

Современная тактика ведения пациентов с постковидным синдромом

A modern approach to the management of patients with post-COVID syndrome

Последствия новой коронавирусной инфекции до сих пор до конца не изучены, но накопленный клинический опыт показывает, что у значительной части людей, перенесших данное заболевание, в течение длительного времени сохраняется остаточная симптоматика. На междисциплинарной конференции «Вейновские чтения», прошедшей в Москве 10–12 февраля 2022 г., было представлено несколько докладов, касающихся последствий COVID-19 для центральной и периферической нервной системы, рассмотрено влияние этого вируса на пациентов, страдающих болезнями Альцгеймера (БА) и Паркинсона (БП), проанализированы психогенные факторы и молекулярно-биологические процессы в организме, выступающие пусковыми механизмами развития инфекции.

На пленарной сессии **Алексей Борисович Данилов**, д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины, представил доклад «Персонализированная превентивная междисциплинарная неврология». Он рассказал о самых интересных событиях, достижениях и открытиях в неврологии за последние годы.

«В настоящее время разработаны новые методы диагностики и препараты для терапии сложных или считавшихся неизлечимыми генетических заболеваний, например, ганглиозидоза, болезней Помпе и Фабри, — сообщил специалист. — Исследователи из Университета Вирджинии разработали неинвазивный способ удаления неисправных мозговых цепей, который позволит лечить без хирургии неврологические заболевания, в частности эпилепсию и БП».

Технологический путь развития медицины имеет высокий потенциал. В неврологии есть и альтернативный путь, связанный не с роботизацией, протезированием отделов мозга, а с адаптацией и саморегуляцией. Это метод биологической обратной связи. Он направлен на активизацию внутренних резервов организма для восстановления или совершенствования физиологических навыков. Конечной целью является эффективная саморегуляция важных физиологических функций организма. Это направление развивал Г.Селье, академики П.К. Анохин, К.В. Судаков и А.М. Вейн. Ученые продолжают работать над вопросом, как повысить потенциал адаптации. Метод биологической обратной связи изучают в Научном центре психического здоровья РАН в Новосибирске под руководством академика М.Б. Штарка.

Еще 50 лет назад он предложил технологию адаптивного биоуправления, благодаря которой пациент из объекта терапии превращается в ее активного участника. С помощью нейротренинга посредством функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) можно обучить человека использовать когнитивные ресурсы мозга [1].

Более 100 лет проводятся клинические исследования препаратов для лечения БА, однако прошли испытания и показали эффективность только четыре. Было обнаружено, что на развитие БА, помимо химических изменений в организме, влияют и другие факторы, например образ жизни [2]. В журнале Lancet были опубликованы данные, что ухудшают когнитивные функции и провоцируют деменцию три потенциально обратимых фактора: недостаток сна, сидячий образ жизни и ожирение [2]. Поэтому важно назначать комплексное лечение: сопровождать медикаментозную терапию изменением образа жизни, увеличением физической активности.

А.Б. Данилов рассказал о Терри Уолс, специалисте функциональной медицины, профессоре Университета Айовы. У нее диагностировали прогрессирующий рассеянный склероз, который приковал ее к инвалидному креслу на 4 года. Т. Уолс восстановила здоровье с помощью программы «Протокол Уолс», которую она разработала для своего мозга. Программа включает палеодиету, физическую активность, майндфулнес-тренировки и миостимуляцию. Эти четыре воздействия позволили ей пересечь с инвалидного кресла на велосипед. В настоящее время ее протокол используется при лечении рассеянного склероза у сотен тысяч пациентов [3]. Также Т. Уолс инициировала в Университете Айовы семь рандомизированных клинических исследований.

Неврологические болезни трудно поддаются терапии. Сегодня протоколы лечения включают психологические приемы, которые нацелены на создание системы поддержки, мотивации пациентов заниматься физической активностью. Некоторые факторы нейродегенеративных заболеваний находятся вне фокуса внимания неврологов, например загрязнение воздуха или акусти-



Алексей Борисович Данилов, д.м.н., заведующий кафедрой нервных болезней ИПО Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, исполнительный директор Ассоциации междисциплинарной медицины, представил доклад «Персонализированная превентивная междисциплинарная неврология»

ческий стресс (иммунная система очень тонко реагирует на шум). Стрессовое воздействие, загрязнение воздуха, нездоровая диета, финансово-экономический стресс оказывают кумулятивный эффект, и при определенной уязвимости у больных развиваются онкологические и нейродегенеративные заболевания. «Процессы, предшествующие болезни, возникают за 10–20 лет до клинических проявлений, таких как тремор и гипокинезия. Поэтому сегодня мы говорим о превентивной неврологии, поиске определенных маркеров до появления симптомов, чтобы изменить траекторию развития болезни, улучшить качество жизни пациентов», – отметил профессор Данилов.

Есть данные, что БП и БА начинают еще в перинатальный период [4]. Развивается направление фетального программирования, которое изучает влияние факторов внешней и внутренней среды на эпигенетическую регуляцию генома, что приводит к фенотипическим изменениям плода, а также к болезням, манифестирующим в течение жизни.

Докладчик коснулся и актуальной темы коронавирусной инфекции: «Сегодня мы видим важность междисциплинарного подхода. COVID-19 – это мультифакторное, мультисистемное заболевание. В его лечении учитываются и инфекционные, и неинфекционные факторы. Люди, уязвимые в отношении инфекционных заболеваний, подвержены и неинфекционным, в том числе неврологическим», – убежден эксперт. Он также отметил, что постковидный синдром проявляется тревогой, астенией и когнитивными функциональными нарушениями: снижением памяти, ухудшением мыслительной активности. Для коррекции этого состояния используются разные подходы, лекарственные и нелекарственные.

В России было проведено открытое наблюдательное исследование эффективности тофизопама. 30 пациентов 18–62 лет с выраженными соматовегетативными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции получали препарат Грандаксин® (тофизопам) 150 мг в день в течение 6 нед. Грандаксин® продемонстрировал улучшение всех показателей, как психологических, так и соматических (рис. 1) [5].

