

COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья

К.Р. Бадалян, Э.Ю. Соловьева✉

ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

В последнее время появилось несколько наблюдений, демонстрирующих наличие остаточных симптомов у пациентов с COVID-19, находящихся в стадии выздоровления после острой фазы заболевания. В патогенезе постковидного синдрома ведущую роль играет энергетический дисбаланс. Выбор препарата метаболической цитопroteкции, обладающего противоастенической активностью, будет определяющим для дальнейшей тактики ведения пациента не только в стационаре, но и в течение всего дальнейшего периода восстановления после перенесенной инфекции.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, цитопroteкция, мельдоний

Для цитирования: Бадалян К.Р., Соловьева Э.Ю. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):993–999. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201347

REVIEW

COVID-19: long-term health impacts

Karine R. Badalyan, Ella Iu. Solovyeva✉

Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Abstract

Several studies have recently been conducted showing persistent COVID-19 symptoms in patients recovering after the acute phase of the disease. Energy imbalance plays a leading role in the pathogenesis of post-COVID syndrome. The choice of a metabolic cytoprotection drug with anti-asthenic activity will be decisive for the further tactics of managing the patient not only in the hospital, but also during the entire further period of recovery after the infection.

Keywords: COVID-19, post-COVID syndrome, cytoprotection, Meldonium

For citation: Badalyan KR, Solovyeva Elu. COVID-19: long-term health impacts. *Consilium Medicum*. 2021;23(12):993–999. DOI: 10.26442/20751753.2021.12.201347

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) началась в Китае в 2019 г. и быстро распространилась по всему миру, оказывая огромное влияние на здравоохранение и экономику, затронув и социальную сторону жизни каждого человека [1]. Неопределенность в отношении пути, продолжительности, масштабов и последствий пандемии может привести к глобальной рецессии, сроки которой в настоящее время определить не представляется возможным. Однако не вызывает сомнений тот факт, что ни одна страна не избежит ее последствий [1].

Течение болезни может проявляться лихорадкой или ознобом, кашлем, одышкой или затрудненным дыханием, повышенной утомляемостью, болями в мышцах или теле, головной болью (ГБ), потерей вкуса или запаха, болью в горле, заложенностью носа, тошнотой или рвотой и диареей [1–3]. Тяжелое течение COVID-19, требующее госпитализации, может включать острый респираторный дистресс-синдром [4], острое сосудистое поражение сердца и/или головного мозга (ГМ), шок и полиорганную недостаточность [5].

В последнее время появилось несколько наблюдений, демонстрирующих наличие остаточных симптомов у значительного числа пациентов с COVID-19, находящихся в стадии выздоровления после острой фазы заболевания [6, 7]. Согласно британскому исследованию симптомов

COVID-19 около 10% пациентов с положительным результатом на наличие вируса продолжают болеть более 3 нед, а меньший процент – в течение месяцев и более [6]. Четкого определения данное состояние не имеет. Иногда говорят о «пост-COVID-синдроме», «длительном COVID-синдроме» или «подостром COVID-19-синдроме» [7].

Национальный институт здравоохранения и клинического совершенствования (National Institute for Health and Care Excellence – NICE) Великобритании определяет пост-COVID-синдром (post-COVID-syndrome – PCS) как «признаки и симптомы, которые продолжаются или развиваются после острого COVID-19». Это включает в себя как продолжающийся симптоматический COVID-19 (от 4 до 12 нед после первоначального заражения), так и синдром, сохраняющийся после COVID-19 – PCS (12 нед и более) [8].

Подробно описаны эпидемиологические и клинические проявления, патогенез и осложнения у пациентов с COVID-19 в острой фазе [9]. Предполагается, что патогенез, лежащий в основе PCS, также связан с цитокиновым механизмом, однако до сих пор остается в значительной степени неясным.

Частота PCS у лиц с положительным результатом на вирус SARS-CoV-2, получавших лечение в амбулаторных условиях или дома, составляет от 10 до 35% [10], тогда как для госпитализированных пациентов частота PCS может

Информация об авторах / Information about the authors

✉ **Соловьева Элла Юрьевна** – д-р мед. наук, проф., зав. каф. неврологии ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», зав. НИЛ биомедицинских исследований в неврологии. E-mail: ellasolovieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1256-2695

Бадалян Карине Рубеновна – канд. мед. наук, зав. учебной частью ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова». E-mail: kalliroya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2820-6399

✉ **Ella Iu. Solovyeva** – D. Sci. (Med.), Prof., Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: ellasolovieva@yandex.ru; ORCID: 0000-0003-1256-2695

Karine R. Badalyan – Cand. Sci. (Med.), Pirogov Russian National Research Medical University. E-mail: kalliroya@mail.ru; ORCID: 0000-0002-2820-6399

составлять почти 80% [11]. Причем симптомы данного синдрома у госпитализированных пациентов сохраняются от 8 нед и более, в то время как у лиц, получавших лечение на амбулаторном этапе, PCS может наблюдаться в течение более 4 нед [11]. Распространенность PCS не ограничивается пациентами с тяжелым течением острого COVID-19: симптомы острого заболевания у пациентов с развившимся впоследствии PCS в основном были легкие, со временем выраженность их уменьшалась [12]. Также были отмечены случаи обонятельной и вкусовой дисфункции у лиц с бессимптомным течением SARS-CoV-2 [13].

Высокая частота пациентов, находящихся на амбулаторном лечении после острого COVID-19, объясняется широким спектром симптомов и состояний [11]. Длительные жалобы могут быть связаны с остаточным воспалением во время фазы выздоровления, повреждением органов, неспецифическими эффектами длительной вентиляции, длительной госпитализацией, социальной изоляцией [14].

