

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

**В.І. Черній, Т.В. Черній, Д.О. Фокіна**

**Неврологічні прояви Long-COVID. Принципи лікування**

*Методичні рекомендації*



**Київ 2022**

Методичні рекомендації неврологічні прояви Long-COVID. Принципи лікування / Уклад. Черній В.І., Черній Т.В., Фокіна Д.О.; ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС. – К., 2021. – 43 с.

Схвалено Науково – методичною радою ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» ДУС  
Протокол № 3 від 28 липня 2022 р

**Укладачі:**

**Черній Володимир Ілліч**, доктор мед.наук, професор, член-корр. АМН України, головний науковий співробітник наукового відділу малоінвазивної хірургії

**Черній Тетяна Володимирівна**, доктор мед.наук, професор, головний науковий співробітник наукового відділу внутрішньої медицини

**Фокіна Даря Олександрівна**, аспірант наукового відділу внутрішньої медицини

**Рецензенти:**

**Кузнецова Світлана Михайлівна** - завідувач відділом судинної патології головного мозку ДУ «Інститут геронтології ім. Д.Ф. Чеботарьова НАМН України», член-кореспондент НАМН України, доктор мед. наук, професор

**Новицька - Усенко Людмила Василівна** - професор кафедри анестезіології та інтенсивної терапії Дніпровського державного медичного університету, д.мед.н., проф., чл.-кор. НАН України, чл.-кор. НАМН України

Методичні рекомендації «Неврологічні прояви Long-COVID. Принципи лікування» містять зрозуміло та доступно висвітлені основні сучасні уявлення про етіопатогенез неврологічних проявів наслідків інфекції SARS-CoV-2. В науковому творі узагальнено інформацію про сучасні класифікації, клінічний перебіг, принципи діагностики та диференційну діагностику Long-COVID.

На основі ґрунтовного аналізу наукових даних та міжнародних протоколів лікування авторами розроблений комплекс заходів медикаментозної, фізичної та психологічної реабілітації, який може бути рекомендований для застосування в даній категорії пацієнтів. Також в методичних рекомендації містяться унікальні дані дослідження щодо застосування методів синдромно-патогенетичної терапії у пацієнтів з Long-COVID комбінацією лікарських засобів едаравону, L-аргініну з L-карнітином та ксилітолу. Представлені результати показали зменшення астеничного синдрому, який є провідним у пацієнтів з довготривалими наслідками перенесеної коронавірусної інфекції.

## Зміст

1. Основні патофізіологічні механізми та різноманітність фенотипів Long-COVID.
2. Особливості перебігу вірусної інфекції SARS-CoV-2.
3. Особливості ураження ЦНС при Long-COVID.
4. Можливості реабілітації після COVID-19
5. Long-COVID в клінічній практиці лікаря-невролога.
6. Застосування методів синдромно-патогенетичної терапії у пацієнтів з Long-COVID.
7. Список літератури

### ***1. Основні патофізіологічні механізми та різноманітність фенотипів Long-COVID.***

На сьогоднішній день існує багато доказів того, що вірусна інфекція, викликана SARS-CoV-2, поряд з ураженням легень та судин, здатна на пряму пошкоджувати нервову систему. Систематизація літературних даних вказує на те, що основними механізмами нейроінвазії SARS-CoV-2 імовірно є аксональний ретроградний транспорт по волокнах нюхового і блукаючого нервів; проникнення через пошкоджений гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) або міграція імунокомпетентних клітин, що містять вірусні частинки, через неушкоджений гематоенцефалічний бар'єр. Дослідження на мишах довели, що спайковий білок коронавірусу SARS-CoV-2 здатен проникати в мозок через нюхові цибулини,

долаючи гематоенцефалічний бар'єр, він викликає безпосередні зміни в головному мозку. Патогенез перебігу важкого COVID-19 зумовлений тим, що порушення дихання викликані не тільки інфекцією у легенях, але й проникненням вірусу в дихальні центри головного мозку[1].

Відомо, що вірус-індуцибельну загибель нейронів спричиняє не лише прямий цитотоксичний ефект, але також і вплив дисрегуляції ренін-ангіотензинової системи мозку та вивільнення великої кількості запальних цитокінів. Дослідження показали, що клітини нейроглії задіяні в ініціації та підтримці нейрозапальних та нейродегенеративних процесів унаслідок активації їх прозапального фенотипу [2].

