

Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома

А.Г. Михеева^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1478-6580>, amikheevag@mail.ru

М.П. Топузова¹, <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>, Topuzova_MP@almazovcentre.ru

М.Г. Михеева², <https://orcid.org/0009-0002-1540-4801>, mg.mikheeva@yandex.ru

Т.М. Алексеева¹, <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>, Alekseeva_TM@almazovcentre.ru

Т.Л. Каронова¹, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, Karonova_TL@almazovcentre.ru

¹ Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Акkuratова, д. 2

² Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28

Резюме

В статье рассмотрены эмоциональные нарушения, развивающиеся в постковидном периоде, особенности их течения и факторы риска развития, а также нарушения сна после коронавирусной инфекции (COVID-19). Нервная система (НС) – одна из главных мишеней вируса SARS-CoV-2, что подтверждается гипо-/аносмией, которая развивается у большинства пациентов в остром периоде COVID-19, причем у части больных она является первым симптомом. В настоящее время основными прямыми путями воздействия коронавируса на НС считаются гематогенный и нейрональный. Кроме того, существует иммуноопосредованное влияние на НС за счет цитокинового шторма. У большинства пациентов после острого периода коронавирусной инфекции развивается постковидный синдром. В его структуре значимое место занимают неврологические проявления, в частности эмоциональные нарушения. Депрессия, тревожность, патологическая утомляемость, а также нарушения сна беспокоят пациентов чаще всего. В динамике выраженность большинства симптомов у определенной части пациентов снижается, однако, согласно исследованиям ряда авторов, постковидные проявления сохраняются или усугубляются в течение длительного времени. К факторам риска развития постковидных эмоциональных нарушений в настоящее время чаще всего относят женский пол и психиатрическую коморбидность. Несмотря на то что пандемия официально считается завершённой, а острый период COVID-19 в настоящее время протекает гораздо легче, чем в 2020–2021 гг., к врачам-терапевтам и неврологам по-прежнему обращаются пациенты с вновь возникшими эмоциональными нарушениями в постковидном периоде, что подчеркивает сохраняющуюся актуальность данной проблемы. Стоит отметить, что эмоциональные нарушения в постковидном периоде могут развиваться у пациентов всех возрастных групп, снижая качество их жизни и работоспособность. Информированность населения, ранняя диагностика и начало лечения данных нарушений позволит избежать глобальных последствий.

Ключевые слова: постковидный синдром, депрессия, тревожность, утомляемость, инсомния

Благодарности: исследование выполнено при финансовой поддержке Министерства науки и высшего образования Российской Федерации (Соглашение № 075-15-2022-301 от 20.04.2022).

Для цитирования: Михеева АГ, Топузова МП, Михеева МГ, Алексеева МГ, Каронова ТЛ. Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома. *Медицинский совет*. 2024;18(5):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-148>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Emotional disturbances in postcovid syndrome structure

Anna G. Mikheeva^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1478-6580>, amikheevag@mail.ru

Mariya P. Topuzova¹, <https://orcid.org/0000-0002-0175-3085>, Topuzova_MP@almazovcentre.ru

Maria G. Mikheeva², <https://orcid.org/0009-0002-1540-4801>, mg.mikheeva@yandex.ru

Tatiana M. Alekseeva¹, <https://orcid.org/0000-0002-4441-1165>, Alekseeva_TM@almazovcentre.ru

Tatiana L. Karonova¹, <https://orcid.org/0000-0002-1547-0123>, Karonova_TL@almazovcentre.ru

¹ Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia

² Smolensk State Medical University; 28, Krupskaya St., Smolensk, 214019, Russia

Abstract

In this article emotional disturbances developing in the postcovid period, their features and risk factors are reviewed, as well as sleep disorders after coronavirus infection (COVID-19). The nervous system (NS) is one of the SARS-CoV-2 main targets, which is confirmed by hypo-/anosmia, which develops in most patients during the acute period of COVID-19, and in some patients it is the first symptom. Currently, the main direct routes of coronavirus impact on the NS are considered to be hematogenous and neuronal. In addition, there is an immune-mediated effect on the NS due to the cytokine storm. After an acute period of coronavirus infection postcovid syndrome often develops. Neurological manifestations, in particular emotional disorders, occupy a significant place in its structure. Depression, anxiety, fatigue, as well as sleep disorders bother patients most often. In dynamics, the severity of most symptoms in a certain part of patients decreases, however, according to some studies, postcovid manifestations persist or

worsen for a long time. Currently, female gender and psychiatric comorbidity are most often considered risk factors for the development of postcovid emotional disorders. Despite the fact that the pandemic is officially considered over, and the acute period of COVID-19 is currently much easier than in 2020–2021, internists and neurologists are still treated by patients with newly emerged emotional disorders in the postcovid period, which underlines the continuing relevance of this problem. It is worth noting that emotional disorders in the postcovid period can develop in patients of all age groups, reducing their quality of life and workability. Public awareness, early diagnosis and initiation of treatment of these disorders will help to avoid global consequences.

Keywords: postcovid syndrome, depression, anxiety, fatigue, insomnia

Acknowledgements: The study was conducted with financial support from the Ministry of Science and Higher Education of the Russian Federation (Agreement No. 075-15-2022-301 of April 20, 2022).

For citation: Mikheeva AG, Topuzova MP, Mikheeva MG, Alekseeva TM, Karonova TL. Emotional disturbances in postcovid syndrome structure. *Meditinskiy Sovet*. 2024;18(5):108–116. <https://doi.org/10.21518/ms2024-148>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19), с которой весь мир столкнулся в 2020 г., открыла для врачей не только новое инфекционное заболевание, но и постковидный синдром, который развивается у большого количества пациентов, в том числе перенесших COVID-19 в легкой форме или бессимптомно [1, 2].

Постковидный синдром может проявляться легочными и внелегочными симптомами. Среди последних особое место занимают неврологические проявления, в иностранной литературе для них нередко можно встретить специальный термин – «neuro-PASC» (neurological manifestations of post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection) [3]. В свою очередь, в структуре неврологических проявлений постковидного синдрома одно из ведущих мест занимают эмоциональные нарушения.

В данной статье рассмотрены вопросы патогенеза влияния вируса SARS-CoV-2 на нервную систему, а также часто встречающиеся эмоциональные нарушения в постковидном периоде.

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА COVID-19

В качестве одного из ведущих симптомов острого периода COVID-19 в самом начале пандемии была описана ольфакторная дисфункция в виде гипо-/аносмии и паросмии. Было показано, что с такими проявлениями болезни сталкивались до 53% пациентов [4]. В исследовании R. Kaye et al. 2020 г. данная цифра достигала 73%, причем отмечалось, что у 26,6% пациентов anosmia была первым симптомом COVID-19 [5]. Среди других неврологических проявлений острого периода коронавирусной инфекции зачастую отмечались миалгии, головная боль, изменения психического статуса (в том числе, делирий) и головокружение [6–9].