Утомляемость является наиболее частой жалобой пациентов с PCS и составляет по разным наблюдениям 17,5–72% случаев, при этом второй наиболее распространенной жалобой является одышка с частотой от 10 до 40%.

Утомляемость определяется как изнурительное, непреходящее характерное чувство физической и психической усталости или истощения при недостатке энергии, мышечной слабости, замедленных реакциях, сонливости и дефиците концентрации внимания [15].

Длительная утомляемость после инфекций может быть следствием биологических, поведенческих факторов и факторов окружающей среды [16]. Основные симптомы, связанные с этим состоянием, коррелируют с мышечной утомляемостью, ломотой и болью. Тем не менее аномалии центральной нервной системы, включая нарушения сна, депрессию, тревогу и эмоциональную лабильность, встречаются также достаточно часто. Подобные механизмы можно предположить и для COVID-19, при котором неврологические, иммунологические и респираторные дисфункции могут в конечном итоге вызвать утомляемость [17]. Литературные данные сходятся на предположении, что утомляемость – это многогранное явление, в которое входят как когнитивные, так и нервно-мышечные аспекты.

Так, в исследовании С. Huang и соавт., которые описали последствия COVID-19 через 6 мес после появления симптомов у пациентов, госпитализированных во время острой фазы заболевания, сообщалось, что у большинства (76%) пациентов в той или иной степени наблюдались различные симптомы, при этом наиболее частыми были повышенная утомляемость и мышечная слабость (63%), проблемы со сном (26%) и тревожность (23%) [18].

J Logue и соавт. [19] изучили последствия SARS-CoV-2 со средним периодом наблюдения 169 дней. В качестве наиболее частых симптомов также отмечались утомляемость (14%), потеря обоняния и вкуса (14%) и «туман в голове» (2%), который определялся как симптомокомплекс, включающий проблемы с концентрацией внимания, невозможность сосредоточиться, спутанность мыслей.

Данные 5-месячного наблюдения отдаленных неврологических проявлений, связанных с COVID-19, проведенного группой исследователей во главе с E. Graham [20], продемонстрировали высокую распространенность повышенной утомляемости (85%) и «тумана в голове» (81%), а также ГБ (68%), онемения и/или покалывания (60%), дисгевзии (59%), anosмии (55%), миалгии (55%) и тревоги (47%).

В большом метаанализе более чем 14 тыс. пациентов продемонстрирована высокая распространенность ГБ – 10,1% (95% доверительный интервал 8,76–11,49) – у пациентов с COVID-19 [3]. ГБ также называлась в качестве раннего симптома COVID-19 и могла возникать как изолированный симптом заболевания [21]. В ряде исследований распространенность ГБ составляла от 2 до 15% [22, 23].

Одной из распространенных жалоб, встречающихся на амбулаторном приеме пациентов с последствиями новой коронавирусной инфекции, является снижение концентрации внимания и нарушения памяти. Так, в когортном наблюдении в течение 1 года за 717 пациентами с перенесенным COVID-19 [24] сообщалось о 36% распространенности когнитивных нарушений той или иной степени выраженности.

По результатам нейропсихологических данных пациентов с когнитивным дефицитом, перенесших COVID-19 [25], выявлено, что по сравнению с острой фазой заболевания поражается исполнительная функция. Показатели MoCA-теста в среднем были близки к нижней границе нормы, но были ниже контрольной группы.

В работе F. Crunfli и соавт. [26] выявлено, что гипометаболизм в лобной области коррелирует с впервые возникшими когнитивными нарушениями у пациентов, перенесших COVID-19. Согласно полученным данным тревога и когнитивные нарушения отмечались у 28–56% выздоравливающих пациентов с COVID-19 с легкими респираторными симптомами и связаны с изменением толщины коры ГМ. Используя независимую когорту, авторы обнаружили гистопатологические признаки повреждения мозга у 25% людей, умерших от COVID-19. Во всех исследованных пораженных тканях ГМ обнаружены очаги инфекции и репликации SARS-CoV-2, особенно подвержены данному процессу астроциты. В астроцитах, инфицированных SARS-CoV-2, выявлены изменения в энергетическом метаболизме и ключевых белках и метаболитах, используемых для подпитки нейронов, а также в биогенезе нейротрансмиттеров. Более того, вирус способствует развитию механизма, который снижает жизнеспособность нейронов. Эти данные подтверждают схожие модели, в которых SARS-CoV-2 достигает мозга, заражает астроциты и, как следствие, приводит к гибели или дисфункции нейронов [27]. Эти дерегулируемые процессы также могут способствовать структурным и функциональным изменениям, наблюдаемым в мозге пациентов с COVID-19.

Пациенты с PCS демонстрировали гипометаболизм в различных областях мозга: лобно-височной, подкорковых областях, мозжечке [28, 29]. Так, в работе K. Duan и соавт. [28] благодаря возможностям нейровизуализации провели одномоментный воксельный морфометрический анализ для выявления изменений толщины коры ГМ 120 неврологических пациентов, перенесших COVID-19. У этих пациентов по сравнению с группой контроля (соответствующей основной по полу, возрасту и коморбидной патологии) был выявлен более низкий объем серого вещества в верхней/медиальной/средней лобной извилине, что коррелировало с более высоким уровнем инвалидности (модифицированная шкала Рэнкина) как при выписке, так и при последующем наблюдении через 6 мес. У пациентов с аффективными нарушениями обнаружено снижение толщины серого вещества в верхней/средней лобной извилине по сравнению с пациентами группы контроля. При этом значимых изменений в других областях ГМ не получено, тогда как 18F-FDG-PET-анализ продемонстрировал широко распространенный гипометаболизм в церебральных областях, включая лобную кору, островные и подкорковые области, наблюдаемые и через полгода после постановки диагноза COVID-19 [29].