У носоглотці вірус «живе» не більше десяти днів. Численні дослідження вказують на те, що SARS-CoV-2 здатний порушувати роботу всіх систем організму завдяки здатності проникати з носоглотки в кров та швидко поширюватись, таким чином впливаючи на функціонування роботи серцево-судинної, нервової, травної та інших систем.

Існує дві гіпотези щодо функціонування вірусу при Long-COVID, які не виключають одна одну: перша – вірус залишається у клітинах організму, у наслідок чого імунна система постійно контактує з ним, що призводить до активації вірусу, друга – імунна система має гіперактивну реакцію та атакує власні клітини, в результаті чого запускається процес розвитку аутоімунного захворювання[3,4]. Доведено, що існують різні фенотипи Long-COVID: постковідні міокардити, анемії, неврологічні ускладнення, синдром хронічної втоми, задишка, метаболічні порушення, маніфестація нейродегенеративних захворювань. При різних клінічних проявах Long-COVID об'єднує єдиний механізм розвитку ускладнень.

Пусковими у розвитку постковідних ускладнень є 3 патофізіологічні синдроми: ендотеліт, системне фонове запалення, пульмоніт та виражений клінічний синдром: астенія [5].

Вчені сходяться в думці, що ендотеліт при COVID-19 відіграє провідну роль. Вірус SARS-CoV-2 може безпосередньо інфікувати ендотеліальні клітини, проникаючи через рецептори АПФ-2, внаслідок чого виникає дифузне запалення ендотелію. Пряме або опосередковане ураження ендотеліоцитів є причиною вираженої дисфункції ендотелію. Порушення регуляції ендотелію, активації лейкоцитів, утворення NETs, відкладення комплекменту та споживання тромбоцитів зумовлюють появу протромботичного стану (імунотромбоз), що може призвести не тільки до значних тромботичних ускладнень, а і до порушень мікроциркуляції, вазоконстрикції, розвитку ішемії органів, запалення та набряку тканин, прокоагуляції [6].

Було виявлено, що нуклеокапсидний білок (NP) SARS-CoV-2 активує ендотеліальні клітини людини через сигнальні шляхи Toll-подібного рецептора 2 (TLR2)/NF- $\kappa$ B і мітоген-активованої протеїнкінази (MAPK). [7]. Ендотеліальна дисфункція, що виникає під впливом SARS-CoV-2, призводить до масивного тромбоутворення та закупорки дрібних судин легенів, нирок, серця, печінки та інших органів мікротромбами, що спричиняє порушення мікроциркуляції в цих органах та відповідно порушення їх функції. Пошкодження ендотелію у пацієнтів із COVID-19 призводить до перетворення поверхні з антитромботичної на протромботичну. У разі оголення проадгезивної поверхні субендотеліального матриксу його компоненти - адгезивні білки (фактор фон Віллебранда, колаген, фібронектин, тромбоспондин, фібриноген) негайно включаються до процесу утворення первинного (судинно-тромбоцитарного) тромбу і, потім – гіперкоагуляції [8].

Причиною розвитку системного фонового «тліючого» запалення у постковідному періоді є ушкодження ендотелію судин цитокинами та вільними радикалами при гіперімунній реакції. Пацієнти після одужання мали вищу концентрацію цитокінів у сироватці крові (інтерлейкіни 2, 4, 6, 17), у порівнянні з контрольною групою. Це вказує на те, що запальний процес продовжується і після одужання. Цитокини збільшують проникність гематоенцефалічного бар'єру, що надає вірусоможливість надалі інфікувати астроцити та мікроглію,

активувати каскад нейрозапалення і нейродегенерації. Встановлено чіткий кореляційний зв'язок між маркерами оксидативного стресу та тяжкістю перебігу SARS-CoV-2. Збільшення продукції АФК та зниження антиоксидантного захисту відіграє основну роль у патогенезі SARS-CoV-2, прогресуванні та тяжкості перебігу захворювання. Формування оксидативного стресу через активацію факторів транскрипції, таких як NF-κB, призводить до прозапальної відповіді в організмі. Активованій за допомогою АФК NF-κB шлях передачі сигналу, індукований SARS-CoV 3CLpro, можна вважати найважливішою складовою патофізіології SARS-CoV. Крім того, інша протеаза SARS-CoV, білок 3a, була пов'язана з активацією мітохондріальних шляхів загибелі клітин [8].