ПАТОГЕНЕЗ ВЛИЯНИЯ SARS-COV-2 НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

Вирус SARS-CoV-2 может поражать центральную, периферическую нервную систему (ЦНС, ПНС) и опорно-двигательный аппарат. В настоящее время существует

несколько гипотез, описывающих возможные пути развития неврологических проявлений COVID-19 [10]. По всей видимости, наиболее вероятными механизмами проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС и ее повреждения являются системное гематогенное распространение или ретроградная диссеминация по нейронам. Эти два потенциальных нейротропных механизма SARS-CoV-2 включают нарушение гематоэнцефалического барьера, вызывающее гибель нейронов вследствие вирусемии, с одной стороны, и проникновение SARS-CoV-2 через обонятельную луковицу и последующий транспорт к нейронам головного мозга, с другой стороны [11]. То есть основными путями распространения вируса в ЦНС являются гематогенный и нейрональный [12, 13].

Главную роль в реализации первого пути играет ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ-2), который является функциональным рецептором для SARS-CoV-2. Спайковый белок вируса взаимодействует с рецепторами АПФ-2, экспрессируемыми в нейронах и глиальных клетках головного мозга, что делает его восприимчивым к нейроинвазии. После связывания с рецептором АПФ-2 трансмембранная протеаза серин 2 (TMPRSS2) запускает протеолитическое расщепление и прайминг спайк-белка, что позволяет вирусу проникать в клетки [13]. У человека рецепторы АПФ-2 широко экспрессируются в эпителии дыхательных путей, клетках почек, тонком кишечнике, паренхиме легких, эндотелии сосудов и во всей ЦНС, включая нейроны, астроциты, олигодендроциты, черную субстанцию, желудочки, среднюю височную извилину, кору задней поясной извилины и обонятельную луковицу [14]. Таким образом, SARS-CoV-2 обладает потенциалом инфицирования нейронов и глиальных клеток, экспрессируемых по всей ЦНС.

После проникновения через дыхательные пути SARS-CoV-2 может проникать через эпителиальный барьер и получать доступ в кровотоки через инфицирование эндотелиальных клеток гематоэнцефалического барьера. Более того, SARS-CoV-2 может инфицировать лейкоциты, которые распространяются в другие ткани человеческого организма, а затем преодолевают гематоэнцефалический барьер, чтобы получить доступ к ЦНС. В иностранной литературе такой механизм носит название «механизм троянского коня» [13]. Лейкоциты выделяют провоспалительные

цитокины, включая фактор некроза опухоли (TNF), которые повреждают олигодендроциты и нейроны. Последние, в свою очередь, продуцируют хемокины, такие как CCL5, CXCL10 и CXCL11, которые индуцируют хемоаттракцию активированных Т-клеток. Кроме того, астроциты выделяют хемокины (CCL2, CCL5 и CXCL12), которые служат для привлечения большего количества инфицированных лейкоцитов. Таким образом, под влиянием SARS-CoV-2 запускается порочный круг нейровоспаления [12].

Второй возможный путь поражения нервной системы SARS-CoV-2 подразумевает проникновение вируса в мозг через обонятельную луковицу, откуда происходит транснайрональное распространение в различные зоны мозга.

Независимо от того, каким путем распространения в ЦНС пользуется вирус, вследствие его нейротропности и последующего иммунного ответа возникают повреждения структур ЦНС, приводящие к развитию той или иной клинической картины.

Кроме того, стоит отметить не прямое иммуноопосредованное повреждение ЦНС в результате цитокинового шторма, которое является еще одним возможным нейрпатологическим механизмом, возникающим у пациентов с COVID-19 [15].

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

В период пандемии с 2020 по 2023 г. на фоне растущей заболеваемости и распространенности COVID-19 к врачам различных специальностей стали обращаться пациенты с длительно сохраняющимися симптомами со стороны разных органов и систем. Стало понятно, что существует постковидный синдром – симптомокомплекс, сохраняющиеся 12 и более недель после выздоровления от COVID-19 проявления которого не связаны с каким-либо другим заболеванием [16]. Позднее было предложено отдельно выделить подострый или продолжающийся симптоматический COVID-19 – симптомокомплекс, возникающий на сроках от 4 до 12 нед. после острого периода [17, 18].

Неврологические проявления постковидного синдрома в виде снижения памяти и внимания, патологической тревожности, признаков депрессии, апатии, сомнологических нарушений, утомляемости, миалгий, головной боли и головокружения достаточно часто являются ведущими жалобами у реконвалесцентов COVID-19 [19–24], что, безусловно, делает эту проблему актуальной.

ТРЕВОЖНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ

Повышенная тревожность и признаки депрессии являются наиболее распространенными эмоциональными расстройствами в структуре постковидного синдрома [25, 26]. Именно эти симптомы мы рассмотрим наиболее подробно. Данные нарушения могут сохраняться довольно длительный период времени, снижая тем самым качество жизни пациентов. В ретроспективном когортном исследовании M. Taquet et al. в 2021 г., включавшем 236 379 пациентов, у 17,39% было диагностировано тревожное расстройство и у 13,66% – аффективные расстройства

в течение 6 мес. после острого периода COVID-19. Среди пациентов, проходивших лечение в отделениях интенсивной терапии, эти цифры составили 22,43 и 22,52% соответственно [27].

В когортном исследовании D.L. Sykes et al. 2021 г., включавшем 134 пациента с COVID-19 в анамнезе, при обследовании в среднем через 3,8 мес. (46–167 дней) после выписки из стационара было показано, что 47,8% пациентов испытывали тревожность, а у 39,6% имелись признаки депрессии. Отмечалось, что женщины подвергались более высокому риску развития данных расстройств [28].

В другом проспективном когортном исследовании было проведено телефонное анкетирование 478 пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию и проходивших лечение в условиях стационара, через 4 мес. после выписки. Среди данных пациентов 31,4% сообщили о тревоге и 20,6% – о депрессии в постковидном периоде [29]. В то же время G.E.M. Boari et al. в 2021 г. представили работу, в которую вошли 94 пациента, перенесших COVID-19 с пневмонией, было отмечено, что 21% респондентов испытывали тревожность через 4 мес. после выписки из стационара [30].

Ретроспективное исследование N. Gautam et al. в 2022 г. 200 случаев госпитализированных пациентов с COVID-19 с тяжелым и крайне тяжелым течением показало, что через 4–7 мес. от начала заболевания у 20% пациентов наблюдались тревога или сниженный эмоциональный фон, иногда связанные с навязчивыми мыслями или воспоминаниями. Кроме того, пациенты, имевшие какие-либо нарушения психического здоровья до заболевания COVID-19, предъявляли жалобы на усугубление своих симптомов как во время госпитализации, так и после выписки [31].

M.G. Mazza et al. в 2021 г. в исследовании, включавшем 402 реконвалесцента COVID-19, которые были госпитализированы, продемонстрировали, что при обследовании через 1 мес. у 31% пациентов отмечалась депрессия и у 42% – тревога. Важно отметить, что с 1-го по 3-й мес. наблюдения было зарегистрировано значительное снижение тревожности, в то время как показатели депрессии не изменились. Также необходимо подчеркнуть, что тяжесть исходного системного воспаления предсказывала тяжесть депрессивной психопатологии при 3-месячном наблюдении [32]. Интересные результаты представили F. Benedetti et al. в 2021 г., которые обследовали 42 пациента, перенесших COVID-19, без поражений головного мозга в анамнезе через ~ 3 мес. (90,59 ± 54,66 дня) после постановки диагноза. Помимо нейропсихологического обследования пациентам проводилась МРТ головного мозга. Было показано, что индекс системного воспаления, измеренный в острый период заболевания, предсказывал усиление депрессии через несколько недель после выздоровления. Более того, тяжесть симптомов депрессии также была связана с уменьшением объема серого вещества в передней поясной извилине коры головного мозга [33].

C. Fernández-de-Las-Peñas et al. в 2021 г. сообщили, что среди 1142 пациентов с COVID-19 в анамнезе

через 7 мес. после выписки из больницы 16,2% респондентов имели симптомы тревоги (субъективная оценка), а 19,7% – симптомы депрессии. Женский пол, продолжительность госпитализации, коморбидность и количество симптомов при поступлении в стационар были достоверно связаны с депрессивным состоянием в постковидном периоде, тогда как только количество симптомов на момент поступления в стационар было связано с тревогой в постковидном периоде [34].

В исследовании Ю.И. Маковой в 2022 г. также показано, что среди пациентов с постковидным синдромом существует повышенный риск развития тревожности и депрессии. Кроме того, у пациентов появляются такие эмоции, как страх (преимущественно страх смерти), чувство вины, раздражительность [35].

О.Б. Нестеренко в 2022 г. провела исследование среди 90 студентов 1–5 курса медицинского вуза. Было выявлено, что среди молодых людей, перенесших коронавирусную инфекцию средней и тяжелой степени тяжести, расстройство адаптации в виде тревожно-депрессивных реакций развивается достоверно чаще, чем среди студентов, перенесших данную инфекцию в легкой форме или не болевших. Кроме того, на степень выраженности эмоциональных нарушений влияют личностные качества пациента [36].

Безусловный интерес представляет динамика симптомов эмоциональных нарушений в постковидном периоде с течением времени. L. Huang et al. в 2021 г. с этой целью провели однолетнее наблюдение за 1276 пациентами. В результате было показано, что с течением времени распространенность постковидных тревоги и депрессии в одной и той же группе пациентов нарастает: через 6 мес. после выздоровления вышеуказанные нарушения были выявлены у 23% пациентов, а через 12 мес. (6 после первого обследования) данная цифра возросла до 26% [37]. Другое аналогичное исследование провели R. Méndez et al. в 2022 г. среди 171 пациента без эмоциональных нарушений в анамнезе (до COVID-19). Обследование проводилось через 2 и 12 мес. после выздоровления. Установлено увеличение распространенности тревожности с 29,6 до 35,1%, а депрессии – с 26,8 до 32,2% [38]. X. Zhang et al. в 2021 г. представили результаты, согласно которым распространенность тревожности в исследуемой группе пациентов через 1 год после выздоровления составила 10,7% (155 пациентов из 1453), а депрессия вовсе не была упомянута среди часто встречающихся постковидных симптомов, сохраняющихся в течение такого периода времени [39].

В то же время имеются публикации, согласно которым с течением времени отмечается положительная динамика эмоциональных нарушений, а также ее отсутствие. Так, N. Matalon et al. в 2021 г. отметили снижение выраженности тревожности и депрессии через 1 мес. после предшествующей госпитализации [40]. M.G. Mazza et al. в 2021 г. при двукратном обследовании пациентов через 1 и 3 мес. после выздоровления выявили снижение тревожности, в то же время динамика депрессивных симптомов не регистрировалась [32]. Отсутствие выраженной динамики

тревожности и депрессии также отмечалось и в других исследованиях [41, 42].

Таким образом, имеющиеся на сегодняшний день выводы относительно динамики симптомов депрессии и тревоги, противоречивы, поскольку имеются наблюдения как об увеличении тяжести симптомов с течением времени, так и, наоборот, о снижении, а также об отсутствии динамики.

Безусловно, врачам общей практики, неврологам, терапевтам необходимо знать о факторах риска развития эмоциональных нарушений у пациентов в постковидном периоде.

Ряд исследований выявил повышенный риск развития тревожности и депрессии среди реконвалесцентов COVID-19 с более тяжелым течением острого периода заболевания и, соответственно, с более агрессивной тактикой лечения, в том числе в условиях ОРИТ [32, 43–45]. Однако M.A. de Graaf et al. в 2021 г. указали в своем исследовании на то, что частота встречаемости и тяжесть симптомов депрессии и тревоги не различались между госпитализированными пациентами, проходившими лечение в ОРИТ, и теми, кто находился в общей палате [46]. Аналогичные результаты представили S. Albu et al. в 2021 г. В их исследовании на выборке пациентов с COVID-19 в анамнезе, не имевших ранее неврологических, психиатрических или тяжелых соматических заболеваний, направленных на амбулаторную программу реабилитации в связи с сохраняющимися более 3 мес. симптомами после COVID-19, частота встречаемости и выраженность тревоги и депрессии не были связаны с тяжестью течения острого периода инфекции [47]. Отсутствие данной связи показано и в других исследованиях [48–50].

Имеются противоречивые данные о влиянии соматической коморбидности на риск развития тревожности и депрессии в постковидном периоде: в некоторых работах показана роль сопутствующих заболеваний в появлении депрессии, а также тревожности одновременно с депрессией после COVID-19 [51, 52], однако в других исследованиях такой взаимосвязи выявлено не было [50, 53, 54].

M.G. Mazza et al. в 2021 г. в своих публикациях указывают на то, что пациенты с проблемами психического здоровья в анамнезе могут подвергаться более высокому риску развития симптомов депрессии [32]. Следует отметить, что зачастую при изучении последствий COVID-19 для психического здоровья в качестве критерия исключения определяют отягощенный психиатрический анамнез, поэтому объективная оценка влияния психопатологии на течение постковидного периода затруднена [55].

Отдельно стоит отметить, что помимо непосредственно инфекции COVID-19, на психическое состояние людей оказывают влияние социальные ограничения, связанные с пандемией. Карантин, ограничения в работе, переживание глобального кризиса здравоохранения, безусловно, отразились на психоэмоциональном состоянии населения [56, 57].

В *таблице* представлены краткие результаты исследований, описанных выше.

- **Таблица.** Эмоциональные нарушения и другие симптомы постковидного синдрома
- **Table.** Emotional disturbances and other symptoms of post-Covid syndrome

Авторы исследования, год	Количество пациентов	Выявленные нарушения	Срок проведения обследования после выздоровления
M. Taquet et al, 2021 [27]	236379	Общая когорта пациентов: аффективные расстройства – 13,66% (впервые – у 4,22%), тревожное расстройство – 17,39% (впервые – 7,11%), психотическое расстройство – 1,40% (впервые – 0,42%). Среди госпитализированных пациентов, которым не требовалось лечение в ОРИТ (46302 чел.): аффективные расстройства – 14,69% (впервые – у 4,49%), тревожное расстройство – 16,40% (впервые – 6,91%), психотическое расстройство – 2,89% (впервые – 0,89%). Среди госпитализированных пациентов, которые проходили лечение в ОРИТ (8945 чел.): аффективные расстройства – 15,43% (впервые – у 5,82%), тревожное расстройство – 19,15% (впервые – 9,79%), психотическое расстройство – 2,77% (впервые – 0,70%)	6 мес.
D.L. Sykes et al., 2021 [28]	136	У 47,8% выявлена тревожность; у 39,6% – повышенная утомляемость; у 37,3% – сниженный фон настроения; у 35,1% – нарушения сна	Медиана: 113 дней (46–167 дней)
Writing Committee for the COMEBAC Study Group et al., 2021 [29]	478	244 пациента из 478 (51%) заявили как минимум об одном симптоме, которого не было до COVID-19: утомляемость – 31%, когнитивные нарушения – 21%; впервые возникшая одышка – 16%; тревожность – 31,4%; признаки депрессии – 20,6%	4 мес.
G.E.M. Boari et al., 2021 [30]	94	Наиболее частые жалобы: повышенная утомляемость – 52%; одышка – 36%; anosmia/дисгевзия – 14%; инсомния – 31%; тревожность – 21%	4 мес.
N. Gautam et al., 2022 [31]	200	У 20% была выявлена тревожность или сниженный эмоциональный фон, у 12,5% – когнитивные нарушения	4–7 мес.
M.G. Mazza et al., 2021 [32]	402	1-я точка: у 42% пациентов выявлена тревожность, у 40% – инсомния, у 31% – депрессия, у 28% – посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР), у 20% – симптомы обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР). 2-я точка: отмечено значимое снижение распространенности симптомов ПТСР и инсомнии, однако частота выявляемости признаков депрессии практически не изменилась	1-я точка: 1 мес. 2-я точка: 3 мес.
F. Benedetti et al., 2021 [33]	42	У пациентов с симптомами депрессии отмечалось снижение объема серого вещества в поясной извилине (по данным МРТ), причем выраженность депрессии напрямую коррелировала со степенью снижения объема серого вещества	90,59 ± 54,66 дня
C. Fernández-de-Las-Peñas et al., 2021 [34]	1142	У 34,5% выявлены нарушения сна, у 19,7% – признаки депрессии, у 16,2% – тревожность. 50,4% пациентов из всех не предъявляли жалобы и не имели объективных нарушений	7 мес.
Ю.И. Маковой, 2022 [35]	90	Выявлена высокая распространенность тревожности, апатии, сниженного эмоционального фона, а также таких эмоций, как страх смерти, асфиксии, чувство вины и стыда, раздражительность и вербальной агрессии	12 нед. и более
L. Huang et al., 2022 [37]	1276	Отмечено увеличение распространенности тревожности и депрессии (с 23 до 26%). В то же время отмечалось значимое снижение частоты выявления патологической усталости (с 52 до 20%)	1-я точка: 6 мес. после выписки из стационара 2-я точка: 12 мес. после выписки из стационара
R. Méndez et al., 2022 [38]	179	1-я точка: тревожность была выявлена у 29,6% пациентов, депрессия – у 26,8%, ПТСР – у 25,1%. 2-я точка: 45% пациентов имели по крайней мере один сохраняющийся симптом эмоциональных нарушений. Среди них выявлены: патологическая утомляемость – 48,5%, тревожность – 35,1%, депрессия – 32,2% и ПТСР – 24,6%	1-я точка: 2 мес. после выписки из стационара 2-я точка: 12 мес. после выписки из стационара
X. Zhang et al., 2021 [39]	1453	Наиболее распространенные нарушения среди обследованных: повышенная утомляемость – 29,2% (425 пациентов); потливость – 16,7% (243 пациента); тревожность – 10,7% (155 пациентов) и миалгия – 8,5% (124 пациента)	1 год
N. Matalon et al., 2021 [40]	64	Отмечено, что с течением времени (точка 1 → точка 2 → точка 3) выраженность тревожности и депрессии снижается. Более выраженная тревожно-депрессивная симптоматика в остром периоде COVID-19 – фактор риска сохранения данных расстройств в постковидном периоде	1-я точка: первые дни госпитализации 2-я точка: через 2 нед. после поступления в стационар 3-я точка: через 1 мес. после выписки из стационара
R. De Lorenzo et al., 2023 [41]	251	1-я точка: у 25,5% пациентов были выявлены тревожность и инсомния, признаки ПТСР – у 22,4%. Кроме того, у 53,2% исследуемых отмечалось снижение качества жизни. 2-я точка: распространенность тревожности и ПТСР, а также сниженного качества жизни остались на прежнем уровне. В то же время частота выявления инсомнии снизилась	1-я точка: 1 мес. 2-я точка: 3 мес.
F. Alemanno et al., 2021 [42]	87	Все пациенты были разделены на группы: Группа 1: пациенты, находившиеся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с интубацией трахеи, – 31 человек. Группа 2: пациенты, находившиеся на неинвазивной ИВЛ (НИВЛ), – 18 человек. Группа 3: пациенты, которым проводилась оксигенотерапия через канюли или маску, – 29 человек; Группа 4: пациенты без кислородной поддержки – 9 человек. Признаки депрессии были выявлены (1-я / 2-я точка): группа 1 – 45,2 / 9,1% пациентов; группа 2 – 33,3 / 33,3%; группа 3 – 37,9 / 45%; группа 4 – 44,4 / 0%	1-я точка: после выписки из стационара 2-я точка: через 1 мес. после первичного обследования

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ УТОМЛЯЕМОСТЬ

Усталость является одним из доминирующих симптомов как в течение острой фазы коронавирусной инфекции, так и в постковидном периоде [58].

Термин «усталость» имеет различные значения. Выделяют физиологическую (в повседневной жизни) и патологическую (при заболеваниях) усталость. Это состояние может быть объективно определено как снижение эффективности выработки силы, регистрируемое при физикальном осмотре, или это может быть чисто субъективное ощущение (т. е. усталость как симптом). Что еще более важно, когда пациенты жалуются на усталость, они на самом деле могут иметь в виду слабость, одышку, трудности с концентрацией внимания, сонливость или плохое настроение. Следовательно, тщательное определение характера жалоб является ключевым как в клинических, так и в исследовательских условиях. Субъективное переживание усталости (как и в случае с болью) должно автоматически интерпретироваться врачом с учетом других сопутствующих процессов, таких как восприятие, эмоции и когнитивные способности [59].

Эволюционно усталость можно рассматривать как «гомеостатическую сигнализацию», направленную на сохранение энергии [59], что хорошо иллюстрируется реакцией организма на любое острое заболевание, которая характеризуется стереотипным набором физиологических, поведенческих и психологических проявлений, включая лихорадку, усталость, гиперсомнию, боли в опорно-двигательном аппарате, нарушение настроения и когнитивные нарушения [60]. Сохранение одного или более из этих симптомов в течение недель или месяцев после острой фазы инфекции является обычным явлением [61]. В этом контексте пациенты описывают постоянную усталость как имеющую «физические» (потеря энергии) и «психические» (ощущение затуманенности мозга) компоненты. Другой характерной особенностью является то, что относительно незначительная физическая или когнитивная активность вызывает длительное обострение усталости и других симптомов [62].

Хронической усталостью называют в случаях, когда она сохраняется в течение 6 и более мес. [63].

Термин «постковидная усталость» в настоящее время рекомендуется использовать при ее соответствии следующим критериям [61]:

- 1) является доминирующим симптомом;
- 2) нарушает повседневную активность (например, работу/ посещение школы, общественную деятельность и т. д.);
- 3) персистирует в течение 6 мес. или более (3 мес. у детей / подростков);
- 4) возникает во время подтвержденного острого COVID-19 (т. е. при положительном тесте на вирус SARS-CoV-2).

Усталость является одним из наиболее часто регистрируемых симптомов, которые пациенты испытывают после перенесенного COVID-19. Около 32% пациентов сталкиваются с данным симптомом в течение 12 и более нед. после постановки диагноза COVID-19 [58]. Женщины, как правило, подвергаются большему риску развития постковидной усталости [28, 34, 44, 64, 65], причем различия наблюдаются даже через 1 год наблюдения [37, 39]. Пожилой возраст

также ассоциируется с более высокими показателями утомляемости через 6 мес. после выписки, а также через 1 год наблюдения [39, 66]. В то же время имеются исследования, свидетельствующие об отсутствии значимой связи между возрастом пациентов и развитием патологической усталости [37, 67]. Сообщается также о таких факторах риска развития постковидной усталости, как более высокие значения индекса массы тела (ИМТ) [28], тяжесть острого периода COVID-19 [39, 43, 49, 68] и продолжительность пребывания в стационаре [66], одышка во время COVID-19 [69], предшествующая депрессия [69], нарушения сна [49]. Следует отметить, что в исследовании L. Huang et al. в 2021 г. терапия кортикостероидами во время острой фазы была связана с повышенным риском патологической усталости через 1 год после выписки, тогда как внутривенная терапия иммуноглобулином в острой фазе снижала риск ее развития [37].

НАРУШЕНИЯ СНА

Помимо вышеупомянутых симптомов, среди пациентов с постковидным синдромом довольно распространенной жалобой являются появившиеся после перенесенной инфекции нарушения сна. Наиболее часто встречается инсомния [70–72]. При этом стоит отметить, что лишь некоторые пациенты сталкиваются с изолированными нарушениями сна, гораздо чаще этот симптом сочетается с тревогой, депрессией, нарушениями когнитивных функций, а также гипо-/аносмией.

Нарушения сна, сохраняющиеся у пациентов спустя месяцы после коронавирусной инфекции, были выявлены в нескольких исследованиях, причем некоторые из них указывают на то, что почти половина реконвалесцентов испытывает трудности, связанные со сном [29, 73], однако с течением времени данный симптом может разрешаться [32, 41].

Патогенез и факторы риска развития инсомнии в структуре постковидного синдрома до сих пор не выяснены. Предполагается, что артериальная гипертензия в анамнезе может быть связана с нарушениями сна в постковидном периоде [74]. Наличие гипотиреоза и гипоксии в острой фазе COVID-19, как сообщается, является фактором риска развития постковидного синдрома, в том числе инсомнии [75]. Также среди факторов риска развития нарушений сна после коронавирусной инфекции выделяют женский пол [28, 32, 34, 73].

Интересные результаты представили E. Guedj et al. в 2021 г. в своем исследовании, проведенном в группе пациентов через 3 нед. после заражения COVID-19. Было показано, что гипометаболизм глюкозы в обонятельной извилине и связанных с ней лимбических / паралимбических областях, включая ствол головного мозга и мозжечок, был связан с бессонницей [76].

Сон играет одну из ключевых ролей в нормальном физическом и психическом здоровье [77]. Нарушения сна могут приводить к различным эмоциональным нарушениям, повышенной утомляемости, снижению работоспособности и социальной активности. Все эти факторы, безусловно, снижают качество жизни пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, эмоциональные нарушения являются одними из самых распространенных в структуре постковидного синдрома. Наиболее часто встречаются тревожность, депрессия, патологическая утомляемость и инсомния. Среди основных факторов риска развития постковидных эмоциональных нарушений стоит выделить женский пол и отягощенный психиатрический анамнез. Большое количество исследований указывает на значимую роль в формировании постковидного синдрома таких факторов, как тяжесть острого периода COVID-19, факт госпитализации, лечения в условиях ОРИТ и соматическая коморбидность, однако у ученых всего мира по этому поводу до сих пор нет единого мнения. Динамика

эмоциональных постковидных нарушений также является предметом споров и дискуссий.

5 мая 2023 г. глава ВОЗ объявил о том, что коронавирусная инфекция больше не является пандемией. Несмотря на это, проблема постковидного синдрома по-прежнему остается актуальной, т. к. большое количество пациентов до сих пор продолжают сталкиваться с различными проявлениями данного состояния. Недостаточное количество данных о патогенезе, факторах риска, динамике течения и способах лечения постковидного синдрома требует дальнейшего изучения данной проблемы и систематизации полученных данных.



Поступила / Received 22.01.2024

Поступила после рецензирования / Revised 19.03.2024

Принята в печать / Accepted 26.03.2024

Список литературы / References

- Deer RR, Rock MA, Vasilevsky N, Carmody L, Rando H, Anzalone AJ et al. Characterizing Long COVID: Deep Phenotype of a Complex Condition. *EBioMedicine*. 2021;74:103722. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2021.103722>.
- Lopez-Leon S, Wegman-Ostrosky T, Perelman C, Sepulveda R, Rebolledo PA, Cuapio A et al. More than 50 Long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Preprint. *medRxiv*. 2021;2021.01.27.21250617. <https://doi.org/10.1101/2021.01.27.21250617>.
- Moghim N, Di Napoli M, Biller J, Siegler JE, Shekhar R, McCullough LD et al. The Neurological Manifestations of Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2021;21(9):44. <https://doi.org/10.1007/s11910-021-01130-1>.
- Tong JY, Wong A, Zhu D, Fastenberg JH, Tham T. The Prevalence of Olfactory and Gustatory Dysfunction in COVID-19 Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):3–11. <https://doi.org/10.1177/0194599820926473>.
- Kaye R, Chang CWD, Kazahaya K, Brereton J, Denneny JC 3rd. COVID-19 Anosmia Reporting Tool: Initial Findings. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2020;163(1):132–134. <https://doi.org/10.1177/0194599820922992>.
- Tsai ST, Lu MK, San S, Tsai CH. The Neurologic Manifestations of Coronavirus Disease 2019 Pandemic: A Systemic Review. *Front Neurol*. 2020;11:498. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00498>.
- Yang X, Yu Y, Xu J, Shu H, Xia J, Liu H et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med*. 2020;8(5):475–481. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30079-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30079-5).
- Butt I, Sawlani V, Geberhiwot T. Prolonged confusional state as first manifestation of COVID-19. *Ann Clin Transl Neurol*. 2020;7(8):1450–1452. <https://doi.org/10.1002/acn3.51067>.
- Pinzon RT, Wijaya VO, Buana RB, Al Jody A, Nunsio PN. Neurologic Characteristics in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Neurol*. 2020;11:565. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00565>.
- Leonardi M, Padovani A, McArthur JC. Neurological manifestations associated with COVID-19: a review and a call for action. *J Neurol*. 2020;267(6):1573–1576. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09896-z>.
- Zhou Z, Kang H, Li S, Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms. *J Neurol*. 2020;267(8):2179–2184. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-09929-7>.
- Desforges M, Le Coupanec A, Brison E, Meessen-Pinard M, Talbot PJ. Neuroinvasive and neurotropic human respiratory coronaviruses: potential neurovirulent agents in humans. *Adv Exp Med Biol*. 2014;807:75–96. https://doi.org/10.1007/978-81-322-1777-0_6.
- Desforges M, Le Coupanec A, Dubeau P, Bourgouin A, Lajoie L, Dubé M, Talbot PJ. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? *Viruses*. 2019;12(1):14. <https://doi.org/10.3390/v12010014>.
- Chen R, Wang K, Yu J, Howard D, French L, Chen Z et al. The Spatial and Cell-Type Distribution of SARS-CoV-2 Receptor ACE2 in the Human and Mouse Brains. *Front Neurol*. 2021;11:573095. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.573095>.
- Ahmed MU, Hanif M, Ali MJ, Haider MA, Kherani D, Memon GM et al. Neurological Manifestations of COVID-19 (SARS-CoV-2): A Review. *Front Neurol*. 2020;11:518. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00518>.
- Carod-Artal FJ. Post-COVID-19 syndrome: epidemiology, diagnostic criteria and pathogenic mechanisms involved. *Rev Neurol*. 2021;72(11):384–396. <https://doi.org/10.33588/rn.7211.2021230>.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, Buxton M, Husain L. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020;370:m3026. <https://doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
- Shah W, Hillman T, Playford ED, 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>.
- Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11):102947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>.
- Nalbandian A, Sehgal K, Gupta A, Madhavan MV, McGroder C, Stevens JS et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021;27(4):601–615. <https://doi.org/10.1038/s41591-021-01283-z>.
- Schilling C, Meyer-Lindenberg A, Schweiger JI. Kognitive Störungen und Schlafstörungen bei Long-COVID [Cognitive disorders and sleep disturbances in long COVID]. *Nervenarzt*. 2022;93(8):779–787. <https://doi.org/10.1007/s00115-022-01297-z>.
- Sperling S, Fløe A, Leth S, Hyldgaard C, Gissel T, Topcu A et al. Fatigue Is a Major Symptom at COVID-19 Hospitalization Follow-Up. *J Clin Med*. 2022;11(9):2411. <https://doi.org/10.3390/jcm11092411>.
- Амиров НБ, Давлетшина ЭИ, Васильева АГ, Фатыхов РГ. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты». *Вестник современной клинической медицины*. 2021;14(6):94–104. Режим доступа: http://vskmjjournal.org/images/Issues_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf.
- Амиров НБ, Давлетшина ЭИ, Васильева АГ, Фатыхов РГ. Postcovid syndrome: multisystem «deficits». *The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2021;14(6):94–104. (In Russ.) Available at: http://vskmjjournal.org/images/Files_Archive/2021/Issue_6/VSKM_2021_N_6_94-104.pdf.
- Путилина МВ, Мутвина ЗЮ, Курушина ОВ, Халилова ДМ, Саверская ЕН, Степанова СБ и др. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2022;122(1):84–90. <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>.
- Путилина МВ, Мутвина ЗЮ, Курюшина ОВ, Халилова ДМ, Саверская ЕН, Степанова СБ et al. Determination of the prevalence of postcovid syndrome and assessment of the effectiveness of the drug Cortexin in the treatment of neurological disorders in patients with postcovid syndrome. Results of the multicenter clinical and epidemiological observational program CORTEX. *Zhurnal Nevrologii i Psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2022;122(1):84–90. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/jnevro202212201184>.
- Schou TM, Joca S, Wegener G, Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19—A systematic review. *Brain Behav Immun*. 2021;97:328–348. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.07.018>.
- Shanbehzadeh S, Tavahomi M, Zanjari N, Ebrahimi-Takamjani I, Amir-Armi S. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review. *J Psychosom Res*. 2021;147:110525. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110525>.
- Taquet M, Geddes JR, Husain M, Luciano S, Harrison PJ. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: A retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry*. 2021;8:416–427. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5).

28. Sykes DL, Holdsworth L, Jawad N, Gunasekera P, Morice AH, Crooks MG. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? *Lung*. 2021;199(2):113–119. <https://doi.org/10.1007/s00408-021-00423-z>.
29. Writing Committee for the COMEBAC Study Group, Morin L, Savale L, Pham T, Colle R, Figueiredo S, Harrois A et al. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. *JAMA*. 2021;325(15):1525–1534. <https://doi.org/10.1001/jama.2021.3331>.
30. Boari GEM, Bonetti S, Braglia-Orlandini F, Chiarini G, Faustini C, Bianco G et al. Short-Term Consequences of SARS-CoV-2-Related Pneumonia: A Follow Up Study. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2021;28(4):373–381. <https://doi.org/10.1007/s40292-021-00454-w>.
31. Gautam N, Madathil S, Tahani N, Bolton S, Parekh D, Stockley J et al. Medium-Term Outcomes in Severely to Critically Ill Patients With Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection. *Clin Infect Dis*. 2022;74(2):301–308. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab341>.
32. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, Magnaghi C, Poletti S, Furlan R, Ciceri F. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun*. 2021;94:138–147. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.02.021>.
33. Benedetti F, Palladini M, Paolini M, Melloni E, Vai B, De Lorenzo R et al. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100387. <https://doi.org/10.1016/j.bbih.2021.100387>.
34. Fernández-de-Las-Peñas C, Gómez-Mayordomo V, de-la-Llave-Rincón AI, Palacios-Ceña M, Rodríguez-Jiménez J, Florencio LL et al. Anxiety, depression and poor sleep quality as long-term post-COVID sequelae in previously hospitalized patients: A multicenter study. *J Infect*. 2021;83(4):496–522. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.06.022>.
35. Маковой ЮИ. Особенности психоэмоциональной сферы пациентов с постковидным синдромом. В: Ванчакова Н.П. (ред.) *Педагогика и психология в медицине: проблемы, инновации, достижения: сборник трудов II Всероссийского научного конгресса с международным участием, Санкт-Петербург, 2–3 июня 2022 г.* М.: Перо; 2022. С. 123–126. Режим доступа: https://www.1spbmgmu.ru/images/home/universitet/Struktura/Kafedra/Kafedra_pedagogiki_i_psihologii_FPO.
36. Нестеренко, ОБ. Мультимодальные характеристики постковидного синдрома у студентов. В: Кадыров Р.В. (ред.) *Личность в экстремальных условиях и кризисных ситуациях жизнедеятельности: сборник научных статей XI Международной научно-практической конференции, Владивосток, 8–10 июля 2022 г.* Ульяновск: Зебра; 2022. С. 53–58. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/ukdjvp>.
37. Huang L, Yao Q, Gu X, Wang Q, Ren L, Wang Y et al. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2021;398(10302):747–758. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01755-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01755-4).
38. Méndez R, Balanzá-Martínez V, Lupardi SC, Estrada I, Latorre A, González-Jiménez P et al. Long-term neuropsychiatric outcomes in COVID-19 survivors: A 1-year longitudinal study. *J Intern Med*. 2022;291(2):247–251. <https://doi.org/10.1111/joim.13389>.
39. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B et al. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open*. 2021;4(9):e2127403. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.27403>.
40. Matalon N, Dorman-Ilan S, Hasson-Ohayon I, Hertz-Palmor N, Shani S, Basel D et al. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up. *J Psychosom Res*. 2021;143:110399. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2021.110399>.
41. De Lorenzo R, Cinel E, Cilla M, Compagnone N, Ferrante M, Falbo E et al. Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors. *Paininerva Med*. 2023;65(3):312–320. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04399-8>.
42. Alemanno F, Houdayer E, Parma A, Spina A, Del Forno A, Scatolini A et al. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience. *PLoS ONE*. 2021;16(2):e0246590. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246590>.
43. Al-Aly Z, Xie Y, Bowe B. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. *Nature*. 2021;594:259–264. <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03553-9>.
44. Huang C, Huang L, Wang Y, Li X, Ren L, Gu X et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: A cohort study. *Lancet*. 2021;397:220–232. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
45. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt G, Adams A, Harvey O, McLean L et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013–1022. <https://doi.org/10.1002/jmv.26368>.
46. de Graaf MA, Antoni ML, Ter Kuile MM, Arbous MS, Duiniveld AJF, Feltkamp MCW et al. Short-term outpatient follow-up of COVID-19 patients: A multidisciplinary approach. *EclinicalMedicine*. 2021;32:100731. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.100731>.
47. Albu S, Zozaya NR, Murillo N, García-Molina A, Chacón CAF, Kumru H. What's going on following acute COVID-19? Clinical characteristics of patients in an out-patient rehabilitation program. *NeuroRehabilitation*. 2021;48:469–480. <https://doi.org/10.3233/NRE-210025>.
48. van den Borst B, Peters JB, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers CP, Schers H et al. Comprehensive health assessment 3 months after recovery from acute coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2021;73:e1089–e1098. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1750>.
49. Rass V, Beer R, Schiefecker AJ, Kofler M, Lindner A, Mahlknecht P et al. Neurological outcome and quality of life 3 months after COVID-19: A prospective observational cohort study. *Eur J Neurol*. 2021;28:3348–3359. <https://doi.org/10.1111/ene.14803>.
50. Yuan B, Li W, Liu H, Cai X, Song S, Zhao J et al. Correlation between immune response and self-reported depression during convalescence from COVID-19. *Brain Behav Immun*. 2020;88:39–43. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.05.062>.
51. Fernández-de-Las-Peñas C, Palacios-Ceña D, Gómez-Mayordomo V, Cuadrado ML, Florencio LL. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An Integrative Classification. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(5):2621. <https://doi.org/10.3390/ijerph18052621>.
52. Wong AW, Shah AS, Johnston JC, Carlsten C, Ryerson CJ. Patient-reported outcome measures after COVID-19: a prospective cohort study. *Eur Respir J*. 2020;56(5):2003276. <https://doi.org/10.1183/13993003.03276-2020>.
53. Tomasoni D, Bai F, Castoldi R, Barbanotti D, Falcinella C, Mulè G et al. Anxiety and depression symptoms after viralological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy. *J Med Virol*. 2021;93(2):1175–1179. <https://doi.org/10.1002/jmv.26459>.
54. Wu C, Hu X, Song J, Yang D, Xu J, Cheng K et al. Mental health status and related influencing factors of COVID-19 survivors in Wuhan, China. *Clin Transl Med*. 2020;10(2):e52. <https://doi.org/10.1002/ctm.2.52>.
55. Bourmistrova NW, Solomon T, Braude P, Strawbridge R, Carter B. Long-term effects of COVID-19 on mental health: A systematic review. *J Affect Disord*. 2022;299:118–125. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2021.11.031>.
56. Brooks SK, Webster RK, Smith LE, Woodland L, Wessely S, Greenberg N, Rubin GJ. The psychological impact of quarantine and how to reduce it: rapid review of the evidence. *Lancet*. 2020;395(10227):912–920. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30460-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30460-8).
57. Usher K, Bhullar N, Jackson D. Life in the pandemic: Social isolation and mental health. *J Clin Nurs*. 2020;29:2756–2757. <https://doi.org/10.1111/jocn.15290>.
58. Ceban F, Ling S, Lui LMW, Lee Y, Gill H, Teopiz KM et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*. 2022;101:93–135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>.
59. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. *Brain*. 2017;140(8):2240–2245. <https://doi.org/10.1093/brain/awx153>.
60. Vollmer-Conna U. Acute sickness behaviour: an immune system-to-brain communication? *Psychol Med*. 2001;31(5):761–767. <https://doi.org/10.1017/s0033291701003841>.
61. Katz BZ, Collin SM, Murphy G, Moss-Morris R, Wyller VB, Wensaas KA et al. The International Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI). *Fatigue*. 2018;6(2):106–121. <https://doi.org/10.1080/21641846.2018.1426086>.
62. Bennett BK, Goldstein D, Chen M, Davenport TA, Vollmer-Conna U, Scott EM et al. Characterization of fatigue states in medicine and psychiatry by structured interview. *Psychosom Med*. 2014;76(5):379–388. <https://doi.org/10.1097/psy.0000000000000061>.
63. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff A. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med*. 1994;121(12):953–959. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009>.
64. Romero-Duarte Á, Rivera-Izquierdo M, Guerrero-Fernández de Alba I, Pérez-Contreras M, Fernández-Martínez NF, Ruiz-Montero R et al. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: The ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study. *BMC Med*. 2021;19(1):129. <https://doi.org/10.1186/s12916-021-02003-7>.
65. Shang YF, Liu T, Yu JN, Xu XR, Zahid KR, Wei YC et al. Half-year follow-up of patients recovering from severe COVID-19: Analysis of symptoms and their risk factors. *J Intern Med*. 2021;290(2):444–450. <https://doi.org/10.1111/joim.13284>.
66. González-Hermosillo JA, Martínez-López JP, Carrillo-Lampón SA, Ruiz-Ojeda D, Herrera-Ramírez S, Amezcua-Guerra LM, Martínez-Alvarado MR. Post-Acute COVID-19 Symptoms, a Potential Link with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome: A 6-Month Survey in a Mexican Cohort. *Brain Sci*. 2021;11(6):760. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060760>.
67. Townsend L, Dyer AH, Naughton A, Kiersey R, Holden D, Gardiner M et al. Longitudinal Analysis of COVID-19 Patients Shows Age-Associated T Cell Changes Independent of Ongoing Ill-Health. *Front Immunol*. 2021;12:676932. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.676932>.
68. Peghin M, Palese A, Venturini M, De Martino M, Gerussi V, Graziano E et al. Post-COVID-19 symptoms 6 months after acute infection among hospitalized

- and non-hospitalized patients. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(10):1507–1513. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.05.035>.
69. Stavem K, Ghanima W, Olsen MK, Gilboe HM, Einvik G. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18(4):2030. <https://doi.org/10.3390/ijerph18042030>.
70. Kim Y, Kim SW, Chang HH, Kwon KT, Hwang S, Bae S. One Year Follow-Up of COVID-19 Related Symptoms and Patient Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *Yonsei Med J.* 2022;63(6):499–510. <https://doi.org/10.3349/ymj.2022.63.6.499>.
71. Fumagalli C, Zocchi C, Tasseti L, Silverii MV, Amato C, Livi L et al. Factors associated with persistence of symptoms 1 year after COVID-19: A longitudinal, prospective phone-based interview follow-up cohort study. *Eur J Intern Med.* 2022;97:36–41. <https://doi.org/10.1016/j.ejim.2021.11.018>.
72. Badenoch JB, Rengasamy ER, Watson C, Jansen K, Chakraborty S, Sundaram RD et al. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Brain Commun.* 2021;4(1):fcab297. <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297>.
73. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, Poletti S, Vai B, Bollettini I et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun.* 2020;89:594–600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
74. Fernández-de-Las-Peñas C, Torres-Macho J, Velasco-Arribas M, Plaza-Canteli S, Arias-Navalón JA, Hernández-Barrera V, Guijarro C. Preexisting hypertension is associated with a greater number of long-term post-COVID symptoms and poor sleep quality: a case-control study. *J Hum Hypertens.* 2022;36(6):582–584. <https://doi.org/10.1038/s41371-022-00660-6>.
75. Naik S, Haldar SN, Soneja M, Mundadan NG, Garg P, Mittal A et al. Post COVID-19 sequelae: A prospective observational study from Northern India. *Drug Discov Ther.* 2021;15(5):254–260. <https://doi.org/10.5582/ddt.2021.01093>.
76. Guedj E, Campion JY, Dudouet P, Kaphan E, Bregeon F, Tissot-Dupont H et al. ¹⁸F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021;48(9):2823–2833. <https://doi.org/10.1007/s00259-021-05215-4>.
77. Grandner MA. Sleep, Health, and Society. *Sleep Med Clin.* 2017;12(1):1–22. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.10.012>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.Г. Михеева, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова
 Концепция и дизайн исследования – А.Г. Михеева, М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова
 Написание текста – А.Г. Михеева, М.Г. Михеева
 Обзор литературы – А.Г. Михеева, М.Г. Михеева
 Анализ материала – А.Г. Михеева, М.Г. Михеева
 Редактирование – М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова
 Утверждение окончательного варианта статьи – Т.М. Алексеева, Т.Л. Каронова

Contribution of authors:

Concept of the article – Anna G. Mikheeva, Mariya P. Topuzova, Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova
 Study concept and design – Anna G. Mikheeva, Mariya P. Topuzova, Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova
 Text development – Anna G. Mikheeva, Maria G. Mikheeva
 Literature review – Anna G. Mikheeva, Maria G. Mikheeva
 Material analysis – Anna G. Mikheeva, Maria G. Mikheeva
 Editing – Mariya P. Topuzova, Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova
 Approval of the final version of the article – Tatiana M. Alekseeva, Tatiana L. Karonova

Информация об авторах:

Михеева Анна Геннадьевна, врач-невролог, аспирант кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования, лаборант-исследователь, Научно-исследовательская лаборатория новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; amikheevag@mail.ru

Топузова Мария Петровна, к.м.н., доцент кафедры неврологии с клиникой Института медицинского образования, старший научный сотрудник, Научно-исследовательская лаборатория новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Topuzova_MP@almazovcentre.ru

Михеева Мария Геннадьевна, студент, Смоленский государственный медицинский университет; 214019, Россия, Смоленск, ул. Крупской, д. 28; mg.mikheeva@yandex.ru

Алексеева Татьяна Михайловна, д.м.н., заведующая кафедрой неврологии с клиникой Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Alekseeva_TM@almazovcentre.ru

Каронова Татьяна Леонидовна, д.м.н., заведующая научно-исследовательской лабораторией новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома, Центр персонализированной медицины, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории клинической эндокринологии Института эндокринологии, профессор кафедры эндокринологии Института медицинского образования, Национальный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова; 197341, Россия, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2; Karonova_TL@almazovcentre.ru

Information about the authors:

Anna G. Mikheeva, Neurologist, Postgraduate Student of the Department of Neurology with the Clinic of the Institute of Medical Education, Research Assistant, Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Post-Covid Syndrome, Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; amikheevag@mail.ru

Mariya P. Topuzova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Neurology with the Clinic of the Institute of Medical Education, Senior Researcher, Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Post-Covid Syndrome, Center for Personalized Medicine, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Topuzova_MP@almazovcentre.ru

Maria G. Mikheeva, Student, Smolensk State Medical University; 28, Krupskoi St., Smolensk, 214019, Russia; mg.mikheeva@yandex.ru

Tatiana M. Alekseeva, Dr. Sci. (Med.), Head of the Department of Neurology with the Clinic of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Alekseeva_TM@almazovcentre.ru

Tatiana L. Karonova, Dr. Sci. (Med.), Head of the Research Laboratory of New Coronavirus Infection and Post-Covid Syndrome, Center for Personalized Medicine, Chief Researcher of the Research Laboratory of Clinical Endocrinology of the Institute of Endocrinology, Professor of the Department of Endocrinology of the Institute of Medical Education, Almazov National Medical Research Center; 2, Akkuratov St., St Petersburg, 197341, Russia; Karonova_TL@almazovcentre.ru