Системное воспаление, а также нейровоспалительные изменения связаны с массивным увеличением провоспалительных молекул мозга, нейроглиальной реактивностью, измененным нейрохимическим ландшафтом и патологическим ремоделированием нейронных сетей. Эти органические изменения, возникающие в сочетании со стрессовым влиянием окружающей среды в условиях пандемии, способствуют психоневрологическим патологиям, включая большое депрессивное и биполярное расстройство, раз-

личные психозы, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматический стресс. Нейропсихиатрические последствия COVID-19 представляют собой серьезную клиническую проблему, которую необходимо учитывать при разработке будущих комплексных методов лечения.

Клинические признаки стрессовых расстройств включают различные проявления, такие как развитие навязчивых идей и компульсий, снижение социальной активности, трудности с концентрацией внимания, агрессию, раздражительность, употребление психоактивных веществ и когнитивный дефицит [30]. Посттравматическое стрессовое расстройство, которое относится к категории психических состояний, вызванных травмой или другими стрессовыми факторами, может возникнуть после выздоровления от опасного для жизни заболевания, включая COVID-19; как показали недавние исследования, показатель распространенности может достигать 20% [31].

В работе М. Taquet и соавт. [32] оценили диагностическую частоту неврологических и психиатрических исходов в первичной когорте в течение 6 мес после постановки диагноза COVID-19. Авторы изучали вероятность основных неврологических и психиатрических исходов у пациентов с диагнозом COVID-19 по сравнению с подобранными когортами, у которых диагностированы другие инфекции дыхательных путей и грипп. Большинство диагностических категорий чаще встречалось у пациентов с COVID-19.

Таким образом, как и в случае с неврологическими исходами, психиатрические последствия COVID-19 кажутся широко распространенными и сохраняются до 6 мес, а вероятно и дольше. По сравнению с неврологическими расстройствами общие психические расстройства (расстройства настроения и тревожные расстройства) показали более слабую связь с маркерами тяжести COVID-19 с точки зрения заболеваемости или относительного риска. Это может указывать на то, что их возникновение является не прямым проявлением болезни, а его последствиями [33, 34].

Примерно 1/3 пациентов сообщают о сенсорных изменениях. Наиболее частыми симптомами PCS были потеря обоняния или изменение вкуса и запаха. Эти симптомы очень характерны для вируса SARS-CoV-2, и с момента I фазы пандемии они считались симптомами, тесно связанными с этим заболеванием. В некоторых исследованиях сообщалось, что распространенность обонятельных и вкусовых изменений во время острой фазы составляла 85,6 и 88,0% соответственно [35].

Восстановление обонятельной и вкусовой дисфункции может длиться более 1 мес после начала потери запаха и вкуса [13, 36] и может затронуть до 11 и 9% пациентов через 6 мес после выписки из больницы соответственно [22]. Ни пол, ни возраст не отмечались в качестве предикторов исхода дизосмии [13]. Механизм, благодаря которому SARS-CoV-2 вызывает обонятельную дисфункцию, может быть связан с частичной потерей нейронов обонятельных рецепторов в обонятельном эпителии и клетках, которые экспрессируют 2 известных белка, используемых SARS-CoV-2 для заражения клеток человека (ACE2 и TPRSS2) на периферическом уровне.

Среди проявлений PCS встречаются и достаточно редкие неврологические осложнения, такие как цереброваскулярные расстройства (например, ишемический инсульт, церебральный васкулит и кровоизлияние), энцефалит, эпилепсия. Сообщалось также о случаях синдрома опсоклонуса-миоклонуса, постинфекционного неврологического осложнения COVID-19, которое может быть связано с иммуноопосредованным механизмом [22]. Осведомленность о возможности такого расстройства и знакомство с его клинической картиной может помочь в более точном диагнозе и правильном выборе соответствующей иммунотерапии [37].

Однако тяжелые неврологические состояния встречаются редко и обычно косвенно связаны с механизмами

системного воспаления и постинфекционного аутоиммунного ответа [38].

М. Fotuhi и соавт. [39] описали нейробиологию SARS-CoV-2, предположив, что повреждение периферической нервной системы имеет многофакторную причину, происходящую как от вирусспецифического нейротропизма, так и от цитокинового шторма после связывания SARS-CoV-2 с рецептором ACE2. В литературе также сообщается о случаях заболевания Гийена-Барре, связанного с COVID-19 [40]. Обзор L. Trujillo Gittermann и соавт. [41] демонстрирует сильную связь между двумя патологиями, но не подтверждает причинно-следственную связь.

Об остром поперечном миелите также сообщалось как об осложнении после COVID-19. Заболевание характеризуется острым воспалительным процессом спинного мозга, который можно разделить на этиологически различные группы. Миелит с подозрением на аутоиммунную основу – наиболее частая форма. Миелит обычно возникает как пост- или параинфекционное состояние в результате иммунологического процесса, нацеленного на периферическую нервную систему, и последующий вирусный воспалительный процесс может привести к гибели нейронов или поражению спинного тракта [38].

