

## РОЛЬ КОМОРБІДНОСТІ У РОЗВИТКУ LONG-COVID

Т. В. Черній, В. І. Черній, Д. А. Фокіна

Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ, Україна

### Резюме

**Актуальність.** Термін «постковидний синдром» був введений для опису хворобливих станів, що виникають у пацієнтів після перенесеної коронавірусної інфекції. На сьогоднішній день залишається великий інтерес і нагальна клінічна потреба у виявленні взаємозв'язків між впливом інфекції SARS-CoV-2 на цереброваскулярні зміни та підбір виправданої схеми лікування з точки зору патогенезу формування тривалих нейропсихологічних наслідків.

**Мета дослідження.** Дослідити роль коморбідності у розвитку Long-COVID. Вивчити та проаналізувати результати лікування патогенетично-обґрунтованою комбінацією препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат у пацієнтів з астенічними проявами Long-COVID.

**Матеріали та методи.** Впродовж 2021 р. було проведено клініко-неврологічне обстеження 50-ти пацієнтів віком від 47 до 76 років зі встановленим діагнозом хронічна ішемія мозку (ХІМ) та астенічним синдромом, що зберігався понад 3 місяці після перенесеної лабораторно підтвердженої інфекції SARS-CoV-2. Діагноз був підтверджений результатами клініко-неврологічного та нейропсихологічного дослідження з використанням шкал для оцінки когнітивної функції (MMSE), емоційного статусу (DASS-21), втоми (FAS) та розробленою нами шкалою оцінки неврологічного дефіциту (МОНД). Усі хворі лікувалися за клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України та ДНУ НПЦПКМ ДУС. 20 пацієнтів додатково отримали 10-ти денний курс інфузій комбінацією препаратів Ксаврон в дозі 30 мг № 10, Тіворель 100,0 № 5 і Ксилат 200,0 № 5 через день відповідно. Таким чином 50 хворих були розбиті на дві групи: перша – 20 осіб та друга – 30 осіб.

**Результати та їх обговорення.** Встановлено, що коморбідність – є одним з провідних факторів ризику формування ускладнень інфекції SARS-CoV-2. При проведенні кореляційного аналізу був виявлений стійкий позитивний зв'язок між кількістю балів оцінки коморбідності за шкалою CIRS-G та балом за МОНД. Також виражений позитивний коефіцієнт кореляції між коморбідністю та астенічним синдромом, оціненим за шкалою FAS. Комбінація препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат є патогенетично обґрунтованою та безпечною при лікуванні пацієнтів з Long-COVID. Застосування даної комбінації лікарських засобів призводить до зменшення астенічного синдрому, що, в свою чергу, позитивно впливає на редукцію когнітивних проявів Long-COVID у вигляді «brain fog».

**Висновки.** За умови комплексного та мультидисциплінарного підходу до лікування Long-COVID, комбінації лікарських засобів (Ксаврон, Тіворель, Ксилат) можуть бути ефективними для медикаментозної терапії помірних тривожно-депресивних розладів при комбінації з методами фізичної реабілітації та психологічної підтримки.

**Ключові слова:** Long-COVID, коморбідність, нейропсихологічне дослідження, хронічна ішемія мозку

### АКТУАЛЬНІСТЬ

Коронавірусна інфекція COVID-19, спричинена вірусом SARS-CoV-2, становить небезпеку через високу контагіозність та викликані нею ускладнен-

ня [1]. Типовий клінічний перебіг COVID-19 триває до 3-4 тижнів і не залишає по собі довготривалих наслідків. У липні 2020 року був введений термін «постковидний синдром» для опису хворобливих станів, що виникають у пацієнтів після перенесеної коронаві-