Проведені патоморфологічні дослідження доводять наявність пошкодження ЦНС у померлих від COVID-19, а саме: неспецифічні зміни нервових клітин (гостре набухання, первинне подразнення, каріоцитоліз, клітини-гіні, нейронофагія та сателітоз) та ознаки порушення кровообігу (периваскулярного та перицелярного), повнокровність судин мікроциркуляторного русла як наслідок гіпоксії та прямої нейропатогенної дії вірусу. [9].

В численних дослідженнях доведено, що для проникнення у клітини людини SARS-CoV-2 використовує рецептор АПФ-2, який експресується в епітелії дихальних шляхів, нирках, тонкій кишці, паренхімі легень та ендотелії судин. АПФ-2 рецептори у фізіологічних умовах також широко експресуються в клітинах ЦНС. У недавньому дослідженні продемонстровано широко поширену експресію білка АПФ-2 у нейронах та гліальних клітинах перивентрикулярних утворень головного мозку людини, nucleus tractus solitarius, nucleus paraventricularis hypothalami, та ростральній вентролатеральній сірій речовині. [10]. Експресія АПФ-2 також виявляється у чорній субстанції, середній скроневої звивині, задній поясній корі та нюховій цибуліні. Проникнення вірусу в мозок відбувається через мієлінову оболонку нюхових нервів. Деякі автори припускають, що шлях легені-кишківник-мозок може бути додатковим напрямком проникнення SARS-CoV-2 у ЦНС через волокна блукаючого нерва, які іннервують нижні дихальні шляхи та велику частину шлунково-кишкового

тракту [11]. В іншому дослідженні аутопсійного матеріалу було ідентифіковано вірусні частинки SARS-CoV-2 в ендотелії капілярів та нейронах лобової частки. Дослідження показало, що нейрони містять вірусні частинки, які упаковані в розширені везикули. Електронно-мікроскопічне дослідження відобразило фази ендо- та екзоцитозу вірусних частинок ендотеліальними клітинами [12]. Описаний ще один механізм – вірус здатний інфікувати лейкоцити, які в свою чергу здатні проникати через гематоенцефалічний бар'єр. Цей механізм у літературі відомий як «троянський кінь». Трансендотеліальна міграція інфікованих макрофагів CD169+, що експресують АПФ2, також може сприяти вірусній інвазії. Всі перераховані шляхи розповсюдження інфекції можуть пояснити багато неврологічних симптомів, що спостерігаються у пацієнтів з COVID-19 [2].

## ***2. Особливості перебігу вірусної інфекції SARS-CoV-2.***

Коронавірусна інфекція COVID-19 (МКХ-10 U07.1), спричинена вірусом SARS-CoV-2 (геном NC\_045512.2 за кодом NCBI), становить небезпеку через високу контагіозність та викликані нею ускладнення [13].

Типовий клінічний перебіг COVID-19 триває до 3-4 тижнів і не залишає по собі довготривалих наслідків. Ймовірність захворювання та госпіталізації різко знижується, якщо пройти повну імунізацію однієї з безпечних і високоефективних вакцин.

Автори виділяють три основних категорії пацієнтів, які мають тривалий перебіг хвороби, або так званий 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. Дані програми UK COVIDSymptom Study, яка має понад чотири мільйони постійних користувачів, свідчать про те, що значна кількість людей повідомляють про симптоми протягом місяця, а від 10% до 20% повідомляють про ускладнення довше [14, 15].

За даними ВОЗ списку загальних входять наступні симптоми: втома, задишка та зниження розумових здібностей, таких як пам'ять або brain fog (когнітивна дисфункція) [16]. 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) [17].

Кардіологічні симптоми включають відчуття серцебиття, тахікардію та брадикардію, до респіраторних симптомів належить задишка як наслідок прямого пошкодження легень. Окрім цього, у пацієнтів може спостерігатися втрата апетиту через шлунково-кишкові симптоми. Деякі пацієнти, що перенесли гостре пошкодження нирок, вимушені проходити тривалий діаліз після COVID". Також чимало пацієнтів скаржаться на випадання волосся і появу висипу [18].