Развивается направление нейронутрициологии, разработаны протоколы, позволяющие воздействовать на головной мозг с помощью диетических добавок. Изучается воздействие витаминов на центральную нервную систему (ЦНС), появляются инновационные формы введения лекарств, доставляющие действующее вещество в головной мозг, минуя гематоэнцефалический барьер. Изучаются комбинации препаратов, которые помогут достичь большего эффекта при меньших осложнениях.

● **Рисунок 1.** Динамика соматических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин®

● **Figure 1.** Changes in somatic symptoms of anxiety in the course of Grandaxin® therapy



«Во многом здоровье и болезни нервной системы определяются средой, социумом. Неврологические препараты – ноотропы и антиоксиданты, воздействуя на митохондриальную функцию, улучшают среду клеток, но мы недостаточно времени уделяем окружающей среде тела. Сегодня изучаются не только показатели здоровья организма, но и здоровья среды, в которой обитает человек», – заключил профессор Данилов.

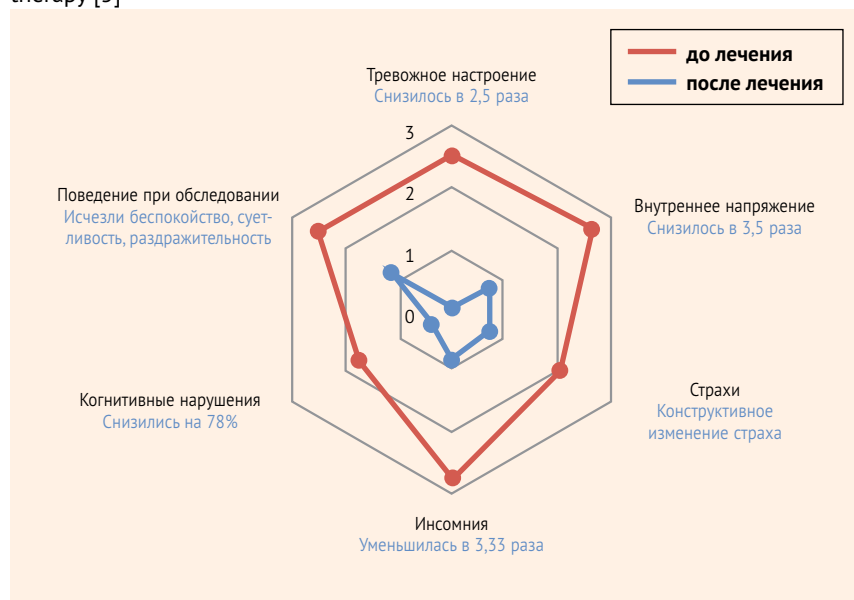
Проблеме неврологических и психиатрических последствий COVID-19 был посвящен симпозиум «Больше чем ковид – от психоковида к нейроковиду и наоборот», председателем которого выступил О.С. Левин, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ГБОУ ДПО РМАПО. «Когда в конце 2019 года появилась новая вирусная инфекция, выяснилось, что мы не знаем, как она действует на нервную систему, что все наши представления взяты из прошлого столетия и не подходят для нынешних времен», – рассказал специалист. Он также отметил, что термин «нейроковид» слишком упрощенный, более корректный – «психоковид».

Доклад «Постковидный синдром, к чему быть готовыми, рекомендации ВОЗ и международный опыт» представила **Анна Владимировна Васильева**, д.м.н., руководитель



Анна Владимировна Васильева, д.м.н., руководитель международного отдела, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»

- **Рисунок 2.** Динамика психических проявлений тревоги в процессе лечения препаратом Грандаксин [5]
- **Figure 2.** Changes in psychic symptoms of anxiety in the course of Grandaxin® therapy [5]



На совместной конференции журнала Lancet и Китайской академии медицинских наук 23 ноября 2020 г. были представлены данные о сохраняющихся до 6 мес. долгосрочных последствиях COVID-19 у пациентов в Ухане.

Определения долгосрочных симптомов после COVID-19 различаются, что затрудняет научные исследования и разработку клинических стратегий. Были предложены различные термины, в т. ч. «длительный COVID» и «постковидный синдром». В клинических рекомендациях Национального института здоровья и клинического совершенствования (NICE) Великобритании «длительный COVID» определяется как проявления и симптомы, которые развиваются во время или после инфекционного заболевания, имеющего признаки COVID-19, длятся свыше 12 нед. и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом.

международного отдела, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова».

В начале 2020 г. Всемирная психиатрическая ассоциация (WPA) создала Консультационный совет по ответу на чрезвычайные ситуации и специальный портал для коммуникации и взаимопомощи между национальными профессиональными ассоциациями. Также была сформирована техническая группа ментального здоровья при ВОЗ, были разработаны рекомендации по оказанию помощи населению в период пандемии, особенно уязвимым группам.

Стресс пандемии вызывает большое количество расстройств адаптации, вегетососудистую дистонию, пациенты нуждаются в назначении противотревожных средств. Усугубляет стресс «инфодемия» – распространение противоречивой, ложной информации о коронавирусной инфекции. По скорости распространения она значительно обгоняет вспышку COVID-19. Появился новый вид фобий – коронафобия – невротическое массовое расстройство, сопровождающееся паническими атаками и страхом заболеть коронавирусной инфекцией. В ряде случаев пациенты с коронафобией нуждаются в фармакологическом лечении или психотерапии.

По данным ВОЗ, большинство пациентов с COVID-19 полностью выздоравливают, но у некоторых развиваются долгосрочные последствия для дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем. Данные эффекты проявляются независимо от исходной тяжести инфекции, но чаще наблюдаются у женщин, лиц среднего возраста и лиц, у которых изначально отмечалось большее количество симптомов.