русної інфекції [2]. На сьогоднішній день ця патологія внесена до Міжнародної класифікації хвороб (МКХ-10). Виділяють три основних категорії пацієнтів, які мають тривалий перебіг хвороби, або так званій Long-COVID. До першої належать пацієнти, які не одужують повністю і симптоми пояснюються прямим пошкодженням клітин вірусом. Друга категорія тривалого COVID – це пацієнти, симптоми яких пов'язані з тривалою госпіталізацією. В третій категорії виділяють ті випадки, у яких симптоми виникають після одужання. Різноманітність перебігу чітко вказує на багатофакторність цієї проблеми. NHS підрахувала, що з понад 95 000 пацієнтів, які були госпіталізовані до лікарень в Англії з COVID-19, близько 45% потребуватимуть постійної підтримки після виписки [3, 4]. За даними ВОЗ до списку загальних входять наступні симптоми: втома, задишка та зниження розумових здібностей, таких як пам'ять або brain fog (когнітивна дисфункція) [5]. Багато пацієнтів страждають від тривоги, депресії, безсоння, також спостерігається втрата смаку та запаху.

Найбільш поширений симптомом пов'язаний із SARS-CoV-2, про який повідомляли 72% учасників групи інтенсивної терапії та 60,3% групи амбулаторних пацієнтів – це астеничний синдром. Наступні за поширеністю симптоми – задишка (65,6% у групі інтенсивної терапії та 42,6% у групі амбулаторних пацієнтів) та психологічний дистрес-синдром (46,9% у групі інтенсивної терапії та 23,5% у групі амбулаторних пацієнтів) [6].

У грудні 2020 року NICE була запропонована класифікація ковідних станів: гострий COVID-19; тривалий симптоматичний COVID-19 (симптоми, що тривають від 4 до 12 тижнів); постковідний синдром (симптоми, що тривають понад 12 тижнів, вони здатні змінюватися з часом, зникати і знову виникати, з ураженням різних систем організму) [7].

У той самий час також було запропоновано термін «POST-COVID longhailer» («Постковідний далекобійник»). У такому випадку йдеться про пацієнтів, у яких було діагностовано коронавірус, що викликав COVID-19, але стан здоров'я не повернувся до вихідного рівня та функціонування навіть через 12 тижнів після перенесеного захворювання.

До ключових факторів лікування тліючого системного запалення та ендотеліїту належать зниження рівня цитокінів та інших медіаторів, спадання проникності гематоенцефалічного бар'єра; корекція порушення ендотеліальної функції; підвищення ефективності внутрішніх антиоксидантних систем організму. Усунення внутрішньоклітинного енергодефіциту та «тліючого» системного запалення, а також усунення водно-електролітних і метаболічних порушень можна виділити як основні напрямки терапії довготривалих наслідків Long COVID [5].

На сьогоднішній день залишається великий інтерес і нагальна клінічна потреба у виявленні взаємозв'язків між впливом інфекції SARS-CoV-2 на цереброваскулярні зміни та підбір виправданої схеми лікування з точки зору патогенезу формування тривалих нейропсихологічних наслідків.

## МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідити роль коморбідності у розвитку Long-COVID. Вивчити та проаналізувати результати лікування патогенетично-обґрунтованою комбінацією препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат у пацієнтів з астеничними проявами Long-COVID.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у межах НДР «Удосконалення пацієнт-орієнтованих підходів до надання медичної допомоги хворим на серцево-судинні та цереброваскулярні захворювання з коморбідними станами, зокрема в осіб, що перенесли COVID-19» ДНУ «НПЦ ПКМ» ДУС у відділенні внутрішньої медицини. Впродовж 2021 р. було проведено клініко-неврологічне обстеження 50-ти пацієнтів віком від 47 до 76 років зі встановленим діагнозом хронічна ішемія мозку (ХІМ) та астеничним синдромом, що зберігався понад 3 місяці після перенесеної лабораторно підтвердженої інфекції SARS-CoV-2. Діагноз був підтверджений результатами клініко-неврологічного та нейропсихологічного дослідження з використанням шкал для оцінки когнітивної функції (MMSE), емоційного статусу (DASS-21), втоми (FAS) та розробленою нами шкалою оцінки неврологічного дефіциту (МОНД) [8].

Усі хворі лікувалися за клінічним протоколом, затвердженим МОЗ України та ДНУ НПЦПКМ ДУС. Після проведеної роз'яснювальної бесіди з кожним пацієнтом про можливі наслідки і побічні ефекти запропонованого нами лікування та підписання інформаційної згоди, 20 пацієнтів додатково отримали 10-ти денний курс інфузій комбінацією препаратів Ксаврон в дозі 30 мг № 10, Тіворель 100,0 № 5 і Ксилат 200,0 № 5 через день відповідно. Таким чином 50 хворих були розбиті на дві групи: перша – 20 осіб та друга – 30 осіб.

Оцінка ефективності проводилася перед лікуванням (1-й період), на 5-й день інфузії (2-й період) та 10-й день інфузій (3-й період) за допомогою шкал MMSE, DASS-21, FAS та МОНД.

Дані анамнезу та неврологічного огляду були оцінені з використанням шкали модифікованої оцінки неврологічного дефіциту, яка розроблена для пацієнтів з хронічною ішемією мозку та враховує всі основні аспекти неврологічної симптоматики даних пацієнтів [8]. Окрім цього ретроспективно була проаналізована

історія хронічних захворювань кожного пацієнта. Для вивчення зв'язку між вираженістю неврологічного дефіциту та коморбідним фоном була обрана шкала CIRS-G (Cumulative Illness Rating Scale for Geriatrics).

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Переважає в структурі цереброваскулярних захворювань хронічних захворювань, генез яких має переважно мультифакторний характер, відрізняються системністю ураження і коморбідністю. Єдність патофізіологічних процесів, що призводять до розвитку і прогресуванню серцево-судинних та цереброваскулярних захворювань, підтверджується єдиними для них факторами ризику, такими як артеріальна гіпертензія, атерогенна дисліпідемія, гіперглікемія і цукровий діабет, ожиріння, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, хронічна хвороба нирок, а також куріння та гіподинамія. Як видно з представлених складових факторів ризику, чимало з них вже є самостійними захворюваннями, що призводять до розвитку або погіршення прогнозу існуючих хвороб у людини. Не підлягає сумнівам, що коморбідність – є одним з провідних факторів ризику формування ускладнень інфекції SARS-CoV-2.

При проведенні кореляційного аналізу був виявлений стійкий позитивний зв'язок між кількістю ба-

лів оцінки коморбідності за шкалою CIRS-G та балом за МОНД (табл. 1). За даними кореляційного аналізу коефіцієнт Пірсона дорівнює 0,56 ( $p=0,001$ ) для загальної вибірки пацієнтів. Використання модифікованої оцінки неврологічного дефіциту є достатньо чутливим методом, що враховує як дані неврологічного статусу, так і найпоширеніші скарги пацієнтів з хронічною ішемією мозку. Виявлений взаємозв'язок з коморбідністю підкреслює, що застосування цієї шкали є коректним.

Також виражений позитивний коефіцієнт кореляції між коморбідністю та астеничним синдромом, оціненим за шкалою FAS – 0,699 ( $p<0,001$ ). Дещо слабший негативний зв'язок був виявлений між тривожністю та кількістю балів за шкалою CIRS-G –  $-0,474$  ( $p=0,035$ ). При цьому оцінка інших параметрів за шкалою DASS-21, таких як депресивність та стрес, не показала достовірно значущого кореляційного впливу. Також вираженість когнітивного дефіциту в даній групі не залежала від кількості коморбідних захворювань. Дані результати можливо пояснити тим, що для дослідження були відібрані пацієнти з ХІМ 2 ступеня, яка є корелятом помірно виражених когнітивних порушень, тож різниця балів за шкалою MMSE є незначною і не дає в даній виборці можливості зробити очевидні висновки.

Табл. 1.

#### Кореляційний аналіз впливу коморбідності

Параметр	Коефіцієнт кореляції*	Критерій
МОНД	0,56	$p=0,01^{**}$
MMSE	0,047	$p=0,845$
DASS-21 – Депресія	-0,097	$p=0,685$
DASS-21 – Тривога	-0,474	$p=0,035^{**}$
DASS-21 – Стрес	0,413	$p=0,07$
FAS	0,699	$p<0,001^{**}$

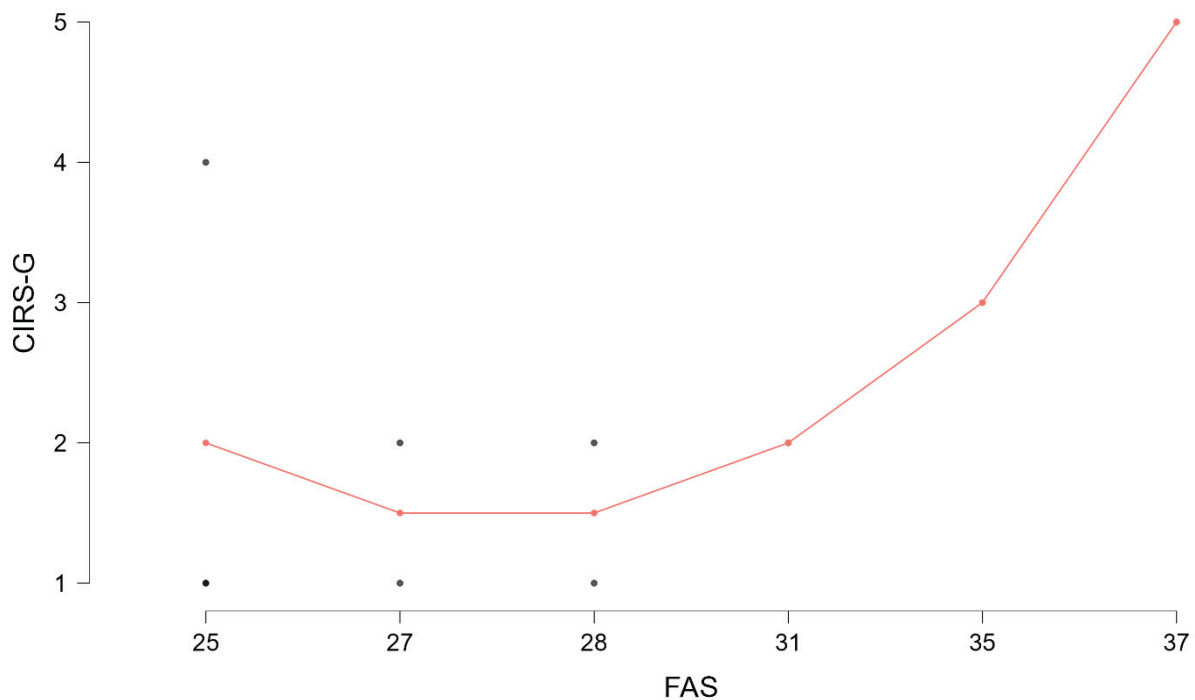
Примітки: \* – критерій Пірсона, \*\* – статистично достовірний зв'язок.

Наведені дані підтверджують, що наявність у пацієнта коморбідних захворювань напряду впливає на вираженість неврологічного дефіциту, що пояснюється єдністю факторів ризику та патологічними механізмами формування змін головного мозку при хронічній ішемії. Також результати кореляційного аналізу підтверджують, що астеничний синдром, який є превалюючим в клініці Long-COVID, напряду залежить від фону хронічних захворювань (мал. 1).

Враховуючи, що абсолютна більшість пацієнтів, які були прийняті до участі в дослідженні, перенесли COVID-19 в легкій або середньоважкій формі, можна зробити висновок, що коморбідність є не тільки одним з найважливіших факторів ризику розвитку ускладнень коронавірусної інфекції в гострому періоді, але й виявляє безпосередній вплив на формування дов-

готривалих наслідків. На сьогодні є очевидним, що оцінка коморбідного фону кожного пацієнта потребує персоналізованого підходу, особливо в умовах пандемії COVID-19.

Якими є перспективи лікування Long-COVID – це питання, яке ще тривалий час буде залишатись відкритим. Важливим є те, що при підборі схеми лікування повинні бути враховані основні патофізіологічні механізми розвитку різноманітної клінічної симптоматики цього синдрому. Всі пацієнти, що отримали лікування комбінацією препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат, відмітили покращення загального самопочуття та зменшення вираженості неврологічної симптоматики. У 2-х пацієнтів впродовж лікування виникли неускладнені гіпертонічні кризи, які були легко куповані. Інших небажаних ефектів або побічних явищ зареєстровано не було.



Мал. 1. Модель кореляційного зв'язку між оцінкою коморбідності за шкалою CIRS-G та вираженістю втоми за шкалою FAS.

Статистична обробка отриманих даних показала, що після лікування вираженість неврологічної симптоматики, оціненої за шкалою МОНД, знизилась з  $5,6 \pm 1,6$  до  $2,8 \pm 1$  ( $p < 0,01$ ). Помірно знизилась показники депресії та тривоги за шкалою DASS-21, з  $4,9 \pm 3,6$  до  $2,8 \pm 1,5$  ( $p < 0,01$ ) та з  $6,3 \pm 2,3$  до  $4,3 \pm 1,5$  ( $p < 0,01$ ) відповідно. Більш значна регресія була помічена за шкалою стресу – з  $10,3 \pm 3,1$  до  $7,5 \pm 1,9$  ( $p < 0,01$ ). Особливо помітним була різниця у вираженості втоми з  $28,8 \pm 4,1$  до  $20 \pm 1,2$  ( $p < 0,01$ ). Примітним є те, що достовірно значущих змін у когнітивній сфері по шкалі MMSE ( $p = 0,845$ ) не спостерігалось (табл. 2).

1,5 ( $p < 0,01$ ) відповідно. Більш значна регресія була помічена за шкалою стресу – з  $10,3 \pm 3,1$  до  $7,5 \pm 1,9$  ( $p < 0,01$ ). Особливо помітним була різниця у вираженості втоми з  $28,8 \pm 4,1$  до  $20 \pm 1,2$  ( $p < 0,01$ ). Примітним є те, що достовірно значущих змін у когнітивній сфері по шкалі MMSE ( $p = 0,845$ ) не спостерігалось (табл. 2).

Табл. 2.

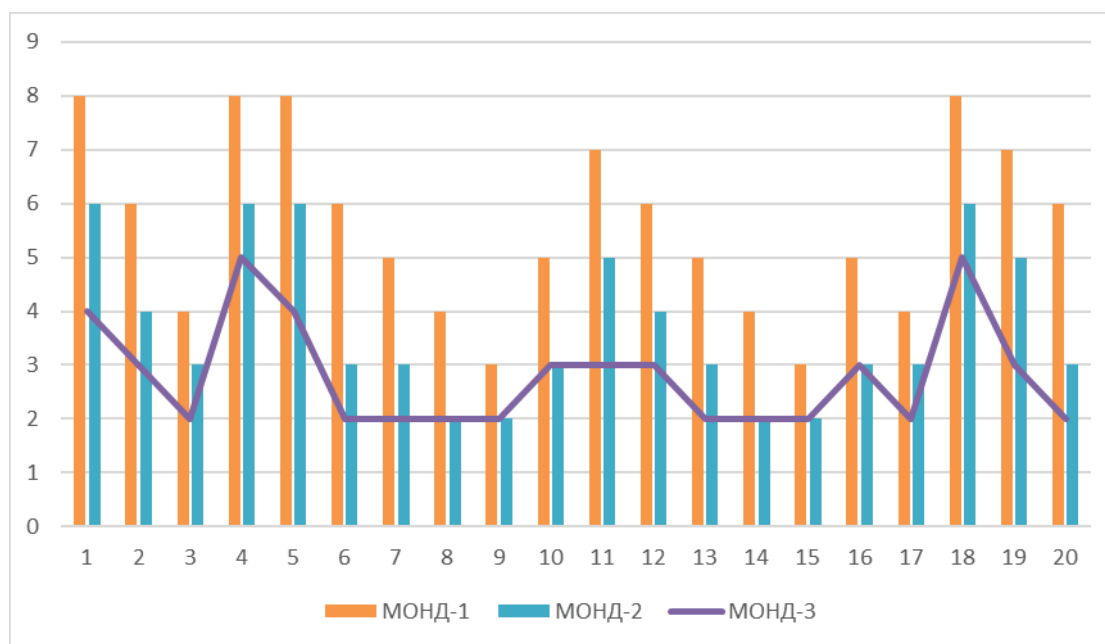
**Оцінка ефективності проведеного лікування пацієнтів з Long-COVID комбінацією препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат**

Параметр	1-й день	5-й день	10-й день	Критерій*
Кількість осіб	20; 100%			
Стать	жіноча 16; 80%		чоловіча 4; 20%	
Вік	59,8 $\pm$ 9,1 (47-76)			
CIRS-G	6,8 $\pm$ 2,5 (5-13)			
МОНД	5,6 $\pm$ 1,6 (3-8)	3,7 $\pm$ 1,4 (2-6)	2,8 $\pm$ 1 (2-5)	210** $p < 0,01$
MMSE	26,9 $\pm$ 0,7 (26-28)	-	27,6 $\pm$ 0,5 (27-28)	0,047 $p = 0,845$
DASS-21 (заг.)	21,5 $\pm$ 5,8 (11-34)	18,3 $\pm$ 4,7 (10-29)	14,6 $\pm$ 3,1 (9-21)	210** $p < 0,01$
Депресія	4,9 $\pm$ 3,6 (0-13)	4,3 $\pm$ 2,6 (0-10)	2,8 $\pm$ 1,5 (0-6)	135** $p < 0,01$
Тривога	6,3 $\pm$ 2,3 (3-10)	5,1 $\pm$ 1,7 (3-8)	4,3 $\pm$ 1,5 (2-7)	210** $p < 0,01$
Стрес	10,3 $\pm$ 3,1 (7-15)	8,9 $\pm$ 2,6 (5-14)	7,5 $\pm$ 1,9 (5-11)	210** $p < 0,01$
FAS	28,8 $\pm$ 4,1 (25-37)	25 $\pm$ 1,7 (23-28)	20 $\pm$ 1,2 (18-22)	210** $p < 0,01$

Примітки: \* – критерій Вілкоксона, \*\* – статистично достовірна відмінність.

Отримані результати щодо зміни вираженості неврологічної симптоматики за МОНД (мал. 2) пояснюються зменшенням скарг загального характеру

на головний біль та загальну слабкість. Окрім цього пацієнти, що страждають від несистемного запаморочення, також відмітили зменшення його інтенсивності.



Мал. 3. Зміни вираженості неврологічного дефіциту у пацієнтів з Long-COVID (МОНД-1 – сумарна кількість балів перед початком лікування, МОНД-2 – на 5-й день, МОНД-3 – після завершення курсу лікування).

Зміни вираженості неврологічного дефіциту у 30 пацієнтів з Long-COVID (МОНД) другої групи після завершення курсу лікування були достовірно нижчими, ніж у першій дослідній групі ( $P < 0,05$ ).

Зміни по шкалі неврологічного дефіциту відповідають змінам по шкалі втоми. Дана шкала тезисно, але доволі вичерпно оцінює не тільки загальну слабкість, але й суб'єктивні характеристики процесу мислення. Після проведеного курсу лікування пацієнти відмічали покращення здатності концентруватись на виконуваному завданні, що є важливим при терапії так званого «brain fog». «Мозковий туман», викликаний SARS-CoV-2, характеризується збентеженням, забудькуватістю, відсутністю концентрації та ясності розуму. Вважається, що на клітинному рівні мозковий туман викликається високим рівнем запалення та змінами в гормонах, які визначають ваш настрій, енергію та концентрацію. Незбалансований рівень гормонів призводить до збою всієї системи. При цьому слід зазначити, що загальний бал за MMSE значуще не змінився. Такі відмінності свідчать про те, для покращення когнітивних здібностей необхідний більш тривалий, індивідуалізований і комплексний підхід з урахуванням коморбідного фону.

При оцінці змін емоційно-вольової сфери за шкалою DASS-21 найкращі результати були відмічені у блоці стресу. Зниження депресії та тривоги також були статистично достовірними, але менш значними. Це, ймовірно, пов'язано з тим, що виражені

органічно-депресивні розлади були критеріями виключення при підборі пацієнтів для участі в дослідженні. Тим не менше, серед пацієнтів з легкими та помірно вираженими порушеннями емоційно-вольової сфери комбінація препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат може ефективно застосовуватись.