На даний момент існує достатньо доказів можливого існування постковідного синдрому (Post-COVID-19 syndrome) для визначення довготривалих наслідків інфекції SARS-CoV-2 [19]. До їх числа входить значна кількість потенційних нових симптомів, які можуть з'явитися у пацієнтів через чотири і більше тижнів після початкового зараження. Такі стани також відомі як тривалий COVID, довготривалий COVID, пост-гострий COVID-19, довгострокові наслідки COVID або хронічний COVID [20]. Постковідний синдром внесений до Міжнародного класифікатора хвороб (МКХ-10) в рубриці U09.9 «Post COVID-19 condition».



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) [21].

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.

За різними даними від 15% до 80% пацієнтів можуть відчувати довготривалі наслідки перенесеної COVID-19 і це широкий спектр нових або ускладнення поточних проблем зі здоров'ям. Навіть у людей, які мали безсимптомний перебіг, може спостерігатися тривалий COVID. У звіті, опублікованому CDC, описано стійкі симптоми у пацієнтів із переважно легкою формою COVID-19. Загалом 35% пацієнтів повідомили, що не повернулися до вихідного стану здоров'я. Слід відмітити, що був виявлений зв'язок між наявністю основних хронічних захворювань та неповерненням до вихідного стану здоров'я, причому про це повідомляли 28% пацієнтів із 1 хронічним станом, 46% із 2 хронічними захворюваннями та 57% серед тих, хто має 3 або більше хронічних захворювань. Серед інших факторів ризику неможливості повернутися до звичайного стану здоров'я – ожиріння та наявність основного психічного захворювання. Цікавим виявилось те, що лише 7% пацієнтів з усіх, хто брав участь у цьому дослідженні, були госпіталізовані після первинного тестування [22]. Це зумовлює необхідність ретельного збору анамнезу та методів діагностики для виявлення груп ризику та вибору мір профілактики Long-COVID.

### ***3. Особливості ураження ЦНС при Long-COVID.***

Неврологічні прояви COVID-19 вказують на про високу нейротропність SARS-CoV-2. Їх можна умовно поділити на дві категорії: центральні та

периферичні. Центральні прояви включають головний біль, запаморочення, порушення свідомості, енцефалопатію, делірій, сплутаність свідомості, синкопальні стани, судоми, утруднення ходи, цереброваскулярні порушення, енцефаліт та постінфекційні аутоімунні реакції. Периферичні розлади включають ізольовану дисфункцію черепних нервів (аносмію та агевзію), синдром Гійєна-Барре та міозитоподібне пошкодження м'язів[2].

До гострих неврологічних ускладнень SARS-CoV-2 зокрема входить інсульт, поширеність якого значно збільшується при COVID-19. За різними даними венозна тромбоемболія та інсульт виникли у близько 3-20% пацієнтів [23].

Після контакту вірусних частинок SARS-CoV-2 зі слизовою оболонкою носа, очей, гортані, трахеї, нижніх дихальних шляхів чи шлунково-кишкового тракту вірус стимулює підвищення вивільнення цитокінів, що призводить до ушкодження тканин. У випадках тяжкого перебігу COVID-19 спостерігається високий рівень прозапальних цитокінів (інтерлейкін (ІЛ)-1 $\beta$ , ІЛ-2 та рецептор ІЛ-2, -4, -10, -18, інтерферон- $\gamma$ , С-реактивний білок, фактор некрозу пухлин (ФНП)- $\alpha$ , фактор зростання колоній гранулоцитів, хемокін CXCL10, білок-хемоатрактант моноцитів MCP-1, прозапальний білок макрофагів MIF1 $\alpha$ , феритин та ін.). Наразі відомо, що гостра респіраторна недостатність та системне запалення сприяють зниженню когнітивних функцій. Гіперактивація прозапальних факторів, підвищення схильності до тромбоутворення та ендотеліальна дисфункція сприяють підвищенню ризику розвитку цереброваскулярної патології та дегенеративних змін нервової тканини.