Разнообразие симптомов, затрагивающих разные органы, сложность проявления и клинического течения, а также непредсказуемость развития диктуют необходимость более пристального изучения PCS. Особое внимание следует уделять лицам, перенесшим инфекцию COVID-19 в возрасте от 47 до 58 лет [24]. Последующее наблюдение за пациентами с COVID-19 должно осуществляться с использованием мультидисциплинарного подхода, потому что у большинства пациентов, по-видимому, присутствует как минимум 1 симптом, который варьирует от респираторного поражения до неврологических осложнений.

И если временные протоколы ведения пациентов с COVID-19 в острой фазе выходят по мере поступления новых данных о вирусе SARS-CoV-2 и включают в себя основные принципы, основанные на опыте лечения и реабилитации пациентов в острой фазе заболевания, то доказанных методов лечения PCS на сегодняшний день не существует. Мы только в самом начале пути понимания структуры данного заболевания, поэтому на сегодняшний день основные подходы к лечению являются симптоматическими и основываются на имеющихся доказательствах и рекомендациях по лечению синдромов, составляющих клиническую картину PCS.

Следует подчеркнуть, что в зоне особого риска развития тяжелых осложнений коронавирусной инфекции находятся лица пожилого возраста и пациенты с хроническими сердечно-сосудистыми (ССЗ) и цереброваскулярными заболеваниями. Важно учесть, что ведение таких больных в условиях перенесенной инфекции COVID-19 требует строгого соблюдения режима применения всех препаратов, стабилизирующих течение кардио- и цереброваскулярной патологии. Исходя из того, что коморбидный пациент подвержен высокому риску полипрагмазии со стороны лечащего врача, а также того факта, что основная нагрузка на ведение больных с хронической сосудистой патологией, перенесших COVID-19, ложится на амбулаторное звено здравоохранения, необходима выработка оптимальных терапевтических стратегий для лечения данной категории больных.

На практике подход к ведению «сосудистого» больного в постковидный период подразумевает применение нейрометаболических препаратов, способных ограничить проявления постковидных астенических, когнитивных и других нарушений. Понятие «метаболическая терапия» объединяет препараты с различным механизмом действия, применение которых обеспечивает энергетический метаболизм клетки путем фармакологического управления в ней

процессами образования аденозинтрифосфата. Учитывая высокую опасность накопления недоокисленных жирных кислот (ЖК) в условиях клеточной гипоксии, при лечении сосудистых заболеваний широко используются препараты, которые в условиях недостаточного кровоснабжения были бы способны переключить производство энергии с β -окисления жиров на гликолиз, при котором значительно уменьшается потребление кислорода.

В результате поиска таких препаратов был создан новый класс лекарственных средств – парциальные ингибиторы окисления ЖК. По признанию Управления по контролю пищевых продуктов и лекарств в США, это единственный новый класс антиангинальных лекарственных средств, созданных за последние 30 лет, его наиболее известные представители – ранолазин, триметазидин, мельдоний. Эти препараты либо тормозят скорость окисления ЖК внутри митохондрий (триметазидин), либо, уменьшая количество карнитина, ограничивают транспорт ЖК через мембраны (международное непатентованное наименование – мельдоний – Милдронат®). Важным при этом является тот факт, что мельдония дигидрат оказывает селективное действие именно на ишемизированную зону тканей сердца и мозга, практически не влияя на незатронутые ишемией участки, что дает возможность избежать эффекта обкрадывания [42]. Длительное время Милдронат® используется для лечения ишемии миокарда и ГМ. Клинические кардиопротективные эффекты достаточно хорошо изучены при ишемической болезни сердца и хронической сердечной недостаточности (ХСН). Доказана и востребована в клинической практике его антиангинальная активность. Широко применяется мельдоний и в неврологической практике. Выраженное нейропротекторное действие мельдония продемонстрировано при его использовании в комплексном лечении острого периода ишемического инсульта и при хронической дисциркуляторной энцефалопатии, когда препарат улучшал нейродинамические и регуляторные функции мозга. У пациентов с хроническими формами нарушения мозгового кровообращения, обусловленными артериальной гипертонией и атеросклерозом, лечение Милдронатом способствовало уменьшению выраженности вестибуломозжечкового синдрома, астенического синдрома, нормализации эмоционального состояния, повышению уровня психического и физического здоровья, улучшению когнитивных функций: увеличению темпа психической деятельности, повышению показателей кратковременной и оперативной памяти [43, 44].

Наибольшее количество исследований и публикаций посвящено эффектам и результатам лечения Милдронатом ишемических поражений мозга, связанным с комплексным действием Милдроната на ряд патогенетических факторов, определяющих гибель клеток мозга при ишемии. Выделяют 2 основных пути влияния Милдроната на нервную систему, которые реализуются несколькими параллельными механизмами:

- 1) улучшение мозгового кровообращения и устранение влияния факторов риска;
- 2) защита нейронов и стимуляция нейромодулирования.

В недавно завершившемся исследовании по оценке применения препарата Милдронат® как корректора метаболизма у пациентов с коронавирусной пневмонией и ХСН показано его комплексное влияние не только на улучшение параметров метаболизма, системы гемостаза, клинических проявлений ХСН, но и уменьшение выраженности симптомов, связанных в первую очередь с тяжелой постинфекционной астенией [45]. В это открытое краткосрочное исследование отобраны 77 человек с пневмонией, вызванной коронавирусной инфекцией, и патологией сердца; из них 59 человек получали в качестве метаболической поддержки Милдронат®, у 18 аналогичных коморбидных пациентов применялась только стандартная терапия. Помимо стан-

дартных исследований пациентам выполнялась оценка уровней С-реактивного белка (СРБ), D-димера, креатинина, лактатдегидрогеназы на 1-й день госпитализации и при выписке. Оценивались сроки госпитализации, динамика симптомов ССЗ по шкале оценки клинического состояния больного с ХСН (ШОКС), выраженность астении по шкале MFI-20, качество жизни по шкале EQ-5D.