В ходе Дельфийского консенсуса 6 октября 2021 г. на глобальном уровне для широкого использования было выработано клиническое определение «состояния после COVID-19», охватывающее 12 тематических блоков [6]. Постковидный синдром – это состояние, которое развивается у лиц с анамнезом вероятной или подтвержденной инфекции, вызванной вирусом SARS-CoV-2, как правило, в течение 3 мес. с момента дебюта заболевания и характеризуется наличием симптомов на протяжении не менее 2 мес., невозможностью их объяснения альтернативным диагнозом. Симптомы могут персистировать с момента первоначально перенесенной болезни. Это определение носит временный характер, по мере поступления новых доказательных данных могут быть внесены изменения.

По словам главного внештатного невролога Минздрава РФ М.Ю. Мартынова, «у пациентов с COVID-19 могут возникать серьезные неврологические нарушения: церебральные инсульты (геморрагические и ишемические), инфекционные поражения ЦНС – менингоэнцефаломиелиты, острые рассеянные энцефаломиелиты, а также поражения периферической нервной системы в виде аутоиммунных полиневропатий. После перенесенного COVID-19 отдельные неврологические симптомы могут сохраняться в течение нескольких недель, а иногда и месяцев после выписки».

Американские ученые провели анализ психиатрических и неврологических исходов по ретроспективному изучению электронных историй болезни более 236 тыс. пациентов, перенесших COVID-19 [7]. У них увеличилась частота инсультов, деменции, тревожно-депрессивных состояний.

Для изучения последствий COVID-19 был создан международный проект «The Global COVID-19 Stroke Registry». Там собраны описательные и лабораторные характеристики пациентов, перенесших инсульт на фоне инфекции COVID-19.



Елена Евгеньевна Васенина,
д.м.н., доцент кафедры неврологии
с курсом рефлексологии и мануальной
терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО

В сентябре 2020 г. был создан код МКБ-10 и МКБ-11 для обозначения «состояния после COVID-19» – U.09. Перечислены симптомы постковидного синдрома: выраженная усталость, одышка, кашель, боль в горле, боль, инсомния, сердцебиение, головокружение, парестезии, сыпь, боль в суставах, тиннитус, тревога, депрессия, изменения обоняния и вкуса, нарушения памяти и концентрации внимания, диспепсические явления, повышение температуры.

Шифром G 93.3 обозначена поствирусная астения. ВОЗ классифицирует синдром поствирусной усталости в секции «заболевания нервной системы» и определяет его как комплексное медицинское состояние, характеризующееся длительной усталостью и другими симптомами. Российское общество психиатров упоминает 4 компонента астенического синдрома: повышенная утомляемость (физическая и психическая), гиперестезия с раздражительностью и эмоциональной лабильностью, нарушения сна и вегетативные нарушения.

Эксперт рассказала, что под руководством профессора Е.А. Александровой была изучена эффективность препарата Грандаксин® у пациентов с выраженными соматовегетативными нарушениями после перенесенной коронавирусной инфекции. Более чем в два раза снизились соматические проявления тревоги: тревожное настроение – в 2,5 раза, внутреннее напряжение – в 3,5 раза, инсомния – в 3,33 раза, когнитивные нарушения снизились на 78% (рис. 2) [5].

Особое расположение атомов азота в бензодиазепиновом кольце молекулы тофизопама отличает его от классических бензодиазепинов, что обеспечивает селективность воздействия: наличие анксиолитического и вегетокорректирующего эффектов, но отсутствие седативного и миорелаксационного¹ [8, 9]. Препарат не вызывает привыкания и зависимости.

Грандаксин® может назначаться для лечения психических (невротических) и психосоматических расстройств, сопровождающихся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением, а также больным с алкогольным абстинентным синдромом [8]. Препарат обладает надежным профилем безопасности и умеренной стимулирующей активностью, не ухудшает память, не снижает психомоторные реакции и когнитивные функции [8, 9].

Грандаксин® можно назначать длительно, обычно рекомендуемая доза – 1–2 таблетки от 1 до 3 раз в день.

Лечение можно начинать сразу с необходимой дозы, т. к. препарат хорошо переносится, во время приема не наблюдается уменьшение активности и психического бодрствования [7]. Производство субстанции и лекарственной формы осуществляется в Венгрии, тем самым обеспечивается европейское качество.

Доклад «Постковидные когнитивные и аффективные расстройства: после или вследствие» представила **Елена Евгеньевна Васенина**, д.м.н., доцент кафедры неврологии с курсом рефлексологии и мануальной терапии ФГБОУ ДПО РМАНПО. Она отметила, что субъективные жалобы на когнитивные нарушения (т. е. субъективный когнитивный дисбаланс, который определяет инвалидизацию, ограничение работоспособности, трудоспособности и нормальной бытовой адаптации) возникают у 80% пациентов, перенесших COVID-19, отклонения в нейропсихологических тестах – у 60% [10]. В первую очередь отмечается нарушение рабочей памяти (внимания).

Частая встречаемость когнитивной дисфункции после COVID-19 положила начало идее о нейротоксическом действии вируса. Однако идея прямого когнитивного снижения после COVID-19 была опровергнута [11]. У пациентов с допандемическими умеренными когнитивными расстройствами (УКР) отмечается более быстрое когнитивное снижение по сравнению с контролем даже при легком течении COVID-19. Часто УКР сопровождаются другими заболеваниями, например цереброваскулярными. COVID в таком случае может сыграть роль триггера, но не является первичным фактором [11].

Механизмы формирования когнитивной дисфункции у пациентов молодого и пожилого возраста различаются. У пациентов пожилого возраста больше факторов риска когнитивного снижения: гипоксия, сопутствующая патология, «скрытые» неврологические заболевания, тяжелое течение COVID. И подходы к терапии когнитивной дисфункции у них будут различаться [12].

Когнитивные нарушения являются субъективными симптомами. В популяции медицинских работников (которые потенциально могут дать более объективную нейропсихологическую оценку, чем другие пациенты) было проведено исследование неврологических или когнитивных нарушений через 4 мес. после инфицирования SARS-CoV-2. 120 врачей, ранее переболевших COVID-19 легкой и средней степени тяжести, сравнили с группой из 30 медицинских работников, у которых не было COVID-19. Результаты нейропсихологических тестов обеих групп были сопоставимыми, но показатели тревоги, нарушения сна, стресса и депрессии оказались значительно выше у пациентов с COVID-19, чем у неболевших врачей [13].

Е.Е. Васенина убеждена: «То, что вкладывается в термин «нейроковид», во многом проявляется психоэмоциональными нарушениями. Большинство больных с жалобами на когнитивное снижение – пациенты молодого возраста без органической патологии, которая могла бы ухудшиться на фоне течения COVID-19. То есть постковидный синдром в большей степени характеризуется аффективными расстройствами, а не когнитивным снижением».

¹ Инструкция по применению ЛП Грандаксин (таблетки), РУ ЛП-№000172-(РФ-РУ) от 24.03.2021.

Докладчик объяснил механизм нарушения когнитивных функций при длительной стрессовой ситуации и тревоге: «Стресс оказывает негативное влияние на когнитивную деятельность, подавляет ее. В условиях тревоги мозг не запоминает никакой информации, кроме угрожающей, организм настраивается на систему выживания». Также Е.Е. Васенина отметила, что в России нет культуры посещения психотерапевта, пациенты обращаются к специалистам с когнитивными жалобами, когда они мешают им работать, инвалидизируют их. При этом субъективные когнитивные жалобы и объективные когнитивные расстройства – это совершенно разные понятия. Субъективные жалобы входят в структуру диагностики депрессии и тревоги, это один из симптомокомплексов, которым могут проявляться аффективные расстройства.

Специалист сообщила, что когнитивные дисфункции при депрессии обусловлены замедлением нейрогенеза – процесса образования новых нейронов. Образование новых нейрональных связей между гиппокампом и префронтальной корой является обязательным условием для запоминания информации. Нейрогенез стимулируется трофическими факторами, синтез которых запускается серотонинергическими рецепторами (5-HT) [14].

Длительный дисбаланс лимбической системы приводит к гипоактивации префронтальной коры. Присоединяются жалобы дисрегуляторного типа: замедленность, ригидность, трудности переключения внимания, нарушение мышления. В условиях дефицита серотонина закономерно подавляется активность нейрогенеза, что также сказывается на трудностях выполнения когнитивных задач. Антидепрессанты стимулируют нейрогенез, дополнительно запускают активность гиппокампа и способствуют улучшению процесса запоминания [15]. Этот механизм объясняет высокую коморбидность когнитивно-аффективных расстройств.

Е.Е. Васенина резюмировала: «Истинный когнитивный дефицит в рамках лонг-ковида может развиваться у пациентов пожилого возраста, чаще как следствие нейродегенеративной или хронической сосудистой патологии или при тяжелом течении как отражение гипоксического повреждения. У молодых пациентов причиной когнитивных нарушений после COVID-19 часто выступают аффективные расстройства, поэтому их коррекция должна быть обязательной и неотъемлемой частью лечения. Классические ноотропные препараты в этом случае могут способствовать усугублению дисбаланса и усилению нарушений. Следует отдавать предпочтение анксиолитикам без седативного и холинолитического эффектов, таким как тофизопам. При сочетании депрессии и когнитивных расстройств важно назначать антидепрессанты, которые имеют универсальную структуру, выраженный противотревожный компонент, серотонинергическое (дополнительная стимуляция нейрогенеза) и норадренергическое (снижение астении, дополнительное влияние на внимание) действия. Преимуществом будет однократность приема (наличие пролонгированных форм), поскольку пропуск дозы может привести к колебанию концентрации и ухудшению побочных эффектов».



Сергей Николаевич Иллариошкин,

д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент Национального общества по изучению БП и расстройств движений

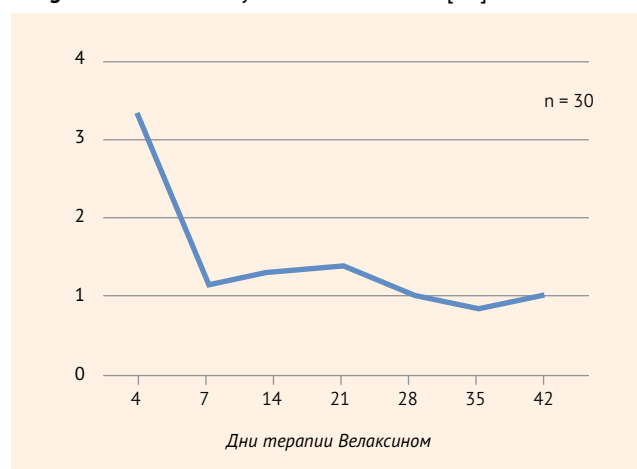
● **Таблица.** Универсальность действия венлафаксина при различных депрессиях

● **Table.** Generality of venlafaxine action in various depressions

Депрессия с явлениями негативной аффективности	СИОЗС (пароксетин)	Велаксин® (венлафаксин)
Адинамическая	-	+
Апатическая	-	+
Астеническая	+	+
Анестетическая	+	+
Дисфорическая	+	+

● **Рисунок 3.** Противотревожный эффект препарата Велаксин® [17]

● **Figure 3.** Anti-anxiety effect of Velaxin® [17]

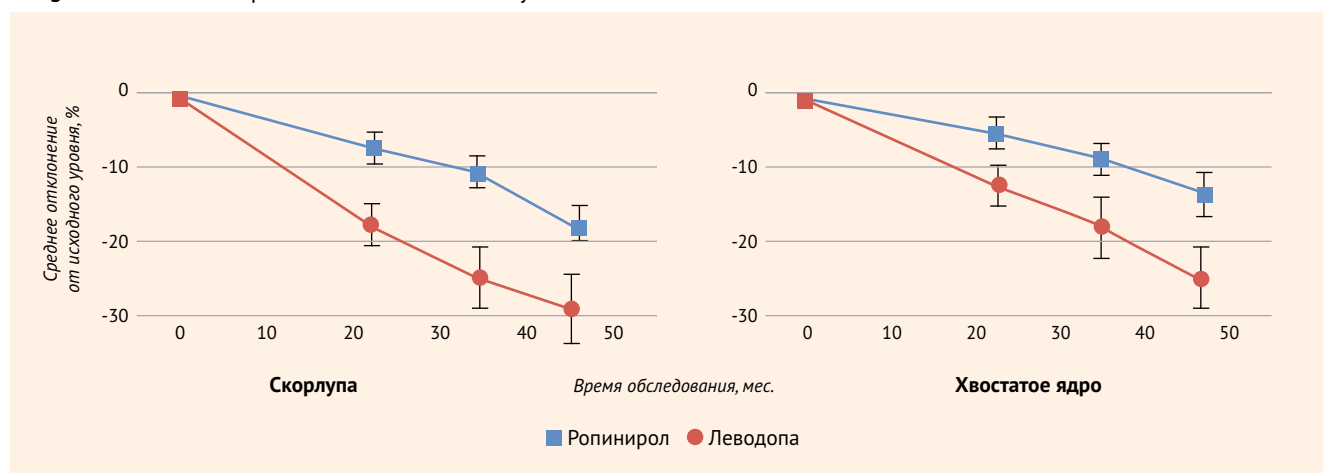


Один из вариантов – препарат Велаксин® (венлафаксин), у него есть пролонгированная форма. Такой препарат эффективен при всех видах депрессии (табл.) [16].

Велаксин® имеет выраженный противотревожный эффект, особенно в начале терапии депрессии, уже через 7 дней коэффициент тревожности снижается в 3 раза (рис. 3) [17]. У пациентов с постковидным синдромом при сочетании когнитивных и аффективных расстройств Велаксин® оказывает этиотропный эффект.

С докладом «COVID-19 как вызов современной системе помощи пациентам с болезнью Паркинсона» выступил **Сергей Николаевич Иллариошкин**, д.м.н., профессор, заместитель директора по научной работе и руководитель отдела исследований мозга ФГБНУ НЦН, член-корреспондент РАН, заслуженный деятель науки РФ, президент

● **Рисунок 4.** Захват радиофармпрепарата ^{18}F -DOPA в исследовании REAL-PD
 ● **Figure 4.** ^{18}F -DOPA uptake in the REAL-PD study



Национального общества по изучению БП и расстройств движений. В первую очередь спикер перечислил факторы ухудшения состояния пациентов с БП в период пандемии COVID-19: «Длительная социальная изоляция в условиях пандемии, ограничение физической активности, драматические изменения привычного уклада жизни, хронический стресс могут привести к ухудшению как моторных (застывания, повышенная вероятность падений и т. д.), так и немоторных симптомов (усугубляющаяся депрессия, тревога и иные нейропсихиатрические проявления)».

Вторая тема, на которую обратил внимание специалист, – ухудшение состояния пациента после перенесенной коронавирусной инфекции. Как и при любой другой инфекции, после COVID-19 ухудшается церебральный метаболизм дофамина, происходят изменения на уровне рецепторов, прямой повреждающий эффект оказывают эндотоксины. Есть и более специфичные для коронавирусной инфекции факторы: в острой стадии у половины больных развивается диарея, что ухудшает фармакокинетику дофаминергических препаратов и в значительной степени объясняет усугубление моторных флуктуаций [18]. Не случайно 30–50% пациентов с БП, перенесших COVID-19, нуждаются в коррекции схемы базовой противопаркинсонической терапии [19].

У части пациентов COVID-19 может манифестировать не в виде типичных инфекционных симптомов, а в виде изолированного быстрого ухудшения проявлений паркинсонизма (паркинсонизм «маскирует» инфекцию), что затрудняет своевременную диагностику COVID-19, требует усиления противопаркинсонической терапии и обычно сопряжено с более неблагоприятным прогнозом [18]. Данные о том, различается ли смертность в результате COVID-19 среди пациентов с БП и людей сопоставимого возраста без БП, остаются противоречивыми. Не показано, что наличие БП приводит к увеличению смертности [18].

COVID-19 может способствовать проявлению латентной нейродегенеративной патологии паркинсонического, альцгеймеровского типа и т. д. Латентная фаза нейродегенеративного БП может занимать до 20–25 лет. Гипоксия, нарушение микроциркуляторного русла, токсическое влияние, свойственное острой инфекции, могут ускорить этот процесс.

Это было подтверждено в ряде исследований. В эксперименте D. Idrees и V. Kumar показано, что спайковый S1-белок коронавируса может взаимодействовать с патологическими амилоидогенными белками [20]. Если в мозге развивается латентный патологический фибриллогенез, коронавирусная инфекция ускорит формирование амилоидогенеза, а значит, развитие нейродегенеративного процесса [20].

Далее докладчик рассмотрел вопрос, может ли COVID-19 быть самостоятельным фактором риска развития БП и других нейродегенеративных заболеваний? Описано 4 случая БП у пациентов после перенесенной острой коронавирусной инфекции [21]. В статье L. Beauchamp et al. авторы предположили, что коронавирус приведет к развитию 10 тыс. новых случаев БП в год [22].

Во всем мире проводятся серьезные эпидемиологические исследования последствий коронавирусной инфекции, в т. ч. неврологических. Неврологи сходятся во мнении, что должна быть создана или оптимизирована система мер, направленных на оптимизацию ведения пациентов с БП в период пандемии COVID-19. Она должна включать развитие телемедицинских технологий и широкое внедрение дистанционных видов наблюдения и помощи пациентам. Следует более активно использовать разнообразные устройства для регистрации тремора и других патологических феноменов с целью их объективной дистанционной оценки. Важно оказывать психологическую помощь и предоставлять максимально объективную информацию в спокойном, взвешенном режиме, снимать фактор тревоги за счет дозированной, правильной информации. Требуется оптимизация схем лечения и использование препаратов, потенциально благоприятно влияющих на течение заболевания.

Важно учитывать и фактор приверженности терапии у пациентов с БП, которая меняется в зависимости от сложности схемы лечения. Если пациент принимает 1 препарат, приверженность терапии будет достигать почти 100%; 2 препарата – 70–80%, 3 препарата – только 50%; если больше 3 препаратов (это довольно типичная ситуация при БП) – 30–40%.

Преимуществами обладают агонисты дофаминовых рецепторов. Это препараты первого ряда с антиокси-

дантными и нейропротективными функциями. Есть пролонгированная форма – ропинирол 24-часового действия. В проспективном 2-летнем рандомизированном двойном слепом исследовании REAL-PD сравнивали эффективность леводопы и пролонгированной формы ропинирола у пациентов с клиническими признаками ранней БП. По данным обследования головного мозга методом ПЭТ с ^{18}F -DOPA темп дегенерации полосатого тела и в скорлупе, и в хвостатом ядре был достоверно медленнее при приеме пролонгированного ропинирола, что свидетельствует о более медленном прогрессировании БП (рис. 4) [23].

Препарат принимается 1 р/сут, имеет простую схему дозирования. Даже при однократном приеме сохраняется равномерная концентрация действующего вещества в крови, сопоставимая с трехкратным приемом ропинирола немедленного высвобождения [26]. Однократный прием, независимость от приема пищи повышают комплаентность.

Было проведено сравнительное исследование эффективности пролонгированного ропинирола (Синдранол®) и леводопы. В нем участвовали 208 пациентов с БП I–III стадии по Хен – Яру с недостаточным контролем симптомов при приеме леводопы в дозе < 600 мг/сут. Их рандомизировали в 2 группы. В первой – повышали дозу леводопы, во второй – добавляли пролонгированный ропинирол. В обоих случаях оценивались двигательные симптомы, при приеме леводопы частота дискинезии составила 17%, ропинирола – всего 3% [25].

При сравнении ропинирола пролонгированного действия с плацебо было показано достоверное преимущество ропинирола в отношении двигательных нарушений, повседневной активности, основных двигательных доменов: брадикинезии, ригидности, тремора (рис. 5, 6) [26]. Отмечалось положительное влияние на феномен включения-выключения, моторику в ночные и утренние пробуждения, качество ночного сна [27]. Прием препарата Синдранол® был сопряжен со снижением дозы леводопы в 1,5 раза, что сокращало риск развития дискинезии в 5 раз [28].

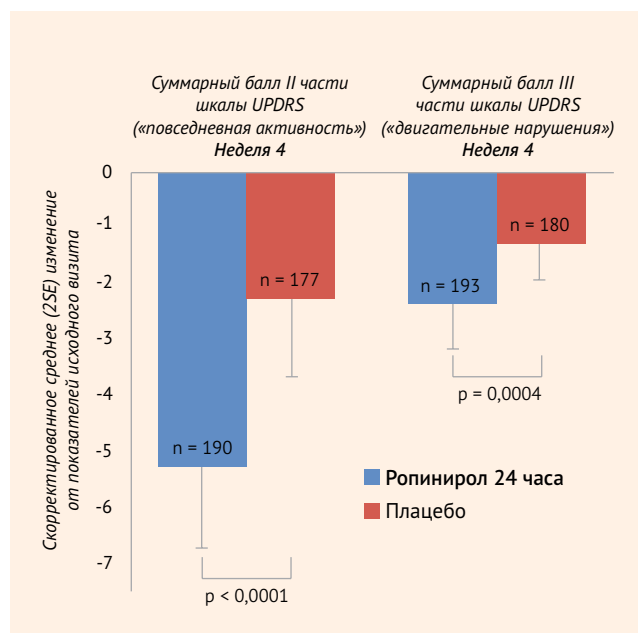
В соответствии с рекомендациями Европейской федерации неврологических обществ и Европейской секции Общества двигательных расстройств (EFNS/MDS-ES) 2013 г. для симптоматического контроля паркинсонизма в ранней стадии БП эффективен ропинирол в форме немедленного высвобождения и в пролонгированной форме (класс I, уровень A), для предотвращения двигательных осложнений эффективен ропинирол в форме немедленного высвобождения (класс I, уровень A), для уменьшения длительности периодов «выключения» при добавлении к леводопе в развернутой стадии БП эффективны обе формы ропинирола (класс I), для улучшения качества сна в развернутой стадии эффективен пролонгированный ропинирол (класс III) [29].

В завершение симпозиума **Олег Семенович Левин** рассказал о постковидной деменции и БА. Он отметил, что большая часть неврологических нарушений в остром

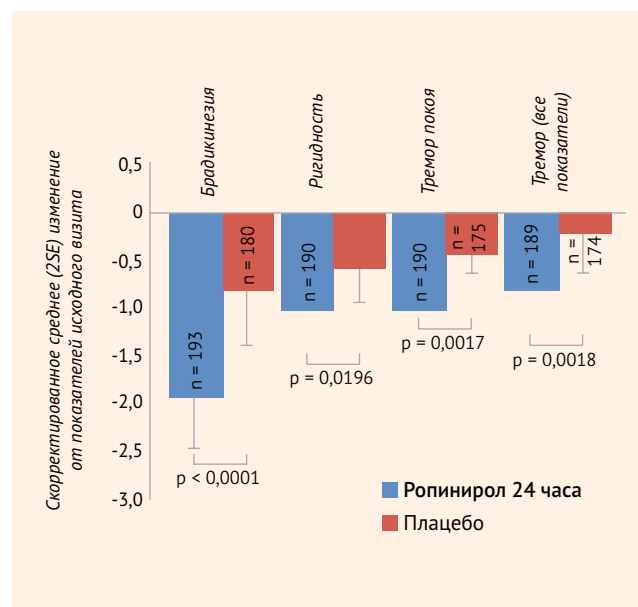


Олег Семенович Левин,
д.м.н., профессор, заведующий
кафедрой неврологии ГБОУ ДПО
РМАПО

- **Рисунок 5.** Влияние ропинирола 24-часового действия на показатели брадикинезии, ригидности, тремора
- **Figure 5.** Effect of ropinirole 24-h prolonged release on indicators of movement disorders and activities of daily living



- **Рисунок 6.** Влияние ропинирола 24-часового действия на показатели двигательных нарушений и повседневной активности
- **Figure 6.** Effect of ropinirole 24-h prolonged release on indicators of bradykinesia, rigidity, tremor



периоде COVID характеризуется легкими симптомами: инсомнией, головной болью, миалгией. У большинства пациентов в остром периоде COVID-19 были диагностированы энцефалопатия, инсульт и энцефалит, при последующем наблюдении эти нарушения регрессировали.

У больных в подостром периоде COVID-19 неврологические осложнения были более разнообразными. Доминировала острая некротическая энцефалопатия, также развивались нарушения, связанные с аутоиммунными процессами, острым рассеянным энцефаломиелитом, нервно-мышечные заболевания. Причиной неврологических осложнений нередко были триггерные воздействия, неправильная антикоагулянтная терапия, ИВЛ. В целом COVID-19 не отличается по влиянию на ЦНС от других респираторных инфекций. В большинстве случаев при дальнейшем наблюдении этих больных наблюдался регресс когнитивных нарушений. У более старшей возрастной группы чаще встречались случаи с латентным развитием болезни до появления признаков COVID-19 [30].

Есть основания считать, что коронавирусы могут провоцировать дегенеративный процесс при разных заболеваниях. Цитокиновый шторм усиливает нейровоспалительный процесс, он влечет за собой повреждение головного мозга, в т. ч. нарушение гематоэнцефалического барьера.

Возможной причиной нейродегенеративных заболеваний является энцефалит. Возбудитель летаргического энцефалита остается невыясненным. Возможно, причиной постэнцефалитического паркинсонизма является аутоиммунный процесс, внедрение первичного патогена в мозг через назальные пути или ЖКТ с индукцией долговременной активации глиальных клеток.

В течение нескольких десятилетий постэнцефалитический паркинсонизм был главной формой паркинсонизма в популяции. Только после 60-х гг. БП вышла на первое место по распространенности.

Для постковидного синдрома характерны: хроническая усталость, респираторная и когнитивная дисфункции, нарушение обоняния и слуха, усугубление ранее имевшихся нейродегенеративных заболеваний, тревожных и депрессивных расстройств. При ведении этих больных необходимо соблюдать баланс спокойствия и осторожности.

Важно проводить диспансеризацию переболевших COVID-19 с контролем двигательных, дыхательных и когнитивных функций. Есть данные, что дыхательная дисфункция не влияет на когнитивные процессы пациентов, которые перенесли COVID-19. Необходимо осуществлять контроль отставленных воспалительных процессов с помощью специальных биомаркеров, наблюдать за больными с развившимися нейродегенеративными, нейровоспалительными и цереброваскулярными заболеваниями.

Самое важное – систематическая физическая и когнитивная реабилитация с применением препаратов с нейропротективными и нейрорепаративными свойствами. У пациентов с деменцией дегенеративные процессы происходили еще до заражения COVID-19, чаще всего причиной была БА. Первой линией терапии для больных с деменцией и БА, смешанной деменцией являются ингибиторы ацетилхолинэстеразы, например донепезил (Алзепил®). Доказаны его положительные, модифицирующие течение болезни эффекты и благоприятный профиль безопасности [31].



Подготовила Людмила Головина

Список литературы / References

- Schumann A., de la Cruz F., Köhler S., Brotte L., Bär K.-J. The Influence of Heart Rate Variability Biofeedback on Cardiac Regulation and Functional Brain Connectivity. *Front Neurosci.* 2021;15:691988. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.691988>.
- Livingston G., Huntley J., Sommerlad A., Ames D., Ballard C., Banerjee S. et al. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet commission. *Lancet.* 2020;396(10248):413–446. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30367-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30367-6).
- Willekens B., Perrotta G., Cras P., Cools N. Into the moment: Does mindfulness affect biological pathways in multiple sclerosis? *Front Behav Neurosci.* 2018;12:103. <https://doi.org/10.3389/fnbeh.2018.00103>.
- Ben-Ari Y. Neuro-archaeology: pre-symptomatic architecture and signature of neurological disorders. *Trends Neurosci.* 2008;31(12):626–636. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2008.09.002>.
- Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет.* 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditinskiy Sovet.* 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., Relan P., Diaz J.V. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus. *Lancet Infect Dis.* 2021;S1473-3099(21)00703-9. [https://doi.org/10.1016/s1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/s1473-3099(21)00703-9).
- Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *The Lancet Psychiatry.* 2021;8(5):416–427. [https://doi.org/10.1016/s2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/s2215-0366(21)00084-5).
- Seppälä T., Palva E., Mattila M.J., Korttila K., Shrotriya R.C. Tofisopam, a novel 3,4-benzodiazepine: multiple-dose effects on psychomotor skills and memory. Comparison with diazepam and interactions with ethanol. *Psychopharmacology.* 1980;69(2):209–218. <https://doi.org/10.1007/bf00427652>.
- Szegő J., Somogyi M., Papp E. Excerpts from the clinical-pharmacologic and clinical studies of Grandaxin. *Acta Pharm Hung.* 1993;63(2):91–98. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8100114/>.
- Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalan K., Rungby J. et al. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2021;46:39–48. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2021.03.019>.
- Del Brutto O.H., Wu S., Mera R.M., Costa A.F., Recalde B.Y., Issa N.P. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort. *Eur J Neurol.* 2021;28(10):3245–3253. <https://doi.org/10.1111/ene.14775>.
- Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., Chen Y., Chen X., Li Y. et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19. *Mol Neurodegener.* 2021;16(1):48. <https://doi.org/10.1186/s13024-021-00469-w>.

13. Mattioli F., Stampatori C., Righetti F., Sala E., Tomasi C., De Palma G. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four month follow-up. *J Neurol.* 2021;268(12):4422–4428. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10579-6>.
14. Lan X., Zhang M., Yang W., Zheng Z., Wu Y., Zeng Q. et al. Effect of treadmill exercise on 5-HT, 5-HT1A receptor and brain derived neurotrophic factor in rats after permanent middle cerebral artery occlusion. *Neurol Sci.* 2014;35(5):761–766. <https://doi.org/10.1007/s10072-013-1599-y>.
15. Duman R.S., Voleti B. Signaling pathways underlying the pathophysiology and treatment of depression: novel mechanisms for rapid-acting agents. *Trends Neurosci.* 2012;35(1):47–56. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.11.004>.
16. Смулевич А.Б. Депрессии при соматических и психических заболеваниях. М.: МИА; 2015. 640 с.
Smulevich A.B. *Depression in somatic and mental illness*. Moscow: MIA; 2015. 640 p. (In Russ.)
17. Мосолов С.Н., Костюкова Е.Г., Городничев А.В., Тимофеев И.В., Ладыженский М.Я., Сердитов О.В. Клиническая эффективность и переносимость препарата венлафаксин (велаксин) при лечении умеренной и тяжелой депрессии. *Трудный пациент.* 2007;3(3):1172–1178. Режим доступа: <https://t-pacient.ru/articles/6214>.
Mosolov S.N., Kostyukova E.G., Gorodnichev A.V., Timofeev I.V., Ladyzhenskiy M.YA., Serditov O.V. Clinical efficacy and tolerability of venlafaxine (velaxin) in the treatment of moderate and severe depression. *Trudnyj Pacient.* 2007;3(3):1172–1178. Available at: <https://t-pacient.ru/articles/6214>.
18. Fearon C., Fasano A. Parkinson's disease and the COVID-19 Pandemic. *J Parkinsons Dis.* 2021;11(2):431–444. <https://doi.org/10.3233/jpd-202320>.
19. Cilia R., Bonvegna S., Straccia G., Andreasi N.G., Elia A.E., Romito L.M. et al. Effects of COVID-19 on parkinson's disease clinical features: A community-based case-control study. *Mov Disord.* 2020;35(8):1287–1292. <https://doi.org/10.1002/mds.28170>.
20. Idrees D., Kumar V. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: Potential clues to neurodegeneration. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;554:94–98. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>.
21. Faber I., Brandão P.R.P., Menegatti F., de Carvalho Bispo D.D., Maluf F.B., Cardoso F. Coronavirus Disease 2019 and Parkinsonism: A Non-post-encephalitic Case. *Mov Disord.* 2020;35(10):1721–1722. <https://doi.org/10.1002/mds.28277>.
22. Beauchamp L.C., Finkelstein D.I., Bush A.I., Evans A.H., Barnham K.J. Parkinsonism as a Third Wave of the COVID-19 Pandemic? *J Parkinsons Dis.* 2020;10(4):1343–1353. <https://doi.org/10.3233/jpd-202211>.
23. Whone A.L., Watts R.L., Davis M., Reske S., Reske S., Nahmias C. et al. Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol.* 2003;54(1):93–101. <https://doi.org/10.1002/ana.10609>.
24. Tompson D.J., Vearer D. Steady-state pharmacokinetic properties of a 24-hour prolonged-release formulation of ropinirole: results of two randomized studies in patients with Parkinson's disease. *Clin Ther.* 2007;29(12):2654–2666. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2007.12.010>.
25. Watts R.L., Lyons K.E., Pahwa R., Sethi K., Stern M., Hauser R.A. et al. Onset of dyskinesia with adjunct ropinirole prolonged-release or additional levodopa in early Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010;25(7):858–866. <https://doi.org/10.1002/mds.22890>.
26. Hersh B.P., Earl N.L., Hauser R.A., Stacy M. Early treatment benefits of ropinirole prolonged release in Parkinson's disease patients with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2010;25(7):927–931. <https://doi.org/10.1002/mds.23040>.
27. Stocchi F., Hersh B.P., Scott B.L., Nausieda P.A., Giorgi L. Ropinirole 24-hour prolonged release and ropinirole immediate release in early Parkinson's disease: a randomized, double-blind, non-inferiority crossover study. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(10):2883–2895. <https://doi.org/10.1185/03007990802387130>.
28. Pahwa R., Stacy M.A., Factor S.A., Lyons K.E., Stocchi F., Hersh B.P. et al. Ropinirole 24-hour prolonged release: randomized, controlled study in advanced Parkinson disease. *Neurology.* 2007;68(14):1108–1115. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258660.74391.c1>.
29. Berardelli A., Wenning G.K., Antonini A., Berg D., Bloem B.R., Bonifati V. et al. EFNS/MDS-ES/ENS [corrected] recommendations for the diagnosis of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* 2013;20(1):16–34. <https://doi.org/10.1111/ene.12022>.
30. Fotuhi M., Mian A., Meysami S., Raji C.A. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76(1):3–19. <https://doi.org/10.3233/jad-200581>.
31. Ткачева О.Н., Яхно Н.Н., Незнанов Н.Г., Левин О.С., Гусев Е.И., Мартынов М.Ю. и др. Когнитивные расстройства у лиц пожилого и старческого возраста: клинические рекомендации. 2020. М.; 2020. 317 с.
Tkacheva O.N., Yakhno N.N., Neznanov N.G., Levin O.S., Gusev E.I., Martynov M.Yu. et al. *Cognitive disorders in elderly and senile age: clinical recommendations*. 2020. Moscow; 2020. 317 p. (In Russ.)