Припускається, що прояви COVID-19 можуть бути пов'язані з порушенням холінергічної нейротрансмісії. Таке припущення засновано на тому факті, що деякі із симптомів та клінічних ознак COVID-19 (насамперед, «цитокіновий шторм») можна пояснити дисфункцією холінергічних протизапальних сигнальних шляхів. Наприклад, нікотинний рецептор ацетилхоліну  $\alpha 7$  потенційно залучений у модулювання секреції прозапальних цитокінів (і, отже, гальмування «цитокінового шторму»). Аносмія та тромбоемболічні ускладнення

також можуть бути пов'язані з дисфункцією нікотинової холінергічної системи. Окрім того, інвазія вірусу SARS CoV-2 асоціюється з формуванням антитіл до рецептора ацетилхоліну. Відповідно вплив на нікотиніві холінергічні рецептори слід розглядати як потенційний варіант лікування неврологічних наслідків коронавірусної інфекції. Системне запалення та нейротропна інвазія віріонів зумовлює ураження дихального центру в стовбурі головного мозку, що посилює гіпоксію пацієнтів з COVID-19. Гіпоксія зумовлює подальше ушкодження нервової тканини та руйнування ГЕБ, що призводить до формування *circulus vitiosus* «вірусна пневмонія - гіпоксія мозку - ушкодження дихального центру - посилення гіпоксії» і пояснює частоту неврологічних порушень у пацієнтів з тяжким перебігом інфекції.

Важливо відмітити, що навіть при пошкодженні цілісності гематоенцефалічного бар'єру, цереброспінальна рідина може бути повністю позбавлена вірусних частинок. При дослідженні зразків ліквору цілісність гематоенцефалічного бар'єру оцінювалася так званим альбуміновим коефіцієнтом Q (відношення концентрації альбуміну в лікворі до концентрації альбуміну в сироватці крові) з корекцією на вік. Значення коефіцієнта Q були підвищені у 58% обстежених пацієнтів. У той же час, в лікворі були відсутні РНК SARS-CoV-2 та антитіла до вірусу. Слідів вірусної РНК не було знайдено також у пацієнтів з полірадикулонейропатією (синдром Гійєна-Барре). Ці дані дозволяють припустити, що неврологічні ускладнення скоріше не пов'язані з прямою інвазією вірусу SARS-CoV-2 в ЦНС[13].

Аносмія/агевзія, що спостерігаються у більшості пацієнтів з COVID-19, можуть пояснюватися не тільки ішемічним пошкодженням ЦНС або вірусним пошкодженням нейронних клітин у нюхових цибулинах, але й різким підвищенням концентрацій ІЛ-6 у сенсорних нейронах. Як відомо, ІЛ-6 відіграє ключову роль у патогенезі цитокінового шторму, сприяючи індукції білків гострої фази (С-реактивний білок, сироватковий амілоїд А,  $\alpha$ 1-антихімотрипсин, гаптоглобін, фібриноген, компоненти комплементу, феритин та ін.) та активації каскаду коагуляції крові, дисемінованого внутрішньосудинного згортання.

Неврологічні ускладнення є більш ймовірними при важкому перебігу COVID-19, при так званому цитокиновому штормі (особливо на тлі коморбідних патологій – ожиріння, цукрового діабету 2-го типу, атеросклерозу, патології печінки). Систематичний огляд 914 статей від PubMed, додаткових 208 записів, ідентифікованих за допомогою MedRxiv і 6 додаткових статей виявив основні фактори ризику розвитку хронічної втоми через 6 місяців після початку захворювання. Дослідники показали, що клінічні та лабораторні ознаки, які вказують на тяжкість гострої інфекції, були найбільш послідовними предикторами, включаючи наступне: наявність маркерів імунної відповіді, у тому числі маркерів гепатиту; оцінка тяжкості гострого захворювання, зокрема втоми; і пов'язані з цим функціональні порушення (наприклад, кількість ліжко-днів). Крім того, у дослідженнях було виявлено певні дані про тривожність, усвідомлюваний стрес, невротизм, та преморбідний дистрес як фактори ризику. [24].

В літературі з'являються нові дані про патогенний вплив коронавірусу на віром людини. Системний аналіз виявив 114 генів, що асоційовані з відповіддю на інфекцію SARS-CoV-2. Більшість цих генів містилося на 6-й хромосомі в так званому локусі HLA, що кодує людські лейкоцитарні антигени класу II. