

Динамика вегетативных, инсомнических и нейропсихологических проявлений в процессе терапии постковидного синдрома

Е.А. Александрова^{1✉}, dalex1970@mail.ru, Е.В. Паршина², И.В. Бородачева², В.С. Юлин², А.Г. Суслов², К.М. Беляков¹, С.В. Фомин²

¹ Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1

² Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190

Резюме

Введение. Астения, вегетативные проявления, нарушения сна и психоэмоционального фона – спутники перенесенной коронавирусной инфекции, вопрос медикаментозной коррекции которых в настоящее время особенно актуален. Указанные симптомы в течение длительного времени нарушают привычный образ жизни пациентов, а в особых случаях приводят к нетрудоспособности.

Цель исследования. Изучить психические, соматоформные и когнитивные аспекты тревожных расстройств после коронавирусной инфекции в процессе лечения тофизопамом (Грандаксин®) по 150 мг/сут.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие пациенты, перенесшие новую коронавирусную инфекцию, у которых после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие тревожного расстройства. Для оценки уровня тревоги использовалась шкала Гамильтона (HAM-A). Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

Результаты и обсуждение. До начала терапии у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составлял $31,4 \pm 2,92$ балла. По окончании терапии Грандаксином® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: в среднем $12,08 \pm 2,27$ балла по HAM-A ($p < 0,001$). Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств было отмечено к концу 6-й нед. терапии Грандаксином®. Так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза: с $2,46 \pm 0,54$ до $1,05 \pm 0,28$ балла ($p < 0,001$). Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии Грандаксином® уменьшилась с $2,56 \pm 0,54$ до $0,96 \pm 0,45$ балла ($p < 0,001$).

Заключение. Нарушения психоэмоционального фона (чаще в виде повышения тревожности), расстройства сна, вегетативные нарушения, астенический синдром значительно влияют на качество жизни пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию. Вовлечение структур вегетативной нервной системы и центральных структур, регулирующих ГАМК-ергическую трансмиссию, приводит к значимым вегетативным сбоям, что требует патогенетически обоснованной лекарственной коррекции данных нарушений.

Ключевые слова: астения, тревога, вегетативные нарушения, расстройства сна, COVID-19, тофизопам

Для цитирования: Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Юлин В.С., Суслов А.Г., Беляков К.М., Фомин С.В. Динамика вегетативных, инсомнических и нейропсихологических проявлений в процессе терапии постковидного синдрома. *Медицинский совет.* 2022;16(2):76–84. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-76-84>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Dynamics of vegetative, insomnia and neuropsychological manifestations during the treatment of post-COVID syndrome

Ekaterina A. Alexandrova^{1✉}, dalex1970@mail.ru, Elena V. Parshina², Irina V. Borodacheva², Vadim S. Yulin², Alexander G. Suslov², Kirill M. Belyakov¹, Sergey V. Fomin²

¹ Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia

² N.A. Semashko Nizhny Novgorod Regional Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia

Abstract

Introduction. Asthenia, vegetative manifestations, sleep disturbances and psycho-emotional background are companions of the coronavirus infection, the issue of drug correction of which is especially relevant. These symptoms disrupt the habitual way of life of patients for a long time, and in special cases lead to disability.

Aim. To study the mental, somatoform and cognitive aspects of anxiety disorders after coronavirus infection during treatment with tofisopam (Grandaxin®) 150 mg/day.

Materials and methods. The study included patients who had experienced a new coronavirus infection, who, after the end of treat-

ment for the underlying disease, had complaints suggesting the presence of an anxiety disorder. The Hamilton scale was used to assess the level of anxiety. Examination of patients was carried out before the start of treatment, after 2, 4 and 6 weeks of therapy. **Results and discussion.** Prior to the start of therapy, all patients had an overall high level of anxiety: the average HAM-A score was 31.4 ± 2.92 points. At the end of Grandaxin® therapy, all patients showed a decrease in the level of anxiety: the average HAM-A score was 12.08 ± 2.27 points ($p < 0.001$). The maximum decrease in the severity of vegetative disorders was noted by the end of the 6th week of therapy with Grandaxin®. Thus, the indicator of this subscale decreased by more than 2 times – from 2.46 ± 0.54 to 1.05 ± 0.28 points ($p < 0.001$). The severity of insomnia during six weeks of therapy with Grandaxin® decreased from 2.56 ± 0.54 to 0.96 ± 0.45 points ($p < 0.001$).

Conclusion. Psycho-emotional disorders (more often in the form of increased personal anxiety), sleep disorders, vegetative disorders, asthenic syndrome significantly affect the quality of life of patients who have had a new coronavirus infection. Involvement of the structures of the autonomic nervous system and central structures that regulate GABAergic transmission leads to significant vegetative failures, which requires pathogenetically substantiated drug correction of these disorders.

Keywords: asthenia, anxiety, autonomic disorders, sleep disorders, COVID-19, tofisopam

For citation: Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Yulin V.S., Suslov A.G., Beliaikov K.M., Fomin S.V. Dynamics of vegetative, insomnia and neuropsychological manifestations during the treatment of post-COVID syndrome. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(2):76–84. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-2-76-84>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Пандемия SARS-CoV-2 (COVID-19) вызвала беспрецедентную заболеваемость и смертность во всем мире. Ученые многих стран начали изучать COVID-19 и влияние карантинных мер на соматическое и психическое здоровье, на психологическое благополучие населения.

Проблемы вегетативных и инсомнических нарушений, тревоги, депрессии при новой коронавирусной инфекции (COVID-19), а также в постковидном периоде описаны в клинических рекомендациях и многочисленных систематических обзорах [1–16]. В метаанализе с участием 62 382 участников в 19 исследованиях стресс был определен как наиболее распространенное последствие пандемии COVID-19 для психического здоровья (48,1%), за ним следовали депрессия (26,9%) и тревога (21,8%) [17–19].

Медицинские работники, работающие над борьбой с COVID-19, в большей степени страдают от психических расстройств, связанных с депрессией, тревогой, бессонницей, стрессом и косвенными травмами, чем другие профессиональные группы [13–15, 20]. В метаанализе с участием 10 267 медицинских работников из «красных зон» депрессия была обнаружена у 31,5% представительниц этого класса [17, 19].