## ВИСНОВКИ

1. Коморбідність є важливим фактором ризику розвитку Long-COVID, незалежно від важкості перебігу інфекції SARS-CoV-2 в гострому періоді.
2. При підборі схеми лікування довготривалих наслідків Long-COVID важливий персоналізований підхід до пацієнтів, що враховує як широкий спектр скарг, так і корекцію лікування хронічних захворювань.
3. Комбінація препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат є патогенетично обґрунтованою та безпечною при лікуванні пацієнтів з Long-COVID.
4. Застосування даної комбінації лікарських засобів призводить до зменшення астеничного синдрому, що, в свою чергу, позитивно впливає на редукцію когнітивних проявів Long-COVID у вигляді «brain fog».
5. За умови комплексного та мультидисциплінарного підходу Ксаврон, Тіворель та Ксилат можуть бути ефективними для медикаментозної терапії помірних тривожно-депресивних розладів при комбінації з методами фізичної реабілітації та психологічної підтримки.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Gromova O. A., Torshin I. Y. u., Semenov V. A., Putilina M. V., Chuchalin A. G. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2020. Vol. 120(11). P. 11-21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
- Vink M., Vink-Niese A. Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)*. 2020. Vol. 8(4). P. 552. Published 2020 Dec 11. doi:10.3390/healthcare8040552.
- Mahase E. Long covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020. Vol. 371: m3981. Published 2020 Oct 14. doi:10.1136/bmj.m3981.
- Sacchi M. C., Tamiazzo S., Stobbione P., Agatea L., DeGaspari P., Stecca A., Lauritano E. C., Roveta A., Tozzoli R., Guaschino R., Bonometti R. SARS-CoV-2 infection as a trigger of auto immune response. *Clin Transl Sci*. 2021. Vol. 14(3). P. 898-907. doi: 10.1111/cts.12953. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33306235; PMCID: PMC8212749/
- WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. doi: 10.1016 / S1473-3099(21)00703-9.
- Halpin S. J., McIvor C., Whyatt G., et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021. Vol. 93(2). P. 1013-1022. doi:10.1002/jmv.26368.
- NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- Резолюція телемосту «Медикаментозна реабілітація пацієнтів з Long COVID». 2 вересня 2021 року м. Київ.
- Черній Т. В., Фокіна Д. О., Черній В. І. Комплексне лікування хворих з хронічною ішемією мозку. Цілеспрямована корекція когнітивних порушень та відновлення рухових функцій після перенесеного мозкового інсульту. *Клінічна та профілактична медицина*. 2020. Том 4. № 14. С. 33-43. doi: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(14\).2020.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(14).2020.02)

## REFERENCES

- Gromova, O.A., Torshin, I.Y.u, Semenov, V.A., Putilina, M.V., Chuchalin, A.G. (2020). Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S. S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*, 120(11), 11-21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
- Vink, M., Vink-Niese, A. (2020). Could Cognitive Behavioural Therapy Be an Effective Treatment for Long COVID and Post COVID-19 Fatigue Syndrome? Lessons from the Qure Study for Q-Fever Fatigue Syndrome. *Healthcare (Basel)*, 8(4), 552. doi:10.3390/healthcare8040552.
- Mahase, E. (2020). Long Covid could be four different syndromes, review suggests. *BMJ*, 371, m3981. doi:10.1136/bmj.m3981.
- Sacchi, M.C., Tamiazzo, S., Stobbione, P., Agatea, L., DeGaspari, P., Stecca, A., Lauritano, E.C., Roveta, A., Tozzoli, R., Guaschino, R., Bonometti, R. (2021). SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci.*, 14(3), 898-907. doi: 10.1111/cts.12953.
- WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus (2021). 6 October 2021. doi: 10.1016 / S1473-3099(21)00703-9.
- Halpin, S.J., McIvor, C., Whyatt, G., et al. (2021). Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol.*, 93(2), 1013-1022. doi:10.1002/jmv.26368.
- NICE guideline [NG188] (2021). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
- Rezolyutsiya telemostu «Medykamentozna rehabilitatsiya patsiyentiv z Long COVID». 2 veresnya 2021 roku m. Kyiv [Resolution of the telebridge «Medical rehabilitation of patients with Long COVID»] (2021). September 2, 2021, Kyiv, Ukraine. (In Ukrainian)
- Cherniy, T.V., Fokina, D.O., Cherniy, V. I. Kompleksne likuvannya khvorykh z khronichnoyu ishemiyeyu mozku. Tsilespryamovana korektsiya kohnityvnykh porushen' ta vidnovlennya rukhovyykh funktsiy pislya perenesenoho mozkovoho insul'tu [Black Comprehensive treatment of patients with chronic brain ischemia. Targeted correction of cognitive impairments and restoration of motor functions after a stroke]. *Clinical and preventive medicine*, 4, 14, 33-43. doi: [https://doi.org/10.31612/2616-4868.4\(14\).2020.02](https://doi.org/10.31612/2616-4868.4(14).2020.02) (In Ukrainian).

## Summary

### THE ROLE OF COMORBIDITY IN THE DEVELOPMENT OF LONG-COVID

T. V. Chernii, V. I. Chernii, D. A. Fokina

State Scientific Institution «Scientific and Practical Center of Preventive and Clinical Medicine» of the State Administration of Affairs, Kyiv, Ukraine

**Introduction.** Elimination of intracellular energy deficit and «smoldering» systemic inflammation, as well as elimination of water-electrolyte and metabolic disorders can be singled out as the main directions of therapy for the long-term consequences of Long COVID

The aim: to study and analyze the results of treatment with a pathogenetically justified combination of drugs Xavron, Tivorel and Xylat in patients with asthenic manifestations in the framework of Long-COVID.

**Materials and methods.** During 2021, a clinical and neurological examination of 50 patients aged 47 to 76 years with a diagnosis of chronic cerebral ischemia (CMI) and an asthenic syndrome that persisted for more than 3 months after a laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection was carried out. The diagnosis was confirmed by the results of a clinical-neurological and neuropsychological examination using scales for the assessment of cognitive function (MMSE), emotional status (DASS-21), fatigue (FAS) and the neurological deficit assessment scale (MOND) developed by us. 20 patients additionally received a 10-day course of infusions of a combination of Xavron drugs in a dose of 30 mg No. 10, Tivorel 100.0 No. 5, and Xylate 200.0 No. 5 every other day, respectively. Thus, 50 patients were divided into two groups: the first – 20 people and the second – 30 people.

**Results.** Correlation analysis revealed a strong positive correlation between the CIRS-G comorbidity score and the MOND score. A positive correlation coefficient between comorbidity and asthenic syndrome, assessed on the FAS scale, was also expressed – 0.699 ( $p < 0.001$ ).

A somewhat weaker negative relationship was found between anxiety and the number of points on the CIRS-G scale – -0.474 ( $p = 0.035$ ). At the same time, the assessment of other parameters on the DASS-21 scale, such as depression and stress, did not show a reliably significant correlation effect. Also, the severity of cognitive deficits in this group did not depend on the number of comorbid diseases. There was also a positive correlation coefficient between comorbidity and asthenic syndrome as assessed by FAS – 0.699 ( $p < 0.001$ ). A weaker negative correlation was seen between anxiety and CIRS-G – -0.474 ( $p = 0.035$ ). However, other DASS-21 scores, such as depression and stress, did not show a significant correlation effect. Also, the severity of cognitive deficits in this group did not depend on the number of comorbidities. All patients who received treatment with a combination of Xavron, Tivorel and Xylat noted an improvement in general well-being and a decrease in the severity of neurological symptoms. Changes in the severity of neurological deficit in 30 patients with Long-COVID (MOND) of the second group after the completion of the treatment course were significantly lower than in the first research group ( $P < 0.05$ ).

**Conclusions.** The combination of Xavron, Tivorel and Xylat is pathogenetically primed and safe for the treatment of patients with long-covid. the use of this drug combination leads to reduction of asthenic syndrome, which, in turn, positively influences the reduction of cognitive manifestations of long-covid in the form of «brain fog».

**Ключові слова:** Long-COVID, коморбідність, нейропсихологічне дослідження, хронічна ішемія мозку