

Улюкин Игорь Михайлович,
кандидат медицинских наук, научный сотрудник,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург
Ulyukin Igor' Mikhailovich, PhD (Med.), Research Associate,
Kirov Military Medical Academy, St. Petersburg

Сечин Алексей Александрович,
начальник научно-исследовательской лаборатории,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург,

Орлова Елена Станиславовна,
кандидат медицинских наук, преподаватель,
Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург

ВОЗМОЖНЫЕ ПРИЧИНЫ РЕЗИДУАЛЬНЫХ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ВСЛЕДСТВИЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ ИНФЕКЦИИ COVID-19 («LONG COVID», «LONG HAULERS COVID»), И ИХ КОРРЕКЦИЯ

Аннотация: В статье рассмотрены возможные причины резидуальных психоневрологических нарушений («Long COVID», «Long haulers COVID») вследствие перенесенной инфекции COVID-19, и их коррекция в процессе медико-психологического сопровождения.

Abstract: The article examines the features of the clinical course of acute HIV infection at the present time, and discusses some prospects for treatment and medical and psychological support.

Ключевые слова: инфекция COVID-19; резидуальные психоневрологические нарушения; медико-психологическое сопровождение; санитарно-эпидемиологическое благополучие.

Keywords: COVID-19 infection; residual psychoneurological disorders; medical and psychological support; sanitary and epidemiological well-being.

Введение.

Известно, что воздействие пандемии COVID-19 было беспрецедентным, а долгосрочная её клиническая симптоматика в перспективе может иметь разрушительные последствия [1]. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи, Великобритания (National Institute for Health and Care Excellence, NICE) определяет длительный ковид как симптомы, которые продолжают или развиваются после острой инфекции COVID-19 и которые не могут быть объяснены альтернативным диагнозом; этот термин включает продолжающийся симптоматический COVID-19 в течение периода от четырех до 12 недель после заражения и постковидный синдром после 12 недель после заражения [2].

Отдаленные симптомы после перенесенной инфекции COVID-19 наблюдались по всему спектру тяжести заболевания. Поэтому важна оценка долгосрочного влияния симптомов (в первую очередь, психоневрологического спектра), зарегистрированных после заражения этим заболеванием, выявление факторов риска, которые могут предрасполагать человека к развитию этого заболевания, а также рекомендации по медико-психологическому сопровождению больных/переболевших лиц.

Цель исследования – анализ данных по возможным причинам резидуальных психоневрологических нарушений («Long COVID», «Long haulers COVID») вследствие перенесенной инфекции COVID-19, и их коррекции в процессе медико-психологического сопровождения, с целью поддержания санитарно-эпидемиологического благополучия общества.



Материалы и методы. При проведении исследования в соответствии с его целью использовались подобранные по методологии поиска научные статьи, содержащиеся в отечественных и зарубежных научных базах.

Результаты и обсуждение. Нынешние различия в отчетности по эпидемиологической ситуации в мире в течение длительного времени обусловлены многими причинами, включая продолжительность периода наблюдения, характеристику населения, точность самоотчетов, изученные симптомы. Так, исследования по всему миру сообщают о различных показателях заболеваемости длительным ковидом с разной продолжительностью последующего обследования после острой инфекции, в том числе 76% людей через 6 месяцев [3], 32,6% через 60 дней [4], 87% через 60 дней [5] и 96% через 90 дней [6]. Управление национальной статистики Великобритании (ONS) опубликовало данные о распространенности длительных симптомов ковида [7]: по этой оценке, распространенность каких-либо симптомов за пять недель среди респондентов опроса, у которых в период с 22 апреля по 14 декабря 2020 г. был положительный результат теста на COVID-19, составила 22,1%, а распространенность за 12 недель – 9,9%. То есть, у многих пациентов может развиться длительный ковид, и им потребуется долгосрочная поддержка и лечение. А сам термин «Long COVID» привлек широкое внимание после статьи, опубликованной 5 мая 2020 г. в BMJ Opinion, в которой был проанализирован семинедельный опыт «американских горок плохого здоровья» после COVID-19 [8].

Вместе с тем, после начала пандемии появилось несколько штаммов вируса SARS-CoV-2, которые обладают повышенной трансмиссивностью, и могут привести к более тяжелому острому заболеванию. Так, например, в Великобритании одним из первых вариантов, вызывающих обеспокоенность, стал так называемый «вариант Кента» из линии B.1.1.7, который теперь называется вариантом «Альфа»; этот вариант имеет повышенную трансмиссивность примерно на 50% [9] и, вероятно, увеличивает тяжесть острого заболевания [10]. Другие варианты, вызывающие обеспокоенность или находящиеся на стадии расследования, включают варианты «Бета», «Гамма», «Зета», «Тета», «Каппа»; по мере прохождения пандемии, как считается, будут продолжать появляться и распространяться новые варианты SARS-CoV-2, например, возникли варианты «Эта» и «Дельта», недавно появился вариант «Лямбда» [11, 12].

Как полагают, основными психоневрологическими нарушениями после перенесенной инфекции COVID-19 являются ниже перечисленные.

1) Усталость, которая более глубока, чем переутомление; это неумолимое истощение и постоянное состояние усталости, снижающее энергию, мотивацию и концентрацию человека. Полагают, что при длительной SARS-CoV-2-инфекции усталость является одним из наиболее часто встречающихся проявлений: по оценкам ONS, распространенность усталости за пять недель среди людей, перенесших COVID-19, составляет 11,9% [7]. Показано, что хроническая усталость является наиболее частым симптомом после выздоровления от острого COVID-19 [13-15], при этом только в одном исследовании не было выявлено связи между тяжестью COVID-19 и длительной усталостью [16].

Вполне вероятно, что в развитии усталости после перенесенной инфекции COVID-19 играет роль целый ряд центральных, периферических и психологических факторов. Считается, что возможным механизмом хронической усталости после вирусной инфекции может быть результат неправильного взаимодействия в путях воспалительного ответа [17]; однако поперечное аналитическое исследование не выявило связи между провоспалительными маркерами и долгосрочной усталостью у пациентов с Covid-19 с сохраняющейся усталостью [18]. В частности, полагают, что застой лимфатической системы и последующее накопление токсических веществ в центральной нервной системе (ЦНС), могут способствовать постковидной усталости [19]. Гипометаболизм в лобной доле и мозжечке также связан с усталостью пациентов, перенесших инфекцию COVID-19 и, вероятно, вызван системным воспалением и клеточно-опосредованными иммунными механизмами, а не прямой вирусной нейроинвазией [20, 21].



2) Усталости могут способствовать и другие факторы, такие, как прямое поражение скелетных мышц вирусом SARS-CoV-2, приводящее к повреждению в том или ином виде мышечных волокон и нервно-мышечных соединений [22, 23]. Так, усталость после COVID-19 сравнивают с действием миалгического энцефаломиелита/синдрома хронической усталости (МЭ/СХУ, англ. ME/CFS), причем между ними выявлено много совпадений [24] - например, симптомы, общие как для МЭ/СХУ, так и для «Long COVID», включают усталость, неврологические (боль), нейрокогнитивные психиатрические, нейроэндокринные, вегетативные и иммунные симптомы, у больных наблюдаются длительная продолжительность симптомов, снижение повседневной активности и недомогание после нагрузки. Поэтому полагают, что исследование долговременного COVID может помочь в понимании МЭ/СХУ и наоборот.

3) Инфекция COVID-19 также связана с повышенным риском развития неврологических заболеваний (включая синдром Гийена-Барре [25]), и нейродегенеративных состояний (таких, как болезнь Альцгеймера [26]). Здесь важно подчеркнуть, что повышенный уровень системного воспаления, наблюдаемый у некоторых пациентов в виде «цитокинового шторма», помимо активации глиальных клеток, представляет существенный риск для ГМ и увеличивает вероятность неврологических проявлений, включая энцефалит и инсульт [27]. Гиперкоагуляция [28] и кардиоэмболии, возникающие из-за вирусного поражения сердца [29], приводят к увеличению частоты инсультов после поражения этой инфекцией; ONS оценивает распространенность головной боли в течение 5 недель у 10,1% всех выживших после этой болезни [30, 31].

4) Вместе с тем, известно, что серьезное заболевание, тяжелый острый респираторный синдром, длительная искусственная вентиляция легких оказывают пагубное воздействие на долгосрочное познавательное мышление. Так, до пандемии инфекции COVID-19 было отмечено, что в случаях дыхательной недостаточности, шока - у 71% больных наблюдался делирий, который мог длиться до четырех месяцев после выписки [32], причем более длительная продолжительность делирия ассоциировалась с ухудшением когнитивных функций [33]. Поскольку многим пациентам с инфекцией COVID-19 требуется госпитализация в отделение интенсивной терапии и искусственная вентиляция легких, долгосрочные когнитивные нарушения и делирий могут создать серьезные проблемы.

5) В ходе изучения когнитивных функций и иных психоневрологических нарушений у больных инфекцией COVID-19 было выявлено, что вирус SARS-CoV-2 может вызывать септическую энцефалопатию, неиммунологические эффекты (гипотония, гипоксия, тромбоз сосудов), а также иммунологические эффекты (адаптивный аутоиммунитет, активация микроглии, появление дезадаптивных цитокинов) [34]. Пациенты, поступившие на стационарное лечение, предъявляли ряд жалоб, характерных для когнитивных нарушений, энцефалопатии, цереброваскулярных и кортикоспинальных нарушений, судорог, гипоксических повреждений головного мозга (ГМ), измененного психического статуса и нарушений психиатрического спектра [35-37], что создает серьезные проблемы для реабилитации и постоянного ухода после выздоровления от инфекции COVID-19. Описан и «мозговой туман» как распространенный и изнурительный симптом [38-40]. Пандемия оказала негативное влияние на психическое здоровье людей, перенесших это заболевание (после выздоровления наблюдаются долговременные психиатрические симптомы, включая посттравматическое стрессовое расстройство, депрессию, тревогу и обсессивно-компульсивные симптомы. [41-44]).

6) Установлено, что негативные психологические и социальные факторы, связанные с пандемией инфекции COVID-19, также связаны с хронической усталостью [45, 46]. Так, карантин, изоляция и социальное дистанцирование также оказывают пагубное воздействие на психическое здоровье и когнитивные способности. Разными данными показано, что чем дольше человек находится в карантине, тем тяжелее становятся последствия для его психического здоровья; так, периоды изоляции и неспособности работать могут вызвать тревогу, одиночество и финансовые проблемы, кризис здоровья



может привести к избегающему поведению и поведенческим изменениям [47]. Особенно неблагоприятное воздействие пандемия оказала на одиночество, физическую активность и психическое здоровье [48]. В частности, отмечено, что длительная социальная изоляция привела к обострению нервно-психических и поведенческих нарушений (включая апатию, тревогу, возбуждение, скуку и спутанность сознания) у пациентов с деменцией, проживающих в домах престарелых, в большей степени, чем у жителей домов престарелых без деменции [49, 50].

7) После выздоровления от инфекции COVID-19 часто возникает бессонница (плохое качество сна, нарушения сна) [51-53]; отмечено, что проблемы со сном обусловлены одиночеством, связанным с этим заболеванием [54]. Поэтому, вероятно, показано, что после рецептов для лечения лихорадки, кашля и ринореи, лекарства от проблем со сном были следующими наиболее часто назначаемыми методами лечения [55]. Кроме того, знание о количестве погибших от инфекции COVID-19 также оказывает негативное влияние на качество сна, стресс, тревогу и другие негативные эмоции [56].

Полагают, что возможными механизмами этого состояния являются следующие. Так, известно, что вирус SARS-CoV-2 поражает центральную нервную систему (ЦНС) гематогенным или нейрональным ретроградным нейроинвазивным путем [57], что объясняет высокую частоту невровоспалений, наблюдаемых у пациентов инфекцией COVID-19, и могут привести к разрушительным долгосрочным последствиям (при том, что уже выяснены связи вирусных инфекций и хронических невровоспалений с нейродегенеративными и психическими расстройствами) [58]. Этот вирус также может влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера, что позволит периферическим цитокинам и другим веществам, полученным из крови, проникать в ЦНС и способствовать дальнейшему невровоспалению [59]. Кроме того, тромбовоспалительные изменения могут быть причиной увеличения распространенности инсульта при COVID-19 [60], тогда как «мозговой туман» может развиваться вследствие посттравматического стрессового расстройства или ухудшения физической формы после тяжелого течения болезни и активного инвазивного лечения [61]. Сверх того, системное воспаление, прямой вирусный энцефалит, дисфункция периферических органов и цереброваскулярные изменения могут способствовать развитию комплексных долгосрочных последствий после этого заболевания [62].

8) Отмечено, что нарушения обоняния и вкуса сохраняются и после выздоровления от инфекции COVID-19; так, по оценкам ONS, распространенность потери обоняния и вкуса в течение 5 недель составляет 7,9% и 8,2% среди людей, перенесших это заболевание, соответственно [7]; по другим данным, распространенность обонятельной и вкусовой дисфункции составила от 11% до 45,1% в группах выздоровевших лиц [63-65].

Возможные механизмы этого поражения объясняются тем, что не-нейрональная экспрессия рецептора ACE2 может обеспечить проникновение вируса SARS-CoV-2 в клетки обонятельной поддержки, створочные и периваскулярные клетки, что вызывает воспалительную реакцию, которая снижает функцию обонятельных сенсорных нейронов; кроме того, повреждая клетки, ответственные за местный водный и ионный баланс, вирус косвенно снижает передачу сигналов от сенсорных нейронов в мозг [66], что приводит к потере обоняния. Вместе с тем, рецепторы ACE2 также экспрессируются на слизистой оболочке полости рта, особенно на языке [67], поэтому вирус SARS-CoV-2 имеет прямой путь проникновения в ткани полости рта, что может привести к клеточному повреждению и дисфункции (так, этот вирус связывается с рецепторами сиаловой кислоты [68], вызывая изменение вкусового порога [69]). Другой возможный механизм вкусовой пост-ковидной дисфункции отражает показанную ранее функциональную связь между вкусом и запахом, при которой вкусовое восприятие снижается из-за предшествующей обонятельной сенсорной дисфункции [70].



Заключение

Поскольку многие люди были инфицированы и продолжают поражаться инфекцией COVID-19, долгосрочные последствия вызывают все большую обеспокоенность. Необходимо более глубокое понимание патогенеза, факторов риска, симптомов и методов лечения этого длительного заболевания, чтобы снизить нагрузку на системы здравоохранения, которые будут стремиться их поддержать, и обеспечить медико-психологическое сопровождение к людям, перенесшим это заболевание. Так, по разным данным, самоконтроль и поддержка больных важны для борьбы с усталостью из-за плохой доступности средств, специфичных для инфекции COVID-19.

Считается, что состоянием, которое может перекликаться с длительной ковидной усталостью, является МЭ/СХУ, поэтому алгоритм лечения, разработанный для лечения МЭ/СХУ, может оказаться полезным при лечении усталости после COVID-19 [71]; сюда входят и разработанные ранее когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), и ступенчатая лечебная физкультура (GET) [72]: эти рекомендации регулярно пересматриваются и уточняются [73, 74].

Здесь необходимо подчеркнуть, что в отношении КПТ есть разные мнения [75, 76]; другой стратегией борьбы с утомляемостью полагают стимуляция, при которой пациенты управляют задачами и действиями, чтобы избежать перенапряжения и усугубления усталости.

Доказательств использования кардиостимуляции при длительном пост-ковидном синдроме еще не получено.

GET является структурированным планом физической нагрузки с терапевтической целью [77]; показано, что пациенты с ME/CFS обычно чувствуют себя менее утомленными и имеют улучшенный сон и физическое функционирование после завершения лечебных процедур в большей степени, чем при следовании программе адаптивной стимуляции [78]; рекомендации NICE по ME/CFS одобряют GET, но призывают к осторожности при его внедрении [79].

Лечение и сопровождение больных с когнитивными нарушениями требует комплексного подхода, однако пациентов следует информировать о том, что у большинства людей выздоровление от когнитивных нарушений после инфекции COVID-19, как показано на примере других тяжелых заболеваний, происходит постепенно [80, 81]; при этом когнитивными изменениями должна заниматься команда специалистов, в том числе эрготерапевты, логопеды и лингвисты [82]. Когнитивные нарушения при длительном ковиде, иногда называемые «мозговым туманом», сравнивают с «chemofog» (это неблагоприятные когнитивные изменения вследствие химиотерапии, их обычно называют «химическим мозгом»), поэтому клинические рекомендации включают повторение упражнений, отслеживание того, что влияет на когнитивный дефицит, а также использование стратегий снятия / преодоления стресса; кроме того, возможно применение меликаментозной интервенции с включением метилфенидата, донепезила, модафинила, мемантина и лютеолина (который облегчает когнитивные нарушения, ингибируя активацию тучных клеток и микроглии) [83, 84].

Нарушения сна контролируют, следуя соответствующим рекомендациям по терапии бессонницы [85], либо другим стратегиям лечения [86, 87].

Пациентов с проблемами психического здоровья на фоне или в результате длительного ковидного заболевания можно вести, следуя соответствующим рекомендациям в отношении, к примеру, посттравматического стрессового расстройства [88], обсессивно-компульсивного расстройства [89]. Обсуждение проблем психического здоровья с пациентами требует сострадания и понимания [90].

В целом же, подход к лечению больных постковидным синдромом должен быть индивидуальным, в соответствии с диагностированными клиническими признаками и синдромами, на основании действующих нормативных документов [91, 92].



Список литературы:

1. Ladds E., Rushforth A., Wieringa S., et al. Persistent symptoms after Covid-19: qualitative study of 114 «long Covid» patients and draft quality principles for services. *BMC Health Serv Res* 2020; 20(1): 1144. doi:10.1186/s12913-020-06001-y.
2. National Institute for Health and Care Excellence. *COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. NICE guideline?* N.188. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. 50 p.
3. Huang C., Huang L., Wang Y., et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet* 2021; 397(10270): 220-32. doi:10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
4. Chopra V., Flanders S.A., O'Malley M., et al. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19. *Ann Intern Med* 2021; 174(4): 576-78. doi:10.7326/M20-5661.
5. 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): 603-5. doi:10.1001/jama.2020.12603.
6. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact. *EClinicalMedicine*. 2021; 38: 101019. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
7. UK Office for National Statistics. *Prevalence of long COVID symptoms and COVID-19 complications*. 16.12.2020. URL: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/healthandlifeexpectancies/datasets/prevalenceoflongcovidsymptomsandcovid19complications>.
8. Garner P. Paul Garner: For 7 weeks I have been through a roller coaster of ill health, extreme emotions, and utter exhaustion // *BMJ Opinion*. 05.05.2020. URL: <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/05/05/paul-garner-peoplewho-have-a-more-protracted-illness-need-help-to-understand-andcope-with-the-constantly-shifting-bizarre-symptoms/>.
9. Davies N.G., Abbott S., Barnard R.C., et al, CMMID COVID-19 Working Group, COVID-19 Genomics UK (COG-UK) Consortium. Estimated transmissibility and impact of SARS-CoV-2 lineage B.1.1.7 in England. *Science* 2021; 372(6538): eabg3055. doi:10.1126/science.abg3055.
10. UK Government. *NERVTAG: update note on B.1.1.7 severity*, 11 February 2021. 14 p. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/nervtag-update-note-on-b117-severity-11-february-2021>.
11. UK Government. *Variants: distribution of cases data*. 20.05.2021. URL: <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-variants-genomically-confirmed-case-numbers/variants-distribution-of-cases-data>.
12. Alkhatib M., Svicher V., Salpini R., et al. SARS-CoV-2 Variants and Their Relevant Mutational Profiles: Update Summer 2021. *Microbiol Spectr*. 2021; 9(3): e0109621. doi: 10.1128/Spectrum.01096-21.
13. D'Cruz R.F., Waller M.D., Perrin F., et al Chest radiography is a poor predictor of respiratory symptoms and functional impairment in survivors of severe COVID-19 pneumonia. *ERJ Open Res* 2021; 7(1): 00655. doi: 10.1183/23120541.00655-2020.
14. Halpin S.J., McIvor C., Whyatt G., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A crosssectional evaluation. *J. Med. Virol*. 2021; 93(2): 1013-22. doi:10.1002/jmv.26368.
15. Kamal M., Abo Omirah M., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations. *Int. J. Clin. Pract*. 2021; 75(3): e13746. doi:10.1111/ijcp.13746.
16. Boscolo-Rizzo P., Borsetto D., Fabbris C., et al. Evolution of altered sense of smell or taste in patients with mildly symptomatic COVID-19. *JAMA Otolaryngol. Head Neck Surg*. 2020; 146(8): 729-32. doi:10.1001/jamaoto.2020.1379.
17. Islam M.F., Cotler J., Jason L.A. Post-viral fatigue and COVID-19: lessons from past epidemics. *Fatigue*. 2020; 8(37): 1-9. doi:10.1080/21641846.2020.1778227.



18. 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.
19. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? *Med. Hypotheses*. 2021; 146: 110469. doi:10.1016/j.mehy.2020.110469.
20. Delorme C., Paccoud O., Kas A., et al. COVID-19-related encephalopathy: a case series with brain FDG-positron-emission tomography/computed tomography findings. *Eur. J. Neurol*. 2020; 27(12): 2651-7. doi:10.1111/ene.14478.
21. Guedj E., Million M., Dudouet P., et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in post-SARS-CoV-2 infection: substrate for persistent/delayed disorders? *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. 2021; 48(2): 592-95. doi:10.1007/s00259-020-04973-x.
22. Ferrandi P.J., Alway S.E., Mohamed J.S. The interaction between SARSCoV-2 and ACE2 may have consequences for skeletal muscle viral susceptibility and myopathies. *J. Appl. Physiol. (1985)*. 2020; 129(4): 864-67. doi:10.1152/jappphysiol.00321.2020.
23. Jin M., Tong Q. Rhabdomyolysis as potential late complication associated with COVID-19. *Emerg. Infect. Dis*. 2020; 26(7): 1618-20. doi:10.3201/eid2607.200445.
24. Wong T.L., Weitzer D.J. Long COVID and myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS)-a systemic review and comparison of clinical presentation and symptomatology. *Medicina (Kaunas)*. 2021; 57(5): 418. doi:10.3390/medicina57050418.
25. Caress J.B., Castoro R.J., Simmons Z., et al. COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome: The early pandemic experience. *Muscle Nerve*. 2020; 62(4): 485-91. doi:10.1002/mus.27024.
26. 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.
27. Kempuraj D., Selvakumar G.P., Ahmed M.E., et al. Covid-19, mast cells, cytokine storm, psychological stress, and neuroinflammation. *Neuroscientist*. 2020; 26(4-5): 402-14. doi:10.1177/1073858420941476.
28. Mao L., Jin H., Wang M., et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol*. 2020; 77(6): 683-90. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127.
29. Akhmerov A, Marban E. COVID-19 and the heart. *Circ. Res*. 2020; 126(10): 1443-55. doi:10.1161/CIRCRESAHA.120.317055.
30. Tenforde M.W., Kim S.S., Lindsell C.J., et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network—United States, March-June 2020. *MMWR*. 2020; 69(30): 993-98. doi:10.15585/mmwr.mm6930e1.
31. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID. *Nat. Med*. 2021; 27(4): 626-31. doi:10.1038/s41591-021-01292-y.
32. Girard T.D., Thompson J.L., Pandharipande P.P., et al. Clinical phenotypes of delirium during critical illness and severity of subsequent longterm cognitive impairment: a prospective cohort study. *Lancet Respir. Med*. 2018; 6(3): 213-22. doi:10.1016/S2213-2600(18)30062-6.
33. Pandharipande P.P., Girard T.D., Jackson J.C., et al. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med*. 2013; 369(14): 1306-16. doi:10.1056/NEJMoa1301372.
34. Needham E.J., Chou S.H., Coles A.J., Menon D.K. Neurological implications of COVID-19 infections. *Neurocrit. Care*. 2020; 32(3): 667-71. doi:10.1007/s12028-020-00978-4.
35. Helms J., Kremer S., Merdji H., et al. Neurologic features in severe SARSCoV-2 infection. *N. Engl. J. Med*. 2020; 382(23): 2268-70. doi:10.1056/NEJMc2008597.