В исследованиях зарубежных авторов описано большое число механизмов вегетативной дисфункции, развивающихся при постковидном синдроме [21]. Поражение вегетативной нервной системы может являться причиной длительных постковидных нарушений [22, 23]. Гиперстимуляции симпатической нервной системы при COVID-19 способствует высокий уровень ангиотензина II, который возникает в результате дисбаланса между ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ-2) и ангиотензинпревращающим ферментом (АПФ) [24–30]. Подавление АПФ-2 вирусом SARS-CoV-2 в ядре солитарного тракта из-за нейроинвазивного эффекта SARS-CoV-2 может еще больше увеличить продукцию ангиотен-

зина II и симпатическую стимуляцию [31, 32]. В этом контексте высокие уровни циркулирующих катехоламинов могут отражать симпатическую нейтрофилию и дисфункцию Т-лимфоцитов при COVID-19 [33–38]. Активация парасимпатической нервной системы (ПНС) связана с ингибированием высвобождения фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α) из активированных макрофагов [39]. Имеются данные о значительной дисфункции периферической симпатической нервной системы (СНС) с доминирующим эффектом СНС из-за вовлечения ствола мозга, при этом стимуляция парасимпатических структур может улучшить прогноз COVID-19 [40, 41]. Активация симпатической нервной системы как реакция на стресс осуществляется при посредстве нейропилина-1 (NRP-1) [42–44]. Сверхэкспрессия NRP-1 в СНС во время инфекции SARS-CoV-2 способствует ингибированию противовоспалительного Fas-лиганда с последующим нейровоспалением и последующей дисфункцией вегетативной нервной системы и это может быть потенциальным механизмом «симпатического шторма» [45]. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы определить, связаны ли вегетативные расстройства после COVID-19 с аутоиммунитетом, и какой тип антител или цитокинов может опосредовать аутоиммунный и/или воспалительный процесс, встречающийся не только при тяжелом течении COVID-19 [46, 47].

При COVID-19 неврологические, иммунологические и респираторные дисфункции могут в конечном итоге вызвать астенический синдром или хроническую усталость, которые включают в себя как когнитивные, так и нервно-мышечные аспекты [48]. Ранее проведенные исследования продемонстрировали дисбаланс между ГАМК-ергической и дофаминергической передачей в патогенезе «синдрома хронической усталости» и астении [49–56].

Таким образом, на сегодняшний день является актуальной проблема выбора оптимального терапевтического воздействия на нейромедиаторные системы с целью нормализации функционирования нервной системы

и дальнейшего регресса астенического синдрома, тревожных, вегетативных и инсомнических нарушений.

Обоснованием исследования влияния тофизопама (Грандаксин®) на различные аспекты тревожных нарушений после COVID-19 является то, что бензодиазепины, в частности, лоразепам, применяются даже для купирования проявлений делирия у больных с COVID-19 в острый период, также подобные препараты входят в клинические рекомендации. Было показано, что для пациентов с COVID-19 и тяжелым возбуждением использование лоразепама в сочетании с антипсихотическими средствами может способствовать усилению седативного эффекта и снижению риска экстрапирамидных симптомов [57]. Препараты бензодиазепинового ряда обладают широким спектром действия, включая анксиолитический, седативный, противосудорожный, миорелаксирующий, вегетостабилизирующий и мягкий анальгетический эффекты [58, 59]. Актуальной задачей является поиск лекарственных средств, не отличающихся по эффективности от бензодиазепиновых анксиолитиков, но при этом лишенных их недостатков [59]. Грандаксин® входит в ряд стандартов первичной медико-санитарной и специализированной помощи, например, при абстинентном, амнестическом состояниях и при острой интоксикации, вызванной употреблением психоактивных веществ [60].

Цель исследования – изучить динамику психических, соматоформных и когнитивных аспектов тревожных расстройств после COVID-19 в процессе лечения Грандаксином®.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические исследования выполнялись на базе Нижегородской областной клинической больницы имени Н.А. Семашко. В исследовании принимали участие 50 пациентов, перенесших COVID-19, у которых спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу основного заболевания были жалобы, позволяющие предполагать наличие у таких пациентов тревожного расстройства.

Работа носила характер открытого проспективного наблюдательного исследования. Дизайн исследования предполагал включение в группу мужчин и женщин в возрасте от 33 до 66 лет, у которых было диагностировано тревожное расстройство (ТР) с уровнем тревоги не менее 17 баллов по шкале Гамильтона. Данная шкала позволяет обнаружить не только собственно аффективные, но и психосоматические нарушения [61]. Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Во время наблюдения и за 3 мес. до включения в исследование пациенты не получали вегетотропные и психотропные препараты. Грандаксин® назначался в суточной дозе 150 мг, разделенной на 2 приема, в течение 6 нед. Уровень тревоги оценивался по шкале Гамильтона. Шкала тревоги Гамильтона (HAM-A – Hamilton Anxiety Scale) – это клиническая рейтинговая шкала, предназначенная для измерения тяжести тревожного расстройства пациента, состоящая из 14 показателей, каждый из которых определяется рядом симптомов: тревожное настроение, напря-

жение, страхи, инсомния, интеллектуальные нарушения, депрессивное настроение, соматические мышечные симптомы, соматические сенсорные симптомы, сердечно-сосудистые, респираторные, гастроинтестинальные, мочеполовые и вегетативные симптомы, поведение при осмотре.

В шкале тревоги Гамильтона каждый показатель оценивался по 5-балльной шкале от 0 (симптом отсутствует) до 4 баллов (тяжелая степень выраженности симптома). Заполнение HAM-A происходило в процессе структурированного интервью с больным, во время которого шел сбор анамнеза и, одновременно, проводилось наблюдение за поведением и другими невербальными проявлениями исследуемых психозомоциональных нарушений. Самим пациентам шкала не предъявлялась, прямые вопросы не задавались. Для получения общего балла, отражающего уровень тяжести тревожного расстройства, проводилось сложение баллов по всем пунктам. Кроме того, отдельно оценивались первые 6 пунктов шкалы как проявления тревоги в психической сфере, а остальные 8 – как проявления тревоги в соматической сфере. Динамика каждого из показателей субшкалы в процессе терапии анализировалась отдельно. Обследование пациентов проводилось до начала лечения, спустя 2, 4 и 6 нед. терапии.

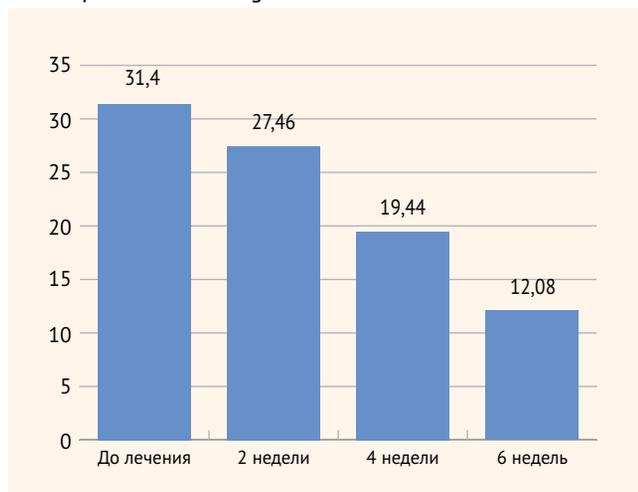
Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета прикладных программ Excel и SPSS. Для характеристики полученных данных использовались критерии описательной статистики: среднее арифметическое, среднеквадратичное отклонение. Проводилась оценка различия средних показателей для 2 групп с применением критерия Вилкоксона. Различие считалось статистически достоверным при $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка влияния Грандаксина® на психические и соматические проявления тревоги в процессе реабилитации у больных после COVID-19 проводилась с помощью HAM-A. До начала терапии Грандаксином® у всех больных отмечался общий высокий уровень тревоги: средний балл по HAM-A составил $31,4 \pm 2,92$ балла. Спустя 2 нед. уровень тревоги снизился на 12% ($27,46 \pm 2,52$ балла). После 4 нед. приема средний балл по HAM-A составил $19,44 \pm 2,34$, что на 38% меньше исходного уровня. По окончании 6 нед. терапии Грандаксином® у всех больных отмечалось снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A равнялся $12,08 \pm 2,27$ балла. При оценке различия средних показателей для 2 групп с использованием критерия Вилкоксона были получены достоверные результаты ($p < 0,001$) снижения суммарного балла по HAM-A спустя 2, 4 и 6 нед. Динамика баллов у каждого пациента по HAM-A представлена на рис. 1.

Следует отметить, что до начала терапии суммарный балл по шкале HAM-A составлял от 26 до 37 баллов, а спустя 6 нед. терапии препаратом Грандаксин® суммарный балл составил от 7 до 18 баллов, что свидетельствует о двукратном снижении. Кроме того, необходимо отметить изменения по отдельным субшкалам (рис. 2).

- **Рисунок 1.** Динамика суммарного балла по шкале HAM-A в процессе терапии препаратом Грандаксин®
- **Figure 1.** Changes in total scores measured using the HAM-A scale in patients receiving Grandaxin®



- **Рисунок 2.** Результаты терапии Грандаксином® по отдельным субшкалам
- **Figure 2.** Grandaxin® therapy outcomes according to individual subscales



Так, спустя 6 нед. терапии показатель «тревожное настроение» уменьшился с $2,5 \pm 0,5$ до $0,46 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$). Данный факт показывает высокую эффективность препарата и делает его практически незаменимым в купировании тревожных расстройств, особенно учитывая насколько часто встречаются нарушения психического здоровья при постковидном синдроме.

До начала терапии Грандаксином® у большинства больных (70%) наблюдались выраженные нарушения сна, проявляющиеся в затруднениях засыпания, нарушениях поддержания сна, частых пробуждениях, поверхностном сне, чувстве неудовлетворенности сном. К концу 2-й недели терапии Грандаксином® уменьшились только выраженные нарушения сна. При нарушениях сна средней выраженности положительной динамики в этой группе больных в течение 2-недельного курса достичь не удалось. Показатели субшка-

лы «инсомния» имели выраженную динамику с последовательным уменьшением значений с $2,56 \pm 0,54$ балла в начале терапии до $2,04 \pm 0,19$ балла ($p < 0,001$) спустя 2 нед., $1,52 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$) после 4 нед. и достигли $0,96 \pm 0,45$ балла ($p < 0,001$) при завершении терапии Грандаксином®. Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии уменьшилась с $2,56 \pm 0,54$ до $0,96 \pm 0,45$ балла ($p < 0,001$). Нормализацию структуры и качества сна к концу 6-й нед. от начала лечения отмечали 20% больных (10 человек), у 10% пациентов нарушения сна оставались на уровне средней тяжести. У большинства больных не удалось достичь такого качества сна, как до COVID-19, однако у пациентов появилось чувство удовлетворенности сном, исчезло нарушение поддержания сна, восстановился утренний сон, хотя и сохранилось затруднение засыпания.

Вегетативные нарушения до начала лечения Грандаксином® были преимущественно представлены терморегуляционными изменениями, плохой переносимостью жары и холода, наличием «приливов», ознобом. После курса лечения Грандаксином® наиболее важным для пациентов было исчезновение субъективного проявления «озноба» и жара. Пациенты перестали в течение дня многократно проводить термометрию. Выраженность вегетативных расстройств прогрессивно снижалась сначала до $2,04 \pm 0,45$ балла ($p < 0,05$) после 2 нед., а спустя 4 нед. до $1,64 \pm 0,48$ балла ($p < 0,05$). Максимальное снижение выраженности вегетативных расстройств отмечено к концу 6-й нед. Так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза: с $2,46 \pm 0,54$ до $1,05 \pm 0,28$ балла ($p < 0,001$).

Нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы в рамках соматоформной вегетативной дисфункции до начала терапии Грандаксином® проявлялись тахикардией, сердцебиениями, ощущением перебоев в работе сердца, чувством пульсации сосудов, лабильностью артериального давления. Динамика показателей субшкалы «сердечно-сосудистые симптомы» не была столь отчетливой. Так, к концу 2-й нед. терапии показатель составил $2,14 \pm 0,53$ балла ($p > 0,05$), а после 4-й нед. терапии – $1,48 \pm 0,6$ балла ($p > 0,05$). Однако по окончании терапии частота сердечно-сосудистых расстройств снизилась в 2 раза с $2,24 \pm 0,55$ до $1,18 \pm 0,5$ балла ($p < 0,001$). Отмечалось уменьшение частоты сердцебиений, неприятных ощущений в грудной клетке, приступов одышки и «нехватки воздуха». Однако только у 5 пациентов сердечно-сосудистые нарушения полностью купировались. По окончании курса терапии Грандаксином® у большинства больных сохранились склонность к тахикардии и нестабильность артериального давления при уменьшении субъективных кардиальных симптомов и уменьшении их эмоциональной окрашенности.

ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациенты, получавшие лечение Грандаксином®, обратились по поводу тревожных нарушений спустя 4 нед. после окончания лечения по поводу COVID-19. Тревожные расстройства отчетливо негативно влияли

на качество жизни больных в целом и трудоспособность в частности. Модификации образа жизни, в т. ч. увеличение продолжительности отдыха, отказ от некоторых видов деятельности на протяжении 4 нед. после перенесенной COVID-19, не приводили к уменьшению выраженности тревожных расстройств. Тревожные нарушения, обнаруженные у пациентов, перенесших COVID-19, носили отчетливый соматоформный характер и включали в себя выраженные вегетативные и диссомнические нарушения. Обнаруженные нарушения позволяют говорить о том, что выявленное в настоящем исследовании тревожное расстройство может протекать в рамках постковидного синдрома или «лонг-ковида». Термин «лонг-ковид» был впервые использован E. Perego в мае 2020 г. Это понятие скоро стало использоваться для описания наличия различных симптомов даже через несколько недель или месяцев после заражения SARS-CoV-2 безотносительно к вирусному статусу. В зависимости от продолжительности симптомов постковид можно разделить на 2 стадии: постострый COVID-19, когда симптомы продолжают более 3 нед., но менее 12 нед., и хронический COVID-19, когда симптомы продолжают более 12 нед. Общими симптомами у людей с длительным заболеванием являются сильная усталость, одышка, кашель, боль в груди, учащенное сердцебиение, головная боль, боль в суставах, миалгия и слабость, бессонница, покалывание, диарея, сыпь или выпадение волос, нарушение равновесия и походки, нейрокогнитивные нарушения, проблемы с памятью и концентрацией внимания, а также ухудшение качества жизни. У больных может присутствовать один или несколько симптомов [62–64].

Обсуждаются различные механизмы постковидного синдрома, в числе которых повышенные уровни провоспалительных маркеров (СРБ, ИЛ-6 и D-димера), лимфопения, неадекватная церебральная перфузия и дисфункция вегетативной нервной системы [64]. Механизм мышечной астении объясняется оксидативным и нитрозативным стрессом, нарушением выработки белков теплового шока [62]. Проникновение провоспалительных цитокинов в ЦНС, их производство активированной микроглией при COVID-19 приводят к снижению уровня гамма-аминомасляной кислоты в головном мозге у больных, дисбалансу между уровнем гамма-аминомасляной кислоты и глутамата у перенесших COVID-19. Более того, исследование, проведенное с использованием транскраниальной магнитной стимуляции, подтвердило снижение ГАМК-ергической активности у пациентов с постковидным синдромом [49, 65–70].

В терапии пациентов с постковидным синдромом значительное место уделяется физической и психологической реабилитации [63, 64], в то же время, учитывая выявленные в различных исследованиях механизмы возникновения постковидного синдрома с вовлечением ГАМК-ергической системы и нитроксидазической системы, требуется фармакологическая терапия постковидного синдрома. Уменьшение выраженности вегетативных расстройств и тревожных нарушений после применения тофизопама в рамках постковидного синдрома объясня-

ется положительным влиянием Грандаксина® на ГАМК-ергическую и нитроксидазическую системы ЦНС.

Нарушения сна широко распространены среди лиц, перенесших COVID-19. Их распространенность достигает 34–40% [69–78], что соответствует полученным нами результатам: у 2/3 пациентов, обратившихся в клинику по поводу тревоги, отмечались расстройства сна. Это связывают с нарушением проницаемости гематоэнцефалического барьера и негативным влиянием провоспалительных цитокинов, в частности синтазы оксида азота [69]. Таким образом, положительное влияние Грандаксина® на качество и структуру сна может быть объяснено положительным влиянием на нитроксидазическую систему ЦНС. Полученные нами результаты согласуются с проведенными ранее в различных странах исследованиями, показывающими высокую распространенность нейропсихологических и соматоформных нарушений у лиц, перенесших COVID-19. Следует подчеркнуть, что согласно литературным данным в возникновении тревожных расстройств при коронавирусной инфекции имеют большое влияние социальные факторы [79, 80]. Патологическое воздействие на ЦНС со стороны SARS-CoV-2 является неоспоримым для большого числа исследователей в этой области. В патогенезе неврологических нарушений при COVID-19 играет роль как патологическое влияние провоспалительных цитокинов, так и прямое нейротропное действие вируса.

Несмотря на то, что механизмы вирусной инвазии различны, для возникновения кардиологических симптомов имеет значение поражение циркумвентрикулярных образований [62, 81–85]. Нейротропизм коронавируса SARS-CoV-2 в сочетании с патологическим действием цитокинов и дизиммунными реакциями может приводить к тяжелым неврологическим нарушениям [86–89]. В то же время даже при отсутствии тяжелого течения COVID-19 около 40% переболевших страдают от различных постковидных нарушений. Полученные нами результаты (высокая обращаемость по поводу тревожных нарушений и значительная их выраженность спустя длительное время после окончания острого периода болезни) согласуются с данными исследований о длительном течении постковидных нарушений («лонг-ковид»), что требует специальных мер здравоохранения для сохранения общественного здоровья [62, 83, 89].

Таким образом, проведение терапии тревожных нарушений у пациентов после COVID-19 стало не только необходимым компонентом комплексной реабилитации этих больных, но и было патогенетически обоснованным. Положительное влияние Грандаксина® может быть определено его положительным вегетотропным влиянием, связанным с улучшением метаболизма ГАМК, так и положительным влиянием на нитроксидазическую систему, активация которой в ЦНС может иметь решающее значение в возникновении тревоги при постковидном синдроме. Возникающие эффекты от приема препарата обусловлены стимуляцией в мозге бензодиазепиновых рецепторов. Анксиолитическое действие связано с влиянием на миндалевидный комплекс лимбической системы, что выражается в снижении эмоционального напряжения,

уменьшении тревоги, страха, беспокойства вне зависимости от патогенетических механизмов тревоги, которые при COVID-19 могут быть различными. Успокоительный эффект обусловлен влиянием на ретикулярную формацию ствола головного мозга и неспецифические ядра таламуса. Он проявляется в сокращении симптоматики невротического происхождения (тревоги, страха), что особенно важно для тревожных нарушений, связанных с социальными последствиями COVID-19.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате терапии Грандаксином® у пациентов с тревогой после перенесенной коронавирусной инфекции было отмечено выраженное снижение ее уровня. Так, средний балл по HAM-A до лечения составлял $31,4 \pm 2,92$ балла. По окончании 6 нед. терапии Грандаксином® у всех пациентов отмечалось более чем двукратное снижение уровня тревоги: средний балл по HAM-A составил $12,08 \pm 2,27$ балла. При оценке различия средних для 2 групп показателей (критерий Вилкоксона) были получены достоверные результаты ($p < 0,001$) снижения суммарного балла по HAM-A по истечении 6 нед. терапии Грандаксином®. Максимальное сни-

жение выраженности вегетативных расстройств отмечено к концу 6-й нед. терапии. Так, показатель данной субшкалы уменьшился более чем в 2 раза с $2,46 \pm 0,54$ до $1,05 \pm 0,28$ балла ($p < 0,001$). Особенно выраженное влияние отмечено на эмоциональную окрашенность вегетативных нарушений. Степень выраженности инсомнии в течение 6 нед. терапии Грандаксином® уменьшилась с $2,56 \pm 0,54$ до $0,96 \pm 0,45$ балла ($p < 0,001$). Несмотря на сложности восстановления всех качественных характеристик сна, у пациентов появилось чувство удовлетворенности сном, исчезло нарушение поддержания сна, восстановился утренний сон, хотя и сохранялось затруднение засыпания.