По результатам исследования статистически достоверно выявлены: сокращение сроков госпитализации в группе препарата Милдронат® по сравнению с контрольной группой, снижение уровня СРБ и D-димера к моменту выписки. Результаты оценки по шкалам ШОКС, MFI-20, EQ-5D не показали статистически достоверных различий между пациентами в группах во время госпитализации, однако через 3 мес в группе препарата Милдронат® отмечалось значительное улучшение качества жизни ($p \leq 0,01$), снижение клинических проявлений ХСН по шкале ШОКС ($p \leq 0,01$), а также проявлений астении ($p \leq 0,01$).

По мнению авторов исследования, применение препарата Милдронат® у пациентов с хроническими ССЗ и присоединившейся коронавирусной инфекцией можно считать оптимальной терапевтической стратегией, влияющей не только на улучшение показателей сердечно-сосудистой системы, но и параметры самочувствия в сочетании с профилактикой постинфекционных осложнений.

Поскольку наиболее частыми осложнениями любой инфекции становятся обострения и декомпенсация имеющихся хронических ССЗ и цереброваскулярных заболеваний, развитие пневмонии, полиорганной недостаточности, а уже после выздоровления – появление тяжелой постинфекционной астении, можно считать, что момент выбора препарата метаболической цитопротекции, обладающего противоастенической активностью, будет определяющим для дальнейшей тактики ведения пациента не только в стационаре, но и в течение всего дальнейшего периода восстановления после перенесенной инфекции [46].

Учитывая, что в патогенезе постковидных астенических и когнитивных расстройств ведущую роль играет энергетический дисбаланс, который развивается вследствие патологического процесса, связанного с ишемией, гипоксией или инфекционной интоксикацией, логично предположить, что именно метаболическая терапия должна быть эффективной для компенсации большинства возникших нарушений.

В качестве клинического примера приводим следующий случай. Пациентка С., 48 лет, обратилась к участковому врачу по месту жительства с жалобами на повышенную утомляемость, головокружение, периодические ГБ, боли в мышцах. Выраженное изменение обоняния по типу паросмии. Нарушение сна, психоэмоциональная лабильность, снижение работоспособности в виде невозможности сконцентрировать внимание, быстро выполнять привычный объем работы. Из анамнеза известно, что 3,5 мес назад пациентка выписана из инфекционной больницы, где находилась в течение 7 дней с диагнозом: Основной: U07.1 COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов). Новая коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (полимеразная цепная реакция 0026451348 от 06.04.2021). Осложнение основного диагноза: J12.8 Другая вирусная пневмония. Внебольничная двусторонняя вирусная пневмония, КТ-2, ДН 1 ст.

Выписана из стационара в удовлетворительном состоянии с рекомендациями: наблюдение терапевтом по месту жительства. Обильное теплое питье. Избегать контактов с респираторной инфекцией. Отвод от вакцинации на 1 мес. Цефуроксим (Зиннат) 250 мг 2 раза в день внутрь – 5 дней. Дипиридамол (Курантил) 25 мг 1 таблетка 3 раза в день – 4 нед. Ривароксабан (Ксарелто) 10 мг 1 раз в день или апиксабан (Эликвис) 2,5 мг 2 раза в день внутрь – 30

дней под контролем коагулограммы. Ингаляции с будесонидом (Пульмикорт) 1000 мкг через компрессорный небулайзер 2 раза в день – 5 дней. Миртол (Респеро Миртол форте) 1 таблетка 3 раза в день внутрь – 7 дней. Омепразол 20 мг 2 раза в день внутрь – 14 дней. Бисопролол (Конкор) 2,5 мг 1 раз в день утром внутрь – длительно, под контролем частоты сердечных сокращений (ЧСС). Контроль электрокардиограммы 1 раз в год. Контроль компьютерной томографией легких в динамике через 4 нед. Контроль лабораторных показателей (клинический анализ крови, клинический анализ мочи, СРБ, аланинаминотрансфераза, аспаратаминотрансфераза, γ -глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза, лактатдегидрогеназа, креатинфосфокиназа, глюкоза, коагулограмма) через 1 нед. Анализ крови на антитела к COVID-19 по месту жительства через 3–4 нед. Через 2 нед после выписки – витамин D₃ масляный раствор (колекальциферол) – 2000 МЕ ежедневно утром – до апреля. Санаторно-курортное лечение в учреждениях с профилем для заболеваний бронхолегочной системы.

Осмотр терапевта в поликлинике: рост/длина тела: 164 см, масса тела: 70 кг. Температура: 35,6°C. Индекс массы тела: 26 кг/м². Площадь поверхности тела 1,79 м². Общее состояние: средней тяжести. Сознание: ясное. Конституция: нормостеническая. Цвет кожных покровов: бледно-розовый. Тургор: сохранен. Цианоз: отсутствует. Наличие отеков: отсутствуют. Размеры лимфатических узлов: не увеличены. Слизистая полости рта и ротоглотки: чистая. Мышечный тонус: в норме, движения суставов: в полном объеме. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Частота дыхательных движений: 21 в 1 мин. SpO₂: 97%. Одышки нет (по шкале выраженности mMRC).

Артериальное давление 125/80 мм рт. ст. в положении лежа, 95/60 мм рт. ст. в положении сидя. ЧСС 108 уд/мин. Наполнение пульса: умеренного наполнения. По внутренним органам – без особенностей. Лабораторные анализы (клинический анализ крови и мочи, биохимический анализ крови), результаты рентгенографии органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза – без особенностей. Электрокардиограмма: интервал PQ 0,14 с, длительность QRS 0,08 с, интервал QTc 0,41 с. Заключение: ритм синусовый, ЧСС 100 уд/мин. Нормальное положение электрической оси сердца. Синусовая тахикардия.

Пациентке назначено: продолжить бисопролол (Конкор) 2,5 мг 1 раз в день утром внутрь – длительно, под контролем ЧСС; витамин D₃ (колекальциферол) – 2000 МЕ ежедневно 3 мес; рекомендована консультация невролога.

Осмотр невролога: общемозговых и менингеальных симптомов нет. Черепно-мозговые нервы интакты. Тонус и сила мышц конечностей не изменены, сухожильные рефлексы Д=С, патологических рефлексов нет. Нарушений поверхности, глубокой и сложных видов чувствительности не отмечается. Пальпация мышц безболезненная, явления красного дермографизма. Координаторные пробы выполняет четко. Легкая неустойчивость в пробе Ромберга. Нарушений мочеиспускания нет. Речь не нарушена. Признаки клинически выраженной тревоги (12 баллов по шкале HADS). Диссомния. Признаки вегетативной дисфункции. Астенический синдром по результатам субъективной шкалы астении MFI-20: 16 баллов по шкале «Общая астения», 13 баллов по шкале «Пониженная активность», 14 баллов по шкале «Физическая астения», 15 баллов по шкале «Психическая астения». Нарушение когнитивной функции по результатам MoCA-теста (25 баллов).

Заключение невролога: U09.9. PCS. Астенический синдром. Диссомния. Психовегетативный синдром. Умеренное когнитивное расстройство.

Рекомендации: добавить в лечение Милдронат (мельдоний) по 500 мг внутривенно капельно в условиях дневного стационара поликлиники №14, с последующим переходом

МИЛДРОНАТ®

Мельдоний

Для сердца, мозга и сосудов!



Улучшает показатели церебральной гемодинамики^{1,2}



Снижает частоту приступов стенокардии³



Повышает физическую и умственную работоспособность⁴



Информация для специалистов здравоохранения

Регистрационное удостоверение: ЛС-001115 от 12.05.2011; П N016028/02 от 23.10.2014

Торговое наименование: МИЛДРОНАТ® МНН: мельдоний. Лекарственная форма/состав:

капсулы, 1 капсула содержит активное вещество: мельдония дигидрат – 250/500 мг; раствор для внутримышечного, внутривенного и парабубарного введения, 100 мг/мл; Показания

к применению: в комплексной терапии ишемической болезни сердца (стенокардия, инфаркт миокарда), хронической сердечной недостаточности и дистормональной кардиомиопатии, а также в комплексной терапии острых и хронических нарушений кровоснабжения мозга (после инсульта, цереброваскулярная недостаточность). Сниженная работоспособность; умственные и физические перегрузки (в том числе у спортсменов). Синдром абстиненции при хроническом алкоголизме (в комбинации со специфической терапией). Дополнительно (для раствора): Гемофтальм и кровоизлияния в сетчатку различной этиологии, тромбоз центральной вены сетчатки и ее ветвей, ретинопатии различной этиологии (диабетическая, гипертоническая). Противопоказания: Повышенная чувствительность к действующему веществу и другим компонентам препарата, повышение внутричерепного давления (при нарушении венозного оттока, внутричерепных опухолях), возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены), беременность, период кормления грудью.

Литература: 1. «Милдронат® в неврологии», обзор исследований, И.П. Логина, И.Я. Калвиныш, Рига 2012г. 2. «Постинсультные двигательные и когнитивные нарушения: некоторые патогенетические и терапевтические аспекты», И.В. Дамулин, Е.В. Кононенко, Л.М. Антоенко, Н.Н. Коберская, Медицинские новости.-2008.-№1.-С.26–30. 3. «Милдронат® в кардиологии», обзор исследований, В.Я. Дзерве, И.Я. Калвиныш, Рига 2013г. 4. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата МИЛДРОНАТ®

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата Милдронат®

©Grindex, 2020

Реклама



Добро
пожаловать на
mildronat.ru

Grindex

Здоровье. Традиции. Качество.

на пероральную форму по 500 мг 2 раза в день в течение 8–10 нед, тофизолам (Грандаксин) по 50 мг 3 раза в сутки 1 мес, доксиламин (Донормил) по 7,5 мг внутрь перед сном в течение 1 мес. Обонятельный тренинг с 4 видами эфирных масел 5–7 раз в день.

При повторной консультации невролога через 1 мес пациентка отметила существенное улучшение состояния: наладился сон, уменьшились проявления тревоги (8 баллов по шкале HADS), беспокойства, чувства разбитости, усталости, практически перестали беспокоить ГБ, исчезли мышечные боли (MFI-20: 10 баллов по шкале «Общая астения»), 9 баллов по шкале «Пониженная активность», 9 баллов по шкале «Физическая астения», 11 баллов по шкале «Психическая астения»), пациентка даже возобновила занятия в спортивном зале. При этом сохранялись жалобы на некоторые проблемы памяти, концентрации внимания (26 баллов по MoCA-тесту), нарушения обоняния по типу паросмии.

Рекомендовано продолжить лечение Милдронатом по 500 мг внутрь 2 раза в день, завершить лечение Грандаксином, добавить в терапию мелатонин 3 мг за 30 мин до сна, холина альфосцерат внутрь по 400 мг 3 раза в день (последний прием – до 16:00) в течение 8 нед, консультация оториноларинголога (для рекомендации интраназального использования раствора дексаметазона).

Контрольный осмотр пациентки через 2 мес выявил выраженный регресс астенических, когнитивных, диссомнических, психовегетативных (ортостатических, тревожных) проявлений. Больная отметила существенное улучшение мыслительных процессов (28 баллов по MoCA-тесту): стала более собранной, активной, быстрее запоминать полученную информацию, сосредотачиваться на поставленной задаче, легко переключаться на другие виды интеллектуальной деятельности, легко засыпает, ночные пробуждения беспокоят редко, активно посещает фитнес-тренировки. Нарушения обоняния совсем не исчезли, но трансформировались из паросмии в гипоосмию после назначения курса дексаметазона в спрее (интраназально).

В заключение хочется отметить, что нам еще многое неизвестно о том, как COVID-19 повлияет на людей с течением времени и почему некоторые симптомы в конечном итоге улучшаются у одних людей и могут длиться дольше у других. Но исследования продолжаются. Более того, многие крупные медицинские центры открывают специализированные учреждения для оказания помощи людям со стойкими симптомами или связанными с ними заболеваниями после выздоровления от COVID-19. Важно помнить, что большинство людей, заболевших COVID-19, быстро выздоравливают. Но потенциально долгосрочные проблемы, связанные с COVID-19, делают еще более важным сокращение распространения вируса, чему может способствовать соблюдение мер предосторожности, которые включают вакцинацию/ревакцинацию, ношение масок, социальное дистанцирование, избегание скопления людей и поддержание чистоты рук.

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

Disclosure. The authors declare that they have no competing interests.

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработка концепции статьи, получение и анализ фактических данных, написание и редактирование текста статьи, проверка и утверждение текста статьи.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE

criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Литература/References

- Hu B, Guo H, Zhou P, Shi ZL. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19. *Nat Rev Microbiol.* 2021;19(3):141-54. DOI:10.1038/s41579-020-00459-7
- Ellul MA, Benjamin L, Singh B, et al. Neurological associations of COVID-19. *Lancet Neurol.* 2020;19:767-83. DOI:10.1016/S1474-4422(20)30221-0
- Fernandez-de-las-Penas C, Gomez-Mayordomo V, Cuadrado ML, et al. The presence of headache at onset in ARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia.* 2021;41(13):1332-41.
- Machado C, Gutierrez JV. Brainstem Dysfunction in SARS-COV2 Infection Can Be a Potential Cause of Respiratory Distress. *Preprints.* 2020:2020040330. DOI:10.20944/preprints202004.0330.v1
- Haidar MA, Shakkour Z, Reslan MA, et al. SARS-CoV-2 involvement in central nervous system tissue damage. *Neural Regen Res.* 2022;17(6):1228-1239.
- COVID Symptom Study. How long does COVID-19 last? Kings College, London, 2020. Available at: https://covid19.joinzoe.com/post/covid-long-term?fbclid=IwAR1Rxlcmmdl-EFjh_al-. Accessed: 15.03.2021.
- Greenhalgh T, Knight M, A'Court C, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ.* 2020;370:m3026.
- COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021.
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020;324:782-93.
- Tenforde M, Kim S, Lindsell C, et al. Symptom duration and risk factors for delayed return to usual health among outpatients with COVID-19 in a multistate health care systems network – United States. *MMWR.* 2020;69:993-8.
- Covid-19-long-term-health-effects. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/covid-19-long-term-health-effects/covid-19-long-term-health-effects>. Accessed: 15.03.2021.
- Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, et al. COVID19-ALC research Post-acute COVID-19 Syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82(3):378-83. DOI:10.1016/j.jinf.2021.01.004
- Le Bon SD, Pisarski N, Verbeke J, et al. Psychophysical evaluation of chemosensory functions 5 weeks after olfactory loss due to COVID-19: a prospective cohort study on 72 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;278:101-8.
- Garg P, Arora U, Kumar A, et al. The "post-COVID" syndrome: How deep is the damage? *J Med Virol.* 2021;93:673-4.
- Marcora SM, Staiano W, Manning V. Mental fatigue impairs physical performance in humans. *J Appl Physiol* (1985). 2009;106(3):857-64. DOI:10.1152/jappphysiol.91324.2008
- Katz BZ, Collin SM, Murphy G, et al. The international collaborative on fatigue following infection (COFFI). *Fatigue.* 2018;6(2):106-21.
- Oliviero A, de Castro F, Coperchini F, et al. COVID-19 pulmonary and olfactory dysfunctions: is the chemokine CXCL10 the common denominator? *Neuroscientist.* 2020;27(3):214-21. DOI:10.1177/1073858420939033
- Huang C, Huang L, Wang Y, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021. DOI:10.1016/S0140-6736(20)32656-8
- Logue JK, Franko NM, McCulloch DJ, et al. Sequelae in adults at 6 months after COVID-19 infection. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e210830.
- Graham EL, Clark JR, Orban ZS, et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers". *Ann Clin Transl Neurol.* 2021;8:1073-85.
- Islam MA, Alam SS, Kundu S, et al. Prevalence of headache in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A systematic review and meta-analysis of 14,275 patients. *Front Neurol.* 2020;11:562634.
- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA.* 2020;324:603-5.
- Arnold DT, Hamilton FW, Milne A, et al. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort. *Thorax.* 2020;76:399-401.
- Lombardo MDM, Foppiani A, Peretti GM, et al. Long-Term Coronavirus Disease 2019 Complications in Inpatients and Outpatients: A One-Year Follow-up Cohort Study. *Open Forum Infect Dis.* 2021;8(8):ofab384. DOI:10.1093/ofid/ofab384