36. Varatharaj A., Thomas N., Ellul M.A., et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry*. 2020; 7(10): 875-82. doi:10.1016/S2215-0366(20)30287-X.
37. Pinna P., Grewal P., Hall J.P., et al. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline. *J. Neurol. Sci.* 2020; 415:116969. doi:10.1016/j.jns.2020.116969.
38. Maxwell E. National Institute for Health Research. *Living with Covid-19: a dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called Long Covid)*. London: NIHR CED, 2020. 29 p. URL: <https://evidence.nihr.ac.uk/wp-content/uploads/2020/10/Living-with-Covid-Themed-Review-October-2020.pdf>.
39. Sleat D., Wain R., Miller B. *Long covid: reviewing the science and assessing the risk*. Tony Blair Institute for Global Change. 2020. URL: <https://institute.global/sites/default/files/articles/Long-Covid-Reviewing-the-Science-and-Assessing-the-Risk.pdf>.
40. The Royal Society. *Long Covid: what is it, and what is needed?* 23.10.2020. URL: <https://royalsociety.org/-/media/policy/projects/set-c/set-c-long-covid.pdf>.
41. 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.
42. Tomasoni D., Bai F., Castoldi R., et al. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. *J.Med.Virol.* 2021; 93(2): 1175-9. doi:10.1002/jmv.26459.
43. Chamberlain S.R., Grant J.E., Trender W., et al. Posttraumatic stress disorder symptoms in COVID-19 survivors: online population survey. *BJPsych. Open.* 2021; 7(2): e47. doi:10.1192/bjo.2021.3.
44. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry*. 2021; 8(2): 130-40. doi:10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
45. Brooks S.K., Webster R.K., Smith L.E., et al. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020; 395(10227): 912-20. doi:10.1016/S0140-6736(20)30460-8.
46. Morgul E., Bener A., Atak M., et al. COVID-19 pandemic and psychological fatigue in Turkey. *Int. J. Soc. Psychiatry*. 2021; 67(2): 128-35. doi:10.1177/0020764020941889.
47. Usher K., Bhullar N., Jackson D. Life in the pandemic: Social isolation and mental health. *J.Clin. Nurs.* 2020; 29(15-16): 2756-57. doi:10.1111/jocn.15290.
48. Creese B., Khan Z., Henley W., et al. Loneliness, physical activity, and mental health during COVID-19: a longitudinal analysis of depression and anxiety in adults over the age of 50 between 2015 and 2020. *Int. Psychogeriatr.* 2021; 33(5): 505-14. doi:10.1017/S1041610220004135.
49. Simonetti A., Pais C., Jones M., et al. Neuropsychiatric symptoms in elderly with dementia during COVID-19 pandemic: definition, treatment, and future directions. *Front. Psychiatry*. 2020; 11: 579842. doi:10.3389/fpsy.2020.579842.
50. Manca R., De Marco M., Venneri A. The impact of COVID-19 infection and enforced prolonged social isolation on neuropsychiatric symptoms in older adults with and without dementia: a review. *Front. Psychiatry*. 2020; 11: 585540. doi:10.3389/fpsy.2020.585540.
51. 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): 396-98. doi:10.1136/thoraxjnl-2020-215818.
52. Poyraz B.C., Poyraz C.A., Olgun Y., et al. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res.* 2021; 295: 113604. doi:10.1016/j.psychres.2020.113604.
53. Jiang Z., Zhu P., Wang L., et al. Psychological distress and sleep quality of COVID-19 patients in Wuhan, a lockdown city as the epicenter of COVID-19. *J. Psychiatr. Res.* 2021; 136: 595-602. doi:10.1016/j.jpsychires.2020.10.034.



54. Grossman E.S., Hoffman Y.S.G., Palgi Y., Shrira A. COVID-19 related loneliness and sleep problems in older adults: Worries and resilience as potential moderators. *Pers. Individ. Dif.* 2021; 168: 110371. doi:10.1016/j.paid.2020.110371.
55. Lee S.Y., Song K.J., Lim C.S., et al. Operation and management of Seoul Metropolitan City Community Treatment Center for mild condition COVID-19 patients. *J. Korean Med. Sci.* 2020; 35(40): e367. doi:10.3346/jkms.2020.35.e367.
56. Zhang Y., Zhang H., Ma X., Di Q. Mental health problems during the COVID-19 pandemics and the mitigation effects of exercise: a longitudinal study of college students in China. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2020; 17(10): 3722. doi:10.3390/ijerph17103722.
57. Yachou Y, El Idrissi A, Belapasov V, Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci* 2020;41:2657-69. doi:10.1007/s10072-020-04575-3.
58. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms. *Brain Behav. Immun.* 2020; 87: 34-39. doi:10.1016/j.bbi.2020.04.027.
59. Romero-Sanchez C.M., Diaz-Maroto I., Fernandez-Diaz E., et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry. *Neurology.* 2020; 95(8): e1060-70. doi:10.1212/WNL.0000000000009937.
60. South K., McCulloch L., McColl B.W., et al. Preceding infection and risk of stroke: An old concept revived by the COVID-19 pandemic. *Int. J. Stroke.* 2020; 15(7): 722-32. doi:10.1177/1747493020943815.
61. Kaseda E.T., Levine A.J. Post-traumatic stress disorder: A differential diagnostic consideration for COVID-19 survivors. *Clin. Neuropsychol.* 2020; 34(7-8): 1498-514. doi:10.1080/13854046.2020.1811894.
62. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat. Med.* 2021; 27(4): 601-15. doi:10.1038/s41591-021-01283-z.
63. Paderno A., Mattavelli D., Rampinelli V., et al. Olfactory and gustatory outcomes in COVID-19: a prospective evaluation in nonhospitalized subjects. *Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2020; 163(6): 1144-49. doi:10.1177/0194599820939538.
64. Fjaeldstad A.W. Prolonged complaints of chemosensory loss after COVID-19. *Dan. Med. J.* 2020; 67(8): A05200340.
65. Otte M.S., Eckel H.N.C., Poluschkin L., Klusmann J.P., Luers J.C. Olfactory dysfunction in patients after recovering from COVID-19. *Acta Otolaryngol.* 2020; 140(12): 1032-35. doi:10.1080/00016489.2020.1811999.
66. Brann D.H., Tsukahara T., Weinreb C., et al. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia. *Sci. Adv.* 2020; 6(31): eabc5801. doi:10.1126/sciadv.abc5801.
67. Xu H., Zhong L., Deng J., et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int. J. Oral Sci.* 2020; 12(1): 8. doi:10.1038/s41368-020-0074-x.
68. Milanetti M., Miotto M., Rienzo L.D., et al. In-Silico Evidence for a Two Receptor Based Strategy of SARS-CoV-2. *Front. Mol. Biosci.* 2021; 8: 690655. doi:10.3389/fmolb.2021.690655.
69. Pushpass R.G., Pellicciotta N., Kelly C., et al. Reduced salivary mucin binding and glycosylation in older adults influences taste in an in vitro cell model. *Nutrients.* 2019; 11(10): 2280. doi:10.3390/nu11102280.
70. Small D.M., Prescott J. Odor/taste integration and the perception of flavor. *Exp. Brain Res.* 2005; 166(3-4):345-57. doi:10.1007/s00221-005-2376-9.
71. National Institute for Health and Care Excellence. *Myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy)/chronic fatigue syndrome: diagnosis and management.* NICE guideline. Published: 29.10.2021. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng206/resources/myalgic-encephalomyelitis-or-encephalopathychronic-fatigue-syndrome-diagnosis-and-management-pdf-66143718094021>.



72. Baker R., Shaw E.J. Diagnosis and management of chronic fatigue syndrome or myalgic encephalomyelitis (or encephalopathy): summary of NICE guidance. *BMJ*. 2007; 335(7617):446-8. doi: 10.1136/bmj.39302.509005.AE.
73. Shepherd C. *Long Covid and ME/CFS – are they the same condition? // ME Association*. Gawcott: ME Association, 2023. 26 p.
74. Torjesen I. Covid-19: NICE advises against using NSAIDs for fever in patients with suspected cases. *BMJ*. 2020; 369: m1409. doi: 10.1136/bmj.m1409.
75. Vink M., Vink-Niese A. Cognitive behavioural therapy for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome is not effective. Re-analysis of a Cochrane review. *Health Psychol. Open*. 2019; 6(1): 2055102919840614. doi:10.1177/2055102919840614.
76. Adamson J., Ali S., Santhouse A., et al. Cognitive behavioural therapy for chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: outcomes from a specialist clinic in the UK. *J. R. Soc. Med.* 2020; 113(10): 394-402. doi:10.1177/0141076820951545.
77. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko W.J., Proctor D.N., et al. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med. Sci. Sports Exerc.* 2009; 41(7): 1510-30. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c.
78. Larun L., Brurberg K.G., Odgaard-Jensen J., Price J.R. Exercise therapy for chronic fatigue syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2017; 4(4): CD003200.
79. Torjesen I. NICE cautions against using graded exercise therapy for patients recovering from Covid-19. *BMJ*. 2020; 370: m2912. doi:10.1136/bmj.m2912.
80. Pandharipande P.P., Girard T.D., Ely E.W. Long-term cognitive impairment after critical illness. *N. Engl. J. Med.* 2014; 370(2): 185-86. doi: 10.1056/NEJMc1313886.
81. Herridge M.S., Moss M., Hough C.L., et al. Recovery and outcomes after the acute respiratory distress syndrome (ARDS) in patients and their family caregivers. *Intensive Care Med.* 2016; 42(5): 725-38. doi:10.1007/s00134-016-4321-8.
82. Francis A., Coleman J., Harris J., et al. *Rehabilitation for Clients with Post COVID-19 Condition (Long COVID)*. Guidance for Canadian Rehabilitation and Exercise Professionals. 2021. URL: https://physiotherapy.ca/app/uploads/2022/08/long_covid_en-final-rev2.pdf.
83. Theoharides T.C., Cholevas C., Polyzoidis K., Politis A. Long-COVID syndrome-associated brain fog and chemofog: Luteolin to the rescue. *Biofactors*. 2021; 47(2): 232-41. doi:10.1002/biof.1726.
84. Mayo Clinic. *Chemobrain*. 2021. URL: <https://www.mayoclinic.org/diseasesconditions/chemo-brain/diagnosis-treatment/drc-20351065>.
85. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C., et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia. *J. Sleep Res.* 2017; 26(6): 675-700. doi: 10.1111/jsr.12594.
86. van Maanen A., Meijer A.M., van der Heijden K.B., Oort F.J. The effects of light therapy on sleep problems: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 2016; 29: 52-62. doi:10.1016/j.smrv.2015.08.009.
87. Xie Z., Chen F., Li W.A., et al. A review of sleep disorders and melatonin. *Neurol. Res.* 2017; 39(6): 559-65. doi:10.1080/01616412.2017.1315864.
88. Reitsma L., Boelen P.A., de Keijser J., Lenferink L.I.M. Online treatment of persistent complex bereavement disorder, posttraumatic stress disorder, and depression symptoms in people who lost loved ones during the COVID-19 pandemic: study protocol for a randomized controlled trial and a controlled trial. *Eur. J. Psychotraumatol.* 2021; 12(1): 1987687. doi: 10.1080/20008198.2021.1987687.
89. Fineberg N.A., van Ameringen M., Drummond L., et al. How to manage obsessive-compulsive disorder (OCD) under COVID-19: A clinician's guide from the International College of Obsessive Compulsive Spectrum Disorders (ICOCS) and the Obsessive-Compulsive and Related Disorders Research Network (OCRN) of the European College of Neuropsychopharmacology. *Compr. Psychiatry*. 2020; 100: 152174. doi:10.1016/j.comppsy.2020.152174.



90. Uzunova G., Pallanti S., Hollander E. Presentation and management of anxiety in individuals with acute symptomatic or asymptomatic COVID-19 infection, and in the post-COVID-19 recovery phase. *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2021; 25(2): 115-31. doi:10.1080/13651501.2021.1887264.

91. Рекомендации для поддержки самостоятельной реабилитации после болезни, вызванной COVID-19. Copenhagen: ВОЗ, Европ. регион. бюро, 2020. 27 с.

92. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». Версия 16 (18.08.2022). М.: Минздрав России, 2022. 249 с.