Таким образом, учитывая патогенез постковидных нарушений, обусловленных как социальными последствиями, так и непосредственным воздействием инфекции с вовлечением структур вегетативной нервной системы и центральных структур, регулирующих ГАМК-ергическую трансмиссию, применение тофизопама является патогенетически обоснованным для терапии постковидных астеновегетативных и тревожных нарушений.



Поступила / Received 25.01.2022

Поступила после рецензирования / Revised 17.02.2022

Принята в печать / Accepted 22.02.2022

Список литературы / References

- Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Кулыгина М.А., Павличенко А.В., Четкина А.С., Андрущенко А.В. Влияние пандемии COVID-19 на уровень тревоги, депрессии и дистресса: результаты онлайн-опроса в условиях пандемии в России. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(1):8–20. <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20>.
- Карпенко О.А., Сюняков Т.С., Кулыгина М.А., Павличенко А.В., Четкина А.С., Андрущенко А.В. Impact of COVID-19 pandemic on anxiety, depression and distress – online survey results amid the pandemic in Russia. *Consortium Psychiatricum*. 2020;1(1):8–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2712-7672-2020-1-1-8-20>.
- Fischer D., Snider S.B., Barra M.E., Sanders W.R., Rapalino O., Schaefer P. et al. Disorders of Consciousness Associated With COVID-19: A Prospective Multimodal Study of Recovery and Brain Connectivity. *Neurology*. 2022;98(3):e315–e325. <https://doi.org/10.1212/wnl.00000000000013067>.
- Zeppigno P., Gramaglia C., Guerriero C., Madeddu F., Calati R. Psychological/psychiatric impact of the novel coronavirus outbreak: lessons learnt from China and call for timely crisis interventions in Italy. *PsyArXiv*. 2020. <https://doi.org/10.31234/osf.io/z26yk>.
- Lima C.K.T., Carvalho P.M.M., Lima I., Nunes J., Saraiva J.S., de Souza R.I. et al. The emotional impact of Coronavirus 2019-nCoV (new Coronavirus disease). *Psychiatry Res*. 2020;287:112915. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112915>.
- Qiu J., Shen B., Zhao M., Wang Z., Xie B., Xu Y. A nationwide survey of psychological distress among Chinese people in the COVID-19 epidemic: implications and policy recommendations. *Gen Psychiatr*. 2020;33(2):e100213. <https://doi.org/10.1136/gpsych-2020-100213>.
- Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China. *Int J Environ Res Public Health*. 2020;17(5):1729. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051729>.
- Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., McIntyre R.S. et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun*. 2020;87:40–48. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.04.028>.
- Kwok K.O., Li K.K., Chan H.H.H., Yi Y.Y., Tang A., Wei W.I., Wong S.Y.S. Community Responses during Early Phase of COVID-19 Epidemic, Hong Kong. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(7):1575–1579. <https://doi.org/10.3201/eid2607.200500>.
- Alyami H.S., Naser A.Y., Dahmash E.Z., Alyami M.H., Al Meanazel O.T., Al-Meanazel A.T., Al Meanazel O.T. Depression and anxiety during 2019 coronavirus disease pandemic in Saudi Arabia: a cross-sectional study. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.05.09.20096677>.
- Gerhold L. COVID-19: Risk perception and coping strategies. Results from a survey in Germany. *PsyArXiv*. 2020. <https://doi.org/10.31234/osf.io/xmpk4>.
- Kong X., Zheng K., Tang M., Kong F., Zhou J., Diao L. et al. Prevalence and Factors Associated with Depression and Anxiety of Hospitalized Patients with COVID-19. *medRxiv*. 2020. <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20043075>.
- Yuan R., Xu Q.H., Xia C.C., Lou C.Y., Xie Z., Ge Q.M., Shao Y. Psychological status of parents of hospitalized children during the COVID-19 epidemic in China. *Psychiatry Res*. 2020;288:112953. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.112953>.
- Silva Andrade B., Siqueira S., de Assis Soares W.R., de Souza Rangel F., Santos N.O., Dos Santos Freitas A. et al. Long-COVID and Post-COVID Health Complications: An Up-to-Date Review on Clinical Conditions and Their Possible Molecular Mechanisms. *Viruses*. 2021;13(4):700. <https://doi.org/10.3390/v13040700>.
- Bareeqa S.B., Ahmed S.I., Samar S.S., Yasin W., Zehra S., Monese G.M., Gouthro R.V. Prevalence of depression, anxiety and stress in china during COVID-19 pandemic: A systematic review with meta-analysis. *Int J Psychiatry Med*. 2021;56(4):210–227. <https://doi.org/10.1177/0091217420978005>.
- Burhamah W., AlKhayyat A., Oroszlányová M., AlKenane A., Almansouri A., Behbehani M. et al. The psychological burden of the COVID-19 pandemic and associated lockdown measures: Experience from 4000 participants. *J Affect Disord*. 2020;277:977–985. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.09.014>.
- Luo M., Guo L., Yu M., Jiang W., Wang H. The psychological and mental impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) on medical staff and general public – A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2020;291:113190. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2020.113190>.
- Kang L., Li Y., Hu S., Chen M., Yang C., Yang B.X. et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry*. 2020;7(3):e14. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30047-X](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30047-X).
- Lai J., Ma S., Wang Y., Cai Z., Hu J., Wei N. et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3(3):e203976. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.3976>.
- Wind T.R., Rijkboer M., Andersson G., Ripper H. The COVID-19 pandemic: The 'black swan' for mental health care and a turning point for e-health. *Internet Interv*. 2020;20:100317. <https://doi.org/10.1016/j.invent.2020.100317>.

20. Silva D.F.O., Cobucci R.N., Soares-Rachetti V.P., Lima S., Andrade F.B. Prevalence of anxiety among health professionals in times of Covid-19: A systematic review with meta-analysis. *Cien Saude Colet.* 2021;26(2):693–710. <https://doi.org/10.1590/1413-81232021262.38732020>.
21. Yachou Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients. *Neurol Sci.* 2020;41(10):2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
22. Al-Kuraishy H.M., Al-Gareeb A.I., Qusti S., Alshammari E.M., Gyebe G.A., Batiha G.E. Covid-19-Induced Dysautonomia: A Menace of Sympathetic Storm. *ASN Neuro.* 2021;13:17590914211057635. <https://doi.org/10.1177/17590914211057635>.
23. Porzionato A., Emmi A., Barbon S., Boscolo-Berto R., Stecco C., Stocco E. et al. Sympathetic activation: a potential link between comorbidities and COVID-19. *FEBS J.* 2020;287(17):3681–3688. <https://doi.org/10.1111/febs.15481>.
24. Iturriaga R., Castillo-Galán S. Potential Contribution of Carotid Body-Induced Sympathetic and Renin-Angiotensin System Overflow to Pulmonary Hypertension in Intermittent Hypoxia. *Curr Hypertens Rep.* 2019;21(11):89. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0995-y>.
25. Kuba K., Imai Y., Rao S., Gao H., Guo F., Guan B. et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11(8):875–879. <https://doi.org/10.1038/nm1267>.
26. Haga S., Yamamoto N., Nakai-Murakami C., Osawa Y., Tokunaga K., Sata T. et al. Modulation of TNF-alpha-converting enzyme by the spike protein of SARS-CoV and ACE2 induces TNF-alpha production and facilitates viral entry. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2008;105(22):7809–7814. <https://doi.org/10.1073/pnas.0711241105>.
27. Glowacka I., Bertram S., Herzog P., Pfeifferle S., Steffen I., Muench M.O. et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63. *J Virol.* 2010;84(2):1198–1205. <https://doi.org/10.1128/jvi.01248-09>.
28. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Med.* 2020;46(4):586–590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>.
29. Gurwitz D. Angiotensin receptor blockers as tentative SARS-CoV-2 therapeutics. *Drug Dev Res.* 2020;81(5):537–540. <https://doi.org/10.1002/ddr.21656>.
30. Fung M.L. The role of local renin-angiotensin system in arterial chemoreceptors in sleep-breathing disorders. *Front Physiol.* 2014;5:336. <https://doi.org/10.3389/fphys.2014.00336>.
31. Li Y.C., Bai W.Z., Hashikawa T. The neuroinvasive potential of SARS-CoV-2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients. *J Med Virol.* 2020;92(6):552–555. <https://doi.org/10.1002/jmv.25728>.
32. Dey J., Alam M.T., Chandra S., Gupta J., Ray U., Srivastava A.K., Tripathi P.P. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 may play a role in the breakdown of the respiratory center of the brain. *J Med Virol.* 2021;93(3):1296–1303. <https://doi.org/10.1002/jmv.26521>.
33. Tomar B., Anders H.J., Desai J., Mulay S.R. Neutrophils and Neutrophil Extracellular Traps Drive Necroinflammation in COVID-19. *Cells.* 2020;9(6):1383. <https://doi.org/10.3390/cells9061383>.
34. Pedersen S.F., Ho Y.C. SARS-CoV-2: a storm is raging. *J Clin Invest.* 2020;130(5):2202–2205. <https://doi.org/10.1172/jci137647>.
35. Lee Y.B., Nagai A., Kim S.U. Cytokines, chemokines, and cytokine receptors in human microglia. *J Neurosci Res.* 2002;69(1):94–103. <https://doi.org/10.1002/jnr.10253>.
36. Recinos A. 3rd, Lejeune W.S., Sun H., Lee C.Y., Tieu B.C., Lu M. et al. Angiotensin II induces IL-6 expression and the Jak-STAT3 pathway in aortic adventitia of LDL receptor-deficient mice. *Atherosclerosis.* 2007;194(1):125–133. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2006.10.013>.
37. Yamamoto S., Yancey P.G., Zuo Y., Ma L.J., Kaseda R., Fogo A.B. et al. Macrophage polarization by angiotensin II-type 1 receptor aggravates renal injury-acceleration of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011;31(12):2856–2864. <https://doi.org/10.1161/atvbaha.111.237198>.
38. Lu P., Liang L.W., Xu A.L., Sun Y.Y., Jiang S.J., Shi Z. Pro-inflammatory cytokines in the paraventricular nucleus mediate the adipose afferent reflex in rats. *Pflugers Arch.* 2020;472(3):343–354. <https://doi.org/10.1007/s00424-020-02356-7>.
39. Huston J.M., Ochani M., Rosas-Ballina M., Liao H., Ochani K., Pavlov V.A. et al. Splenectomy inactivates the cholinergic antiinflammatory pathway during lethal endotoxemia and polymicrobial sepsis. *J Exp Med.* 2006;203(7):1623–1628. <https://doi.org/10.1084/jem.20052362>.
40. Ylikoski J., Markkanen M., Mäkitie A. Pathophysiology of the COVID-19 - entry to the CNS through the nose. *Acta Otolaryngol.* 2020;140(10):886–889. <https://doi.org/10.1080/00016489.2020.1773533>.
41. Mastitskaya S., Thompson N., Holder D. Selective Vagus Nerve Stimulation as a Therapeutic Approach for the Treatment of ARDS: A Rationale for Neuro-Immunomodulation in COVID-19 Disease. *Front Neurosci.* 2021;15:667036. <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.667036>.
42. Mayi B.S., Leibowitz J.A., Woods A.T., Ammon K.A., Liu A.E., Raja A. The role of Neupilin-1 in COVID-19. *PLoS Pathog.* 2021;17(1):e1009153. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009153>.
43. Davies J., Randeve H.S., Chatha K., Hall M., Spandidos D.A., Karteris E., Kyrou I. Neupilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19. *Mol Med Rep.* 2020;22(5):4221–4226. <https://doi.org/10.3892/mmr.2020.11510>.
44. Lumb R., Tata M., Xu X., Joyce A., Marchant C., Harvey N., Ruhrberg C., Schwarz Q. Neupilins guide preganglionic sympathetic axons and chromaffin cell precursors to establish the adrenal medulla. *Development.* 2018;145(21):dev162552. <https://doi.org/10.1242/dev.162552>.
45. Singh K., Kumar N., Kumar A., Kumar A., Shaju A.R. Sympathetic storm or Cytokine storm: A diagnostic dilemma in patient of traumatic brain injury with COVID 19. *Acta Neurol Taiwan.* 2021;30(2):78–80. Available at: http://www.ant-tnsjournal.com/Mag_Files/30-2/005.pdf.
46. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients. *Immunol Res.* 2021;69(2):205–211. <https://doi.org/10.1007/s12026-021-09185-5>.
47. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P., Suarez M.D., Shelly S., Lamotte G.J. et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res.* 2021;31(3):385–394. <https://doi.org/10.1007/s10286-021-00803-8>.
48. Oliviero A., de Castro F., Coperchini F., Chiovato L., Rotondi M. COVID-19 Pulmonary and Olfactory Dysfunctions: Is the Chemokine CXCL10 the Common Denominator? *Neuroscientist.* 2021;27(3):214–221. <https://doi.org/10.1177/1073858420939033>.
49. Ortelletti P., Ferrazzoli D., Sebastianelli L., Engl M., Romanello R., Nardone R. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. *J Neurol Sci.* 2021;420:117271. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
50. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., Lim P.B. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond).* 2021;21(1):e63–e67. <https://doi.org/10.7861/clinmed.2020-0896>.
51. David A.S., Wessely S., Pelosi A.J. Postviral fatigue syndrome: time for a new approach. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6623):696–699. <https://doi.org/10.1136/bmj.296.6623.696>.
52. Bruno R.L., Creange S.J., Frick N.M. Parallels between post-polio fatigue and chronic fatigue syndrome: a common pathophysiology? *Am J Med.* 1998;105(3A):665–735. [https://doi.org/10.1016/s0002-9343\(98\)00161-2](https://doi.org/10.1016/s0002-9343(98)00161-2).
53. Dobryakova E., Genova H.M., DeLuca J., Wylie G.R. The dopamine imbalance hypothesis of fatigue in multiple sclerosis and other neurological disorders. *Front Neurol.* 2015;6:52. <https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00052>.
54. Pomares F.B., Roy S., Funck T., Feier N.A., Thiel A., Fitzcharles M.A., Schweinhardt P. Upregulation of cortical GABAA receptor concentration in fibromyalgia. *Pain.* 2020;161(1):74–82. <https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001707>.
55. Boksem M.A., Tops M. Mental fatigue: costs and benefits. *Brain Res Rev.* 2008;59(1):125–139. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2008.07.001>.
56. Tian J., Middleton B., Kaufman D.L. GABA_A-Receptor Agonists Limit Pneumonitis and Death in Murine Coronavirus-Infected Mice. *Viruses.* 2021;13(6):966. <https://doi.org/10.3390/v13060966>.
57. Baller E.B., Hogan C.S., Fusunyan M.A., Ivkovic A., Luccarelli J.W., Madva E. et al. Neurocovid: Pharmacological Recommendations for Delirium Associated with COVID-19. *Psychosomatics.* 2020;61(6):585–596. <https://doi.org/10.1016/j.psym.2020.05.013>.
58. Смуглевич А.Б., Дробижев М.Ю., Иванов С.В. *Клинические эффекты бензодиазепиновых транквилизаторов в психиатрии и общей медицине.* М.: Медиа Сфера; 2005. 88 с. Режим доступа: https://disk.yandex.ru/i/Yjh9b_qlTxA0fQ.
Smulevich A.B., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. *Clinical effects of benzodiazepine tranquilizers in psychiatry and general medicine.* Moscow: Media Sphere; 2005. 88 p. (In Russ.) Available at: https://disk.yandex.ru/i/Yjh9b_qlTxA0fQ.
59. Bandelow B., Sher L., Bunevicius R., Hollander E., Kasper S., Zohar J., Möller H.J. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2012;16(2):77–84. <https://doi.org/10.3109/13651501.2012.667114>.
60. Корнеева А. Безопасное лечение стрессогенных расстройств в практике психиатров и психологов. *Лечащий врач.* 2018;6. Режим доступа: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437004>.
Korneeva A. Safe treatment of stress disorders in the practice of psychiatrists and psychologists. *Lechaschi Vrach.* 2018;6. (In Russ.) Available at: <https://www.lvrach.ru/partners/grandaxin/15437004>.
61. Дума С.Н., Лисиченко О.В., Лукьянова Г.В. Психовегетативные, астенические и когнитивные нарушения при дисплазии соединительной ткани:

- выбор оптимальной терапии. *Фарматека*. 2012;(7):131–135. Режим доступа: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8436>.
- Duma S.N., Lisichenko O.V., Lukyanova G.V. Psychovegetative, asthenic and cognitive disorders in connective tissue dysplasia: the choice of optimal therapy. *Farmateka*. 2012;(7):131–135. (In Russ.) Available at: <https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8436>.
62. Raveendran A.V., Jayadevan R., Sashidharan S. Long COVID: An overview. *Diabetes Metab Syndr*. 2021;15(3):869–875. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2021.04.007>.
63. Crook H., Raza S., Nowell J., Young M., Edison P. Long covid-mechanisms, risk factors, and management. *BMJ*. 2021;374:n1648. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1648>.
64. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
65. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., Romanello R., Ortelli P., Saltuari L. et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19. *Clin Neurophysiol*. 2021;132(5):1138–1143. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2021.03.001>.
66. Nikbakht F., Mohammadkhanizadeh A., Mohammadi E. How does the COVID-19 cause seizure and epilepsy in patients? The potential mechanisms. *Mult Scler Relat Disord*. 2020;46:102535. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102535>.
67. Sumner P., Edden R.A., Bompas A., Evans C.J., Singh K.D. More GABA, less distraction: a neurochemical predictor of motor decision speed. *Nat Neurosci*. 2010;13(7):825–827. <https://doi.org/10.1038/nn.2559>.
68. Porges E.C., Woods A.J., Edden R.A., Puts N.A., Harris A.D., Chen H. Frontal gamma-aminobutyric acid concentrations are associated with cognitive performance in older adults. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. 2017;2(1):38–44. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.06.004>.
69. Semyachkina-Glushkovskaya O., Mamedova A., Vinnik V., Klimova M., Saranceva E., Ageev V. et al. Brain Mechanisms of COVID-19-Sleep Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(13):6917. <https://doi.org/10.3390/ijms22136917>.
70. Altena E., Baglioni C., Espie C.A., Ellis J., Gavriloff D., Holzinger B. et al. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: Practical recommendations from a task force of the European CBT-I Academy. *J Sleep Res*. 2020;29(4):e13052. <https://doi.org/10.1111/jsr.13052>.
71. Casagrande M., Favieri F., Tambelli R., Forte G. The enemy who sealed the world: Effects quarantine due to the COVID-19 on sleep quality, anxiety, and psychological distress in the Italian population. *Sleep Med*. 2020;75:12–20. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.05.011>.
72. Sher L. COVID-19, anxiety, sleep disturbances and suicide. *Sleep Med*. 2020;70:124. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.04.019>.
73. Esme S., Bhvs O., Souza J.C. Sleep and immunity in times of COVID-19. *Rev Assoc Med Bras*. 2020;66(2 Suppl.):143–147. <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.S2.143>.
74. Miller M.A., Cappuccio F.P. A systematic review of COVID-19 and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2021;55:101382. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101382>.
75. Wang S., Xie L., Xu Y., Yu S., Yao B., Xiang D. Sleep disturbances among medical workers during the outbreak of COVID-2019. *Occup Med*. 2020;70(5):364–369. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqaa074>.
76. Marelli S., Castelnovo A., Somma A., Castronovo V., Mombelli S., Bottoni D. et al. Impact of COVID-19 lockdown on sleep quality in university students and administration staff. *J Neurol*. 2021;268:8–15. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10056-6>.
77. Deng J., Zhou F., Hou W., Silver Z., Wong C.Y., Chang O. et al. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci*. 2021;1486(1):90–111. <https://doi.org/10.1111/nyas.14506>.
78. Sepúlveda-Loyola W., Rodríguez-Sánchez I., Pérez-Rodríguez P., Ganz F., Torralba R., Oliveira D.V., Rodríguez-Mañas L. Impact of Social Isolation Due to COVID-19 on Health in Older People: Mental and Physical Effects and Recommendations. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(9):938–947. <https://doi.org/10.1007/s12603-020-1469-2>.
79. Hossain M.M., Tasnim S., Sultana A., Faizah F., Mazumder H., Zou L. et al. Epidemiology of mental health problems in COVID-19: a review. *F1000Res*. 2020;9:636. <https://doi.org/10.12688/f1000research.24457.1>.
80. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 Affects the Brain. *JAMA Psychiatry*. 2021;78(6):682–683. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2021.0500>.
81. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., Franz J., Thomas C., Mothes R. 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):168–175. <https://doi.org/10.1038/s41593-020-00758-5>.
82. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L. et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun*. 2020;87:18–22. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.03.031>.
83. Higgins V., Sohaei D., Diamandis E.P., Prassas I. COVID-19: from an acute to chronic disease? Potential long-term health consequences. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2021;58(5):297–310. <https://doi.org/10.1080/10408363.2020.1860895>.
84. Yong S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments. *Infect Dis (Lond)*. 2021;53(10):737–754. <https://doi.org/10.1080/23744235.2021.1924397>.
85. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Сорокоумова С.Н., Касаткин Д.С., Григорьева В.Н., Беляков К.М. и др. Острые и хронические дисиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2021;11(2):17–27. <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27>.
86. Хрулев А.Е., Шиянова Н.А., Сорокоумова С.Н., Касаткин Д.С., Григорьева В.Н., Беляков К.М. и др. Острые и хронические дисиммунные полиневропатии в условиях пандемии COVID-19: патогенез, особенности клинической картины, диагностики и терапии (обзор литературы). *Нервно-мышечные болезни*. 2021;11(2):17–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.17650/2222-8721-2021-11-2-17-27>.
86. Григорьева В.Н., Руина Е.А., Лесникова А.А. Острый миелит, ассоциированный с COVID-19. *Доктор.Ру*. 2021;20(9):31–35. <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-9-31-35>.
87. Григорьева В.Н., Руина Е.А., Лесникова А.А. Acute myelitis associated with COVID-19. *Doctor.Ru*. 2021;20(9):31–35. (In Russ.) <https://doi.org/10.31550/1727-2378-2021-20-9-31-35>.
87. Sharifian-Dorche M., Huot P., Oshero M., Wen D., Saveriano A., Giacomini P.S. et al. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic. *J Neurol Sci*. 2020;417:117085. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.117085>.
88. Mekki D.A., Hamdy S., Abdel-Naseer M., Shehata H.S., Halfawy A.A., Shalaby N.M., et al. Neurological Manifestations in a Cohort of Egyptian Patients with COVID-19: A Prospective, Multicenter, Observational Study. *Brain Sci*. 2022;12(1):74. <https://doi.org/10.3390/brainsci12010074>.
89. Александрова Е.А., Паршина Е.В., Бородачева И.В., Суслов А.Г., Беляков К.М., Юлин В.С., Фомин С.В. Возможности дневных анксиолитиков в коррекции остаточных неврологических проявлений COVID-19. *Медицинский совет*. 2021;(12):50–60. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.
- Alexandrova E.A., Parshina E.V., Borodacheva I.V., Suslov A.G., Belyakov K.M., Yulin V.S., Fomin S.V. Possibilities of daytime anxiolytics in the correction of residual neurological manifestations of COVID-19. *Meditsinskiy Sovet*. 2021;(12):50–60. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-12-50-60>.

Информация об авторах:

Александрова Екатерина Александровна, к.м.н., доцент, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0001-5012-945X>; dalex1970@mail.ru

Паршина Елена Валерьевна, к.м.н., заведующая неврологическим отделением, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>; parshina_elena_v@mail.ru

Бородачева Ирина Вадимовна, к.м.н., невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; <https://orcid.org/0000-0003-0123-3116>; borodacheva.333@rambler.ru

Юлин Вадим Сергеевич, невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; <https://orcid.org/0000-0003-3956-2986>; vadik.yulin@yandex.ru

Суслов Александр Геннадьевич, к.м.н., невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; <https://orcid.org/0000-0001-7142-5282>; suslov99@mail.ru

Беляков Кирилл Михайлович, д.м.н., доцент, кафедра неврологии, психиатрии и наркологии факультета дополнительного профессионального образования, Приволжский исследовательский медицинский университет; 603005, Россия, Нижний Новгород, пл. Минина и Пожарского, д. 10/1; <https://orcid.org/0000-0002-4768-1355>; kirmih@mail.ru

Фомин Сергей Владимирович, невролог, Нижегородская областная клиническая больница имени Н.А. Семашко; 603126, Россия, Нижний Новгород, ул. Родионова, д. 190; <https://orcid.org/0000-0003-0775-326X>; serjfom30@mail.ru

Information about the authors:

Ekaterina A. Alexandrova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5012-945X>; dalex1970@mail.ru

Elena V. Parshina, Cand. Sci. (Med.), Head of Neurological Department, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7033-053X>; parshina_elena_v@mail.ru

Irina V. Borodacheva, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0123-3116>; borodacheva.333@rambler.ru

Vadim S. Yulin, Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3956-2986>; vadik.yulin@yandex.ru

Alexander G. Suslov, Cand. Sci. (Med.), Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7142-5282>; suslov99@mail.ru

Kirill M. Belyakov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Neurology, Psychiatry and Narcology, Faculty of Additional Professional Education, Privolzhsky Research Medical University; 10/1, Minin and Pozharsky Square, Nizhny Novgorod, 603950, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-4768-1355>; kirmih@mail.ru

Sergey V. Fomin, Neurologist, N.A. Semashko Nizhny Novgorod Region Clinical Hospital; 190, Rodionov St., Nizhny Novgorod, 603126, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0775-326X>; serjfom30@mail.ru