25. Ortelli P, Ferrazzoli D, Sebastianelli L, et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021;420:117271. DOI:10.1016/j.jns.2020.117271
26. Crunfli F, Carregari VC, Veras FP, et al. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability. *medRxiv preprint.* 2021. DOI:10.1101/2020.10.09.20207464
27. Meinhardt J, Radke J, Dittmayer C, et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19. *Nat Neurosci.* 2021;24(2):168-75. DOI:10.1038/s41593-020-00758-5
28. Duan K, Premi E, Pilotto A, et al. Alterations of frontal-temporal gray matter volume associate with clinical measures of older adults with COVID-19. *Calhoun. Neurobiol Stress.* 2021;14:100326. DOI:10.1016/j.jynstr.2021.100326
29. Karimi-Galougahi M, Yousefi-Koma A, Bakhshayeshkaram M, et al. 18FDG PET/CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19. *Acad Radiol.* 2020;27(7):1042-3. DOI:10.1016/j.acra.2020.04.030
30. Bellan M, Soddu D, Balbo PE, et al. Respiratory and Psychophysical Sequelae Among Patients With COVID-19 Four Months After Hospital Discharge. *JAMA Netw Open.* 2021;4(1):e2036142. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2020.36142
31. Chang D, Park D. Park Incidence of Post-Traumatic Stress Disorder After Coronavirus Disease. *Healthcare (Basel).* 2020;8(4):373. DOI:10.3390/health care8040373
32. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:416-27.
33. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry.* 2021;8:130-40.
34. Watson CJ, Thomas RH, Solomon T, et al. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern? *Neurosci Lett.* 2021;741:135491.
35. Lechien JR, Chiesa-Estomba CM, De Siati DR, et al. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2020;277:2251-61.
36. Addison AB, Wong B, Ahmed T, et al. Clinical Olfactory Working Group Consensus Statement on the Treatment of Post Infectious Olfactory Dysfunction. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(5):1704-19. DOI:10.1016/j.jaci.2020.12.641
37. Emamikhah M, Babadi M, Mehrabani M, et al. Opsoclonus-myoclonus syndrome, a post-infectious neurologic complication of COVID-19: case series and review of literature. *J Neurovirol.* 2021;27(1):26-34. DOI:10.1007/s13365-020-00941-1
38. Scoppettuolo P, Borrelli S, Naeije G. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review. *Brain Behav Immun Health.* 2020;5:100094. DOI:10.1016/j.bbih.2020.100094
39. Fotuhi M, Mian A, Meysami S, Raji CA. Neurobiology of COVID-19. *J Alzheimers Dis.* 2020;76:3-19.
40. Kakumoto T, Kobayashi S, Yuuki H, et al. Cranial Nerve Involvement and Dysautonomia in Post-COVID-19 Guillain-Barré Syndrome. *Intern Med.* 2021;60:3477-80. DOI:10.2169/internalmedicine.7355-21
41. Trujillo Gittermann LM, Valenzuela Feris SN, von Oetinger Giacomani A. Relation between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome in adults. Systematic review. *Neurologia (Engl Ed).* 2020;35(9):646-54. DOI:10.1016/j.nrl.2020.07.004
42. Гимоян Л.Г., Силванян Г.Г. Применение милдроната в лечении когнитивных нарушений при сосудистой деменции. *PMЖ.* 2017;21:1518-24 [Gimoian LG, Silvanian GG. Primenenie mildronata v lechenii kognitivnykh narushenii pri sosudistoi dementsii. *RMZh.* 2017;21:1518-24 (in Russian)].
43. Недогода С.В. Мельдоний как надозологический препарат. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):57-61 [Nedogoda SV. Meldonium as a supranormal drug. *Consilium Medicum.* 2020;22(5):57-61 (in Russian)]. DOI:10.26442/20751753.2020.5.200208
44. Танашян М.М., Максимова М.Ю., Шабалина А.А., и др. Хронические формы нарушений мозгового кровообращения и нейропротекция: клиническая эффективность применения мелдрония (Милдронат). *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* 2020;120(10):14-21 [Tanashian MM, Maksimova M, Shabalina AA, et al. Khronicheskie formy narushenii mozgovogo krovoobrashcheniia i neiroproteksiia: klinicheskaia effektivnost' primeneniia mel'droniia (Mildronat). *Zhurnal neurologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova.* 2020;120(10):14-21 (in Russian)].
45. Верткин А.Л., Шишкова В.Н., Сычева А.С., и др. Возможности метаболической поддержки при коронавирусной инфекции. *Терапия.* 2020;7(41):68-76 [Vertkin AL, Shishkova VN, Sycheva AS, et al. Vozmozhnosti metabolicheskoi podderzhki pri koronavirusnoi infektsii. *Terapiia.* 2020;7(41):68-76 (in Russian)]. DOI:10.18565/therapy.2020.7.146-155
46. Sellers SA, Hagan RS, Hayden FG, Fischer WA. The hidden burden of influenza: a review of the extrapulmonary complications of influenza infection. *Influenza Other Respir Viruses.* 2017;11(5):372-93. DOI:10.1111/irv.12470

Статья поступила в редакцию / The article received:

Статья принята к печати / The article approved for publication: 24.12.2021



OMNIDOCTOR.RU