

Постковидный синдром: в фокусе психоневрологические нарушения

А.В. Васильева^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>, annavdoc@yahoo.com

¹ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3

² Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41

Резюме

Пандемия новой коронавирусной инфекции с 2020 г. охватила весь мир, миллионы людей переболели COVID-19, что определяет актуальность изучения состояния здоровья пациентов после окончания острого периода инфекции. Имеющиеся данные о предыдущих эпидемиях коронавирусов указывают, что их влияние на нервную систему может иметь длительный характер с развитием неврологических и психических нарушений. Специалисты разных стран с самого начала пандемии столкнулись с тем, что у выздоровевших после новой коронавирусной инфекции пациентов с отрицательными результатами анализов отмечались характерные расстройства с резидуальными респираторными и гастроэнтерологическими проявлениями, а также психоневрологическими симптомами, представленными астеническими, когнитивными, диссомническими и аффективными проявлениями, изменением вкусовых предпочтений и anosmией. При этом отсутствовала корреляция между тяжестью перенесенной инфекции и набором симптомов в период реконвалесценции. В разных странах стали появляться различные термины: пролонгированный, длительный, хронический ковид. Ведущие мировые медицинские исследовательские центры внесли свой вклад в анализ проблемы. За последние 2 года накоплена большая база международных исследований, в том числе когортных и анализ электронных баз историй болезни здоровья лиц, перенесших COVID-19. ВОЗ представила рабочее определение постковидного синдрома, в структуре которого значимое место занимают психоневрологические симптомы: астения, тревожно-депрессивные, когнитивные нарушения, инсомния. Актуальным остается вопрос оказания помощи лицам с постковидным синдромом (ПКС), наиболее оптимальным представляется сочетание фармакотерапии и психосоциальных интервенций. Тофизопам как препарат с выраженной противотревожной, вторичной прокогнитивной и антиастенической активностью может быть рекомендован для лечения психоневрологических проявлений ПКС.

Ключевые слова: постковидный синдром, длинный ковид, тревожные расстройства, вегетативные расстройства, астения, мобильные приложения, невросканер, тофизопам

Для цитирования: Васильева А.В. Постковидный синдром: в фокусе психоневрологические нарушения. *Медицинский совет.* 2022;16(21):88–94. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-88-94>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Post-covid syndrome: psychoneurological disorders in focus

Anna V. Vasileva^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-5116-836X>, annavdoc@yahoo.com

¹ Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia

² North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia

Abstract

The outbreak of the novel coronavirus infection pandemic has spread all over the world millions of people have been recovered from it that makes necessary the research of their health status after the acute infection phase. The accumulated data about previous coronavirus epidemics showed their prolonged impact on the nervous system with the manifestation of mental and neurological symptoms. Specialists from different countries from the beginning of the pandemic have revealed typical symptoms in patients recovered from coronavirus infection with negative tests still complained on residual respiratory, gastroenterological and psychoneurological symptoms that manifested with asthenic, cognitive, dissonic and affective disorders, anosmia and changes in taste preferences. No correlation between infection severity and symptoms set in the convalescence period has been found. Different countries have been used different terms to describe it like prolonged, long, chronic covid. The leading medical centers have made their impact in this problem analysis. During the two recent years a big international research base, including the data from electronic medical histories has been accumulated concerning COVID 19 convalescents health status. WHO has presented the postcovid 19 syndrome work definition, in its structure psychoneurological symptoms such as asthenia, anxiety-depressive and cognitive disorders, insomnia play an important role. The healthcare provision for the patients with postcovid syndrome remains the issue needed further elaboration, the most promising treatment plan seems the combination of pharmacotherapy with psychosocial interventions. Tofizopam as a drug with anxiolytic, secondary precognitive and antiasthenic effects can be recommended for the postcovid syndrome psychoneurological symptoms.

Keywords: postcovid syndrome, long covid, anxiety disorders, vegetative disorders, asthenia, mobile application, neuroscanner, tofizopam

For citation: Vasileva A.V. Post-covid syndrome: psychoneurological disorders in focus. *Meditinskiy Sovet*. 2022;16(21):88–94. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-21-88-94>.

Conflict of interest: the author declares no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия новой коронавирусной инфекции практически исчезла из информационного пространства, покинув первые полосы журналов и газет, но остается по-прежнему актуальной проблемой здравоохранения, требующей совершенствования методов диагностики и лечения. За последние 3 года миллионы людей переболели, а некоторые неоднократно COVID-19, несколько миллионов человек умерли. Медицинским сообществом активно изучается вопрос влияния нового вируса на манифестацию, течение и прогноз других заболеваний, в первую очередь легочную, сердечно-сосудистую и неврологическую патологию. Уже в 2020 г. в одном из наиболее высокорейтинговых журналов *The Lancet* был опубликован систематический обзор и метаанализ результатов англоязычных исследований, опубликованных в базах данных MEDLINE, Embase, PsycINFO, medRxiv, bioRxiv, PsyArXiv, в которых были представлены психиатрические и нейропсихиатрические нарушения у лиц с подозрением или лабораторно подтвержденной коронавирусной инфекцией разных типов (SARS coronavirus, MERS coronavirus или SARS coronavirus-2). До пандемии новой коронавирусной инфекции в 2020 г. коронавирусы стали причиной 2 других значимых вспышек респираторных инфекций: в 2002 г. был зафиксирован тяжелый острый респираторный синдром (SARS), а затем в 2012 г. человечество столкнулось с ближневосточным респираторным синдромом (MERS). Все эти 3 варианта были проанализированы относительно влияния на психоневрологический статус пациентов. Из исследования были исключены нарушения, обусловленные влиянием психологических факторов, таких как социальная изоляция, смерть близких. 1 963 исследования и 87 препринтов были проанализированы, из которых только 65 опубликованных работ и 7 препринтов были отобраны для дальнейшего анализа. Общее количество случаев коронавирусной инфекции составило 3 559, были отобраны данные из Китая, Гонконга, Южной Кореи, Канады, Саудовской Аравии, Франции, Японии, Сингапура, Великобритании и США, катмнестический период составил от 2 мес. до 12 лет. Выявив распространенность тяжести психических расстройств в соответствии с классификациями МКБ-10, DSM-IV, или Китайской классификацией психических расстройств, а также оценив расстройства при помощи психометрических шкал и анализа качества жизни и рабочей занятости, ученые сделали вывод, что, в случае если течение COVID-19 будет схожим с предыдущими коронавирусными инфекциями, большинство

людей выздоровеют без последствий для психического здоровья. При этом отметили, что SARS-CoV-2 может довольно часто вызывать делирий в острой фазе инфекции, специалисты должны быть внимательны в отношении возможных тревожно-депрессивных, астенических расстройств, посттравматического стрессового расстройства и редких нейропсихиатрических синдромов в отдаленном периоде [1].

ОЦЕНКА ПОСЛЕДСТВИЙ ПЕРЕНЕСЕННОЙ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ, ВЫДЕЛЕНИЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА В САМОСТОЯТЕЛЬНУЮ НОЗОЛОГИЮ

В американском проекте оценки глобального бремени последствий COVID-19, оценивающим частоту симптомов у лиц, перенесших инфекцию, по всему миру с использованием анализа литературы и исследований в реальном мире было показано, что наиболее часто страдает центральная нервная система – более чем в 30% случаев. Среди клинических проявлений были выделены головные боли, астения, нарушения вкуса и обоняния, когнитивные нарушения, а также рост инсультов и судорожных припадков [2].

Проведенный китайскими учеными метаанализ 4 478 пациентов с COVID-19 из 16 когортных исследований выявил астению как наиболее частое последствие перенесенной инфекции, встречающуюся в 47% случаев. Для тех, кто перенес заболевание в тяжелой форме, основными проблемами были нарушения функции легких и суставные боли [3].

Специалисты разных стран с самого начала пандемии столкнулись с тем, что у выздоровевших после новой коронавирусной инфекции пациентов с отрицательными результатами анализов отмечались характерные расстройства с резидуальными респираторными и гастроэнтерологическими проявлениями, а также психоневрологическими симптомами, представленными астеническими, когнитивными, диссомническими и аффективными проявлениями, изменением вкусовых предпочтений и anosmией. При этом отсутствовала корреляция между тяжестью перенесенной инфекции и набором симптомов в период реконвалесценции.

В разных странах стали появляться различные термины: пролонгированный, длительный, хронический ковид. Ведущие мировые медицинские исследовательские центры внесли свой вклад в анализ проблемы. Так, Национальный институт охраны здоровья и совершенствования медицинской помощи (NICE, UK) предложил

вести определение «длинный COVID» (long COVID) – состояние, представленное набором сохраняющихся симптомов COVID-19, с явлениями постковидного синдрома (ПКС). Было отмечено, что сохраняющиеся симптомы COVID-19 могут проявляться от 4 до 12 нед., к ПКС были отнесены симптомы и синдромы, которые имеют место через 12 нед. заболевания и не могут быть объяснены другой патологией¹ [4].

Американский центр по контролю и профилактике заболеваний (Center for Disease Control and Prevention, CDC, USA) определил ПКС как «зонтичный» – термин, охватывающий широкий спектр соматических и психических симптомов, развивающихся как минимум через 4 нед. после перенесенного COVID-19² [5].

Росздравнадзор определил ПКС как «комплекс симптомов, которые беспокоят человека после перенесенного COVID-19, когда уже нет вируса и острых проявлений инфекции или ее осложнений, основной курс лечения завершен, но пациент не чувствует себя здоровым» [6].

В декабре 2020 г. в международную классификацию болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) был введен код U09 «Состояние после COVID-19, включающий в себя ПКС»³ [7].

ВОЗ провела международное исследование мнения экспертов о постковидных проявлениях у лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, после чего методом дельфийского консенсуса было сформулировано определение ПКС и представлены методические рекомендации в начале октября 2021 г. Был подчеркнут временный рабочий характер определения и выделения набора симптомов для ПКС. Результаты метаанализов и проспективных исследований баз историй болезни пациентов с COVID-19 и исследований в реальном мире могут внести изменения и дополнения в следующих методических рекомендациях. ПКС определяется как состояние после COVID-19 у людей с вероятным или подтвержденным анамнезом перенесенной инфекции, возникающее обычно через 3 мес. от начала симптомов COVID-19 и длящееся не менее 2 мес., и которое не может быть объяснено альтернативным диагнозом. ВОЗ указывает, что распространенность среди переболевших составляет 10–20%. Продолжительность ПКС может составлять до полугода и более. Симптоматика может быть достаточно разнообразной и часто включает проявления поствирусной астении, довольно хорошо изученным состоянием, связанным с метаболическими нарушениями, негативным влиянием инфекционного процесса на энергообмен. Основными ее проявлениями являются трудности с выполнением повседневных функций, снижение толерантности к умственным и физическим нагрузкам, постоянное чувство усталости, выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, эмоциональная лабиль-

ность, раздражительность, нарушение сна [8]. Среди психоневрологических нарушений, вызывающих серьезный субъективный дистресс, следует выделить когнитивные нарушения. Когнитивные нарушения в виде «мозгового тумана» относятся к наиболее характерным проявлениям ПКС, недавно проведенные исследования идентифицировали цитокиновые/хемокиновые каскады, участвующие в патогенезе этого состояния. В опытах на мышах легкий респираторный COVID-19 запускал микроглиальную реактивность с потерей нейрогенеза и миелинизированных аксонов. Нейровоспаление поддерживалось цитокинами (TNF and IL6) и хемокином (CCL11). Как и животные в эксперименте, пациенты с когнитивными нарушениями в постковидном периоде имели повышенный уровень CCL11 [9]. Он проявляется прежде всего трудностями сосредоточения, «мозговым туманом», что вызывает у пациентов сильную тревогу, страх потери своей интеллектуальной состоятельности, что в свою очередь еще больше ухудшает когнитивное функционирование. Среди других симптомов отмечаются различные вегетативные нарушения, лабильность пульса, гастроинтестинальные нарушения, суставные боли. Также встречаются аффективные тревожно-депрессивные расстройства, для диагностики которых большинство клинических рекомендаций по реабилитации пациентов после перенесенного COVID-19 включают госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), которая входит в набор инструментов для рутинной оценки состояния пациентов [10, 11].

Специалисты активно обсуждают сегодня появляющиеся данные катamnестической оценки электронных историй болезни лиц, переболевших новой коронавирусной инфекцией, а именно, что COVID-19 может провоцировать или усугублять нейродегенеративные заболевания. Так, длительную гипоксию связывают с риском болезни Альцгеймера. Но пока этот вопрос остается в большей степени дискуссионным и требует дальнейшего проспективного изучения [12, 13].

В одном из проспективных когортных исследований, проведенных во Франции в рамках зонтичного когортного проекта наблюдения за пациентами с хроническими заболеваниями, где была выбрана когорта из 968 пациентов с подтвержденным COVID-19, состояние здоровья пациентов оценивалось каждые 2 мес. в течение года по опроснику для самозаполнения из 53 пунктов, было выявлено, что среди пациентов, предъявлявших жалобы через 2 мес., через год 85% продолжают испытывать те или иные симптомы. Исследование показало значительное влияние постковидного состояния на качество жизни пациентов, что объясняется нозогенными тревожными реакциями на факт пролонгированного течения заболевания. Особенно это отразилось на молодых пациентах, для которых ПКС стал первым опытом столкновения с хроническим заболеванием, а также биографическим кризисом в их жизни, противоречащим глубинным убеждениям, что болезни – это удел пожилых людей [14].

Британский офис национальной статистики в октябре 2022 г. привел следующие данные относительно

¹ National Institute for Health and Care excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. UK:NICE; 2021 Dec 18. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.

² Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Post-COVID Conditions: Information for Healthcare Providers. US: CDC; 2021. Available at: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-care/post-covid-conditions.html>.

³ Состояние после COVID-19 (U09). Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10); версия 2019. Режим доступа: <https://mkb-10.com/index.php?pid=23014>.

продолжающихся после COVID-19 симптомов, что около 2,3 млн человек, 3,5% населения, продолжают по данным опросника для самозаполнения испытывать симптомы ПКС в течение более 4 нед. после подтвержденной или заподозренной новой коронавирусной инфекции. 72% пожаловались, что симптомы влияют на их повседневную активность, а 15% отметили значительное снижение переносимости повседневной нагрузки. Ведущими жалобами были утомляемость и нарушения концентрации. В большей степени были затронуты женщины и люди в возрасте от 35 до 69 лет⁴.

В структуре ПКС значимое место занимают вегетативные и тревожно-депрессивные нарушения, наличие которых может усугублять как когнитивные нарушения, так и инсомнию [15, 16]. Выпущенные многочисленные рекомендации по реабилитации лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, рекомендуют регулярно использовать скрининговую госпитальную шкалу тревоги и депрессии для своевременного выявления тревожно-депрессивных нарушений, ожидаемых у этой группы пациентов. Целесообразно использовать психотерапевтические кабинеты, дополнительно оснащенные оборудованием для проведения биологической обратной связи и когнитивного тренинга в качестве центрального звена маршрутизации этой группы пациентов [17].

В диагностике и определении выраженности аффективных и вегетативных нарушений ПКС может помочь использование современного мобильного приложения «Невросканер», который зарекомендовал себя как быстрый и эффективный метод скрининговой диагностики тревожно-депрессивных нарушений, который попробовали уже несколько тысяч специалистов. Он помогает врачу быстро оценить эмоциональное состояние пациента, автоматически получить суммарный балл по каждой из шкал и сообщить пациенту о результатах исследования. Содержит наиболее распространенные шкалы для оценки тревожно-депрессивных состояний и вегетативных нарушений. Госпитальная шкала тревоги и депрессии является признанным инструментом самооценки. Она также была включена в большинство рекомендаций по реабилитации пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в качестве скринингового инструмента для регулярной оценки эмоционального состояния пациента. Эту шкалу больной может заполнить самостоятельно, ожидая прием врача.

Пациент также самостоятельно заполняет шкалу тревоги Спилбергера – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory – STAI), которая позволяет выявить уровень беспокойства, связанный с текущей жизненной ситуацией, что может быть полезным в том числе и для оценки реакции личности на болезнь или социальные стрессы, и определить выраженность тревожности как устойчивой личностной черты и направления на психотерапию. Эта методика использовалась в многочисленных диссертационных

и других научных исследованиях, посвященных изучению тревожных расстройств и оценке эффективности психотерапии.

«Невросканер» содержит опросник для выявления вегетативных нарушений, разработанный одним из выдающихся отечественных неврологов А.М. Вейном, который позволяет определить вегетативную устойчивость и оценить степень выраженности вегетативных дисфункций с помощью балльной оценки выявленных симптомов. Новая коронавирусная инфекция или иммунный ответ организма на инфекцию могут вызывать полисистемное нарушение вегетативной регуляции, что может быть причиной дополнительных тревожно-ипохондрических нозогенных реакций реконвалесцентов, усиливающих имеющуюся вегетопатию. Эта методика может быть использована также для оценки выраженности вегетативных нарушений в рамках ПКС.

Для оценки симптомов депрессии используется шкала оценки депрессии Монтгомери – Асберг в связи с ее краткостью (она содержит 10 пунктов) и информативностью. На протяжении последних 30 лет она является основным исследовательским инструментом в изучении депрессии и эффективности антидепрессивной терапии. Опрос по этой шкале должен проводить непосредственно сам специалист. Безусловно, как и при стандартном использовании шкал, диагноз является предварительным и должен быть дополнительно верифицирован. Количественная балльная оценка и использование тестовых методик могут существенно помочь специалисту в диалоге с пациентом относительно природы имеющихся у него жалоб. Приложение дает возможность провести скрининговую оценку тревожно-депрессивных нарушений, оценить состояние пациента и терапевтический ответ в динамике. Сравнивая результаты на разных визитах, специалист может своевременно принять решение о необходимости смены терапии при отсутствии или недостаточном ответе.

ТЕРАПИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ COVID-19

В терапии собственно когнитивных нарушений целесообразно опираться на принципы когнитивной реабилитации, которые сформулировали в своих трудах А.Р. Лурии и его ученики в рамках отечественной школы нейропсихологии. Хорошо зарекомендовал себя тренинг И.Ф. Рощиной. При проведении тренировок следует учитывать соматическое состояние реконвалесцентов. Упражнения должны быть направлены на восстановление зрительно-конструктивных навыков, произвольной памяти, навыков целеполагания и самоконтроля, а также речевой активности пациента, способствующие активной реабилитации в наиболее уязвимых когнитивных доменах. Для самостоятельных занятий может быть рекомендовано решение кроссвордов и головоломок, участие в коллективных интеллектуальных играх.

Целесообразно использовать современные методы когнитивной стимуляции и реабилитации с помощью цифровых устройств, дигитализированные подходы

⁴ Office for National Statistics (ONS), released 6 October 2022, ONS website, statistical bulletin, Prevalence of ongoing symptoms following coronavirus (COVID-19) infection in the UK: 6 October 2022. Available at: <https://www.ons.gov.uk/peoplepopulationandcommunity/healthandsocialcare/conditionsanddiseases/bulletins/prevalenceofongoingsymptomsfollowingcoronaviruscovid19infectionintheuk/6october2022>.

улучшают когнитивное функционирование, сочетая в себе когнитивные стимуляцию, тренировку и реабилитацию на одном устройстве. Пациент может его использовать самостоятельно в удобное время, дозируя нагрузку по самочувствию. Показан их положительный эффект в отношении познания, внимания, памяти, психосоциального функционирования, что позволяет их рекомендовать для использования как при истинных когнитивных нарушениях, так и в структуре других психических нарушений. Разнообразные программы когнитивного тренинга адаптированы для использования на современных технологических устройствах, таких как смартфон, планшет и компьютер, их использование может помочь существенно снизить затраты на лечение. Отдельные модули направлены на конкретную когнитивную функцию, скорость психических процессов, исполнительные функции, внимание, пространственное мышление, индивидуально меняют условия в зависимости от результатов пациента, непосредственная количественная балльная обратная связь служит дополнительным мотивирующим фактором. В качестве одного из вариантов может быть рекомендован CogniFit («КогниФит»), представляющий серию персонализированных онлайн-упражнений для когнитивной стимуляции, адаптированных для индивидуальных потребностей каждого пользователя [18, 19].

Другим вариантом может быть мобильное приложение NeuroNation, разработанное для тренировки когнитивных навыков пользователя и тренировок его умственных способностей. Оно было создано в 2011 г. в Германии профессором экспериментальной психологии Берлинского свободного университета и экспертами по искусственному интеллекту и разработчиками игр. С 2014 г. программа официально признана системой медицинского страхования Германии [20].

У пациентов молодого возраста когнитивные нарушения часто обусловлены аффективными и стрессовыми расстройствами. Известно, что стресс оказывает негативное воздействие на когнитивную функцию, тревожный аффект, определяет сосредоточение на информации, связанной с реальной или воображаемой опасностью, что препятствует продуктивному запоминанию. Стандартные ноотропные препараты в этом случае могут способствовать усугублению дисбаланса и усилению нарушений. Поэтому в данном случае терапией выбора становится анксиолитическая терапия без седативного эффекта, дневные транквилизаторы, тофизопам, этифоксин.

Астенический синдром довольно часто встречается у пациентов, перенесших COVID-19, он может быть как проявлением собственно поствирусной астении и быть обусловлен воздействием на организм инфекционного заболевания, так и входить в структуру тревожно-депрессивных расстройств.

К сожалению, на сегодняшний день отсутствует база доказательных исследований эффективного фармакологического лечения астении, тем не менее в нашей стране накоплен довольно обширный клинический опыт по успешному применению ряда препаратов с нейрометаболическим эффектом, а также адаптогенов и комплек-

сов витаминов с микроэлементами. Следует учитывать вклад эмоциональных переживаний в манифестацию астенических жалоб.

Бензодиазепиновый транквилизатор тофизопам хорошо себя зарекомендовал в комплексной терапии ПКС. В проведенных ранее исследованиях он продемонстрировал не только противотревожный, но и выраженный вегетостабилизирующий, противоастенический и нормализующий сон эффекты [21]. Его действие на гамма-аминомасляную кислоту (ГАМК) и активация бензодиазепиновых рецепторов, локализирующихся в ретикулярной формации ствола и вставочных нейронах в боковых рогах спинного мозга, приводят к снижению возбудимости подкорковых структур, таких центров вегетативной и эмоциональной регуляции, как лимбическая система, таламус, гипоталамус. Одновременно подавляются полисинаптические спинальные рефлексы, а также отмечается положительное влияние на ГАМК-эргическую интракорткальную дисфункцию, встречающуюся у пациентов с астеническими нарушениями после перенесенного COVID-19 [22].

Противотревожный эффект достигается воздействием на амигдаларный комплекс лимбической системы (основные структуры головного мозга, ответственные за формирование тревожных реакций), дополнительный тормозной эффект на ретикулярную формацию и неспецифические ядра таламуса головного мозга проявляется уменьшением психоэмоционального напряжения, навязчивой обеспокоенности своим состоянием, снижается интроцептивная бдительность. Вследствие этого разрывается порочный круг, когда пациенты из-за чрезмерного внимания к своим телесным ощущениям или когнитивным функциям и их катастрофической тревожной интерпретации усиливают когнитивные нарушения за счет влияния на активное внимание, вегетосоматические проявления тревоги по принципу «обратной связи», а затем воспринимают их как признаки ухудшения соматического заболевания.

Тофизопам, отличаясь от классических бензодиазепинов иной локализацией нитрогенной группы, обладает рядом уникальных свойств, а именно отсутствием риска формирования зависимости, чем обусловлено, что у него нет взаимопотенцирующего действия с алкоголем. За счет селективности своего эффекта (действие на $\omega 2$ подтип бензодиазепиновых рецепторов) он не обладает миорелаксирующим действием, который часто субъективно переживается пациентами как состояние вялости, он не влияет на когнитивное функционирование, т. е. может назначаться пациентам в амбулаторной практике и в ситуациях, требующих концентрации внимания и принятия правильных решений. Отличительной характеристикой является быстрое наступление эффекта, положительное влияние на коронарный кровоток и отсутствие кардиотоксичности, что расширяет возможности его применения в различных возрастных группах, при наличии сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, а также делает безопасным для применения у пациентов, перенесших COVID-19, учитывая негативное влияние вируса на сердечно-сосудистую систему [23, 24].

В целенаправленном исследовании, посвященном применению тофизопама для лечения пациентов с соматоформным и когнитивными симптомами тревожных расстройств после коронавирусной инфекции при использовании суточной дозы 150 мг/сут, был показан хороший терапевтический эффект [25]. Было продемонстрировано повышение умственной работоспособности, улучшение памяти и внимания, т. е. уменьшение выраженности когнитивных расстройств, снижение уровня тревоги. Авторы сделали выводы, что нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения личностной тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром весомо влияют на качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию [25].

Выраженность тревожного состояния зависит от баланса между стресс-реализующей и стресс-лимитирующей системами организма. ГАМК является основным медиатором стресс-лимитирующей системы, вместе с эндогенными опиатами она участвует в регуляции эмоционального напряжения, а также ограничивает избыточные информационные потоки в головном мозге, улучшая сосредоточение внимания и целенаправленное поведение. ГАМК-ергическая регуляция становится основной мишенью противотревожного фармакологического воздействия в условиях стресса и неопределенности. Препаратами первой линии для быстрого купирования тревожных состояний являются транквилизаторы. Для терапии расстройств адаптации с тревожной, тревожно-фобической, ипохондрической симптоматикой умеренной выраженности с эпизодическими проявлениями достаточно назначения анксиолитиков в терапевтических дозах сроком до 2 нед. Бензодиазепиновые транкви-

лизаторы относятся к наиболее известным, часто применяемым средствам, ставшим золотым стандартом терапии. При назначении классических бензодиазепинов предпочтение должно быть отдано препаратам с коротким периодом полувыведения, к примеру, алпразолам и лоразепам, их целесообразно использовать в низких терапевтических дозах [26]. У различных бензодиазепинов существует индивидуальный профиль агонистического действия на различные подтипы бензодиазепиновых рецепторов, что определяет область их применения и спектр нежелательных эффектов. Следует учитывать, что многие классические бензодиазепины обладают риском формирования зависимости, имеют седативный и миорелаксирующий эффект и негативно влияют на дыхательный центр, этих эффектов нет у атипичного бензодиазепина тофизопама [27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постковидные нарушения сегодня находятся в центре внимания специалистов. Многоцентровые международные когортные исследования состояния здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, позволяют получить более конкретные и достоверные данные о специфике постковидных нарушений. Необходимо объединение усилий как неврологов, так и психиатров и психотерапевтов, что позволит в будущем разработать персонализированные протоколы ведения больных.



Поступила / Received 20.09.2022
Поступила после рецензирования / Revised 11.10.2022
Принята в печать / Accepted 27.10.2022

Список литературы / References

- Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P. 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. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
- Munblit D., Nicholson T., Needham D.M., Seylanova N., Parr C., Chen J. et al. Studying the post-COVID-19 condition: research challenges, strategies, and importance of Core Outcome Set development. *BMC Med*. 2022;20(1):50. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02222-y>.
- Long Q., Li J., Hu X., Bai Y., Zheng Y., Gao Z. Follow-ups on persistent symptoms and pulmonary function among post-acute COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. *Front Med*. 2021;8(7):702635. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.702635>.
- 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. <https://doi.org/10.1136/bmj.n136>.
- Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
- Петрова Н.Н., Кудряшов А.В., Матвиевская О.В., Мухин А.А., Лаврова В.А., Чумаков Е.М. и др. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2022;56(1):16–24. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>.
- Petrova N.N., Kudryashov A.V., Matvievskaia O.V., Mukhin A.A., Lavrova V.A., Chumakov E.M. et al. Depressive states in the structure of postcovid syndrome: features and therapy. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology* 2022;56(1):16–24. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2022-56-1-16-24>.
- Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапия. *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2021;55(4):97–105. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>.
- Zakharov D.V., Buriak Y.V. The Post-COVID-19 cognitive impairment. A modern view of the problem, pathogenesis and treatment. *Bekhterev Review of Psychiatry and Medical Psychology*. 2021;55(4):97–105. (In Russ.) <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2021-55-4-97-105>.
- Soriano J.B., Murthy S., Marshall J., Relan P., Diaz J. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. *Lancet Infect Dis*. 2022;22(4):e102–e107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00703-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00703-9).
- Fernandez-Castaneda A., Lu P., Geraghty A.C., Song E., Lee M.H., Wood J. et al. Mild respiratory Covid can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. *Cell*. 2022;185(14):2452–2468.e16. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.008>.
- Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19. *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021;5(10):636–641. <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>.
- Kamchatnov P.R., Solov'eva E.Yu., Khasanova D.R., Fateeva V.V. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection. *RMI. Medical Review*. 2021;5(10):636–641. (In Russ.) <https://doi.org/10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641>.
- 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>.
- Amenta E.M., Spallone A., Rodriguez-Barradas M.C., el Sahly H.M., Atmar R.L., Kulkarni P.A. Postacute COVID-19: An Overview and Approach to Classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020;7(12):ofaa509. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>.

13. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, Engl M, Romanello R, Nardone R et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom. *J Neural Sci.* 2021;(420):117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
14. Tran V.T., Porcher R., Pane I., Ravaud P. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long Covid prospective e-cohort. *Nat Commun.* 2022;13(1):1812. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-29513-z>.
15. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in "long COVID": rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
16. Goldstein D.S. The extended autonomic system, dyshomeostasis, and COVID-19. *Clin Auton Res.* 2020;30(4):299–315. <https://doi.org/10.1007/s10286-020-00714-0>.
17. Незнанов Н.Г., Васильева А.В., Салагай О.О. Роль психотерапии, как медицинской специальности, в общественном здоровье. *Общественное здоровье.* 2022;2(2):40–57. <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-2-40-57>.
18. Незнанов Н.Г., Васильева А.В., Салагай О.О. The role of psychotherapy as a medical specialty in public health. *Public Health.* 2022;2(2):40–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21045/2782-1676-2022-2-2-40-57>.
18. Киндарова А.А., Фанталис Д., Преображенская И.С. Нелекарственная терапия когнитивных нарушений: результаты собственного исследования. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(5):12–20. <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2022-18-5-12-20>.
19. Проккопенко С.В., Безденежных А.Ф., Можейко Е.Ю., Зубрицкая Е.М. Эффективность компьютерного когнитивного тренинга у пациентов с постинсультными когнитивными нарушениями. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2017;117(8–2):32–36. <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178232-36>.
19. Prokopenko S.V., Bezdenezhnykh A.F., Mozheiko E.Yu., Zubrickaya E.M. A comparative clinical study of the efficacy of computer cognitive training in patients with post-stroke cognitive impairments. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2017;117(8–2):32–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20171178232-36>.
20. Lampit A., Hallock H., Valenzuela M. Computerized cognitive training in cognitively healthy older adults: a systematic review and meta-analysis of effect modifiers. *PLoS Med.* 2014;11(11):e1001756. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1001756>.
21. Александровский Ю.А., Аведисова А.С., Павлова М.С. О вегетотропном эффекте Грандаксина при лечении невротических расстройств в общесоматической практике. *Терапевтический архив.* 1998;(10):76–78. Режим доступа: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=24776>.
21. Alexandrovsky Y.A., Avedisova A.S., Pavlova M.S. On vegetotropic effect of grandaxin in the treatment of neurotic disorders in primary care. *Terapevticheskii Arkhiv.* 1998;(10):76–78. (In Russ.) Available at: <https://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=24776>.
22. Дюкова Г.М., Саксонова Е.В., Голубев В.Л. Грандаксин в неврологической практике (мультицентровое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2009;(9):44–48. Режим доступа: <https://medi.ru/info/1975/>.
22. Dukova G.M., Saxonova E.V., Golubev V.L. Grandaxin in neurological practice (multicentre study). *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2009;(9):44–48. (In Russ.) Available at: <https://medi.ru/info/1975/>.
23. Versace V, Sebastianelli L, Ferrazzoli D, Romanello R, Ortelli P, Saltuari L et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol.* 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
24. Васильева А.В. Пандемия и адаптационные тревожные расстройства: возможности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(5):146–152. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005146>.
24. Vasileva A.V. Pandemia and mental adjustment disorders. Therapy options. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(5):146–152. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202012005146>.
25. 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>.
25. Aleksandrova 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. *Meditsinskiy Sovet.* 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
26. Васильева А.В. Психические нарушения, связанные с пандемией COVID-19 (международный опыт и подходы к терапии). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(9):121–129. <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200911>.
26. Vasileva A.V. Pandemic COVID-19 and mental disorders international experience and therapeutic approaches. *Zhurnal Nevrologii i Psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2020;120(9):121–129. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro20201200911>.
27. Ронаи Ш., Орос Ф., Болла К. Применение Грандаксина в амбулаторной практике. *Венгерская фармакология.* 1975;(23):4–10.
27. Ronai Sh., Oros F., Bolla K. The use of grandaxin in the out-patient care. *Hung Pharmacother.* 1975;(23):4–10.

Информация об авторе:

Васильева Анна Владимировна, д.м.н., доцент, руководитель международного отдела, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии, Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева; 192019, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бехтерева, д. 3; профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии, Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова; 191015, Россия, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 4; annavdoc@yahoo.com

Information about the author:

Anna V. Vasileva, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Head of International Department, Chief Researcher of Department of Borderline Psychiatry and Psychotherapy, Bekhterev National Medical Research Centre for Psychiatry and Neurology; 3, Bekhterev St., St Petersburg, 192019, Russia; Professor of Department of Psychotherapy, Medical Psychology and Sexology, North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; 41, Kirochnaya St., St Petersburg, 191015, Russia; annavdoc@yahoo.com