

For citing: Ulyukin I.M., Grigoriev S.G., Sechin A.A., Orlova E.S. Psikhonevrologicheskie osobennosti u patsientov s rezidual'nymi narusheniyami posle perenesennoi infektsii COVID-19 («Long COVID», «Long haulers COVID») i ikh vozmozhnye patofiziologicheskie mekhanizmy. *Vestnik psikhoterapii*. 2022; (84):64–74. (In Russ.)

Ulyukin I.M., Grigoriev S.G., Sechin A.A., Orlova E.S. Psycho-neurological features in patients with residual conditions after COVID-19 infection («Long COVID», «Long haulers COVID») and their possible pathophysiological mechanisms. *Bulletin of Psychotherapy*. 2022; (84):64–74. DOI: 10.25016/2782-652X-2022-64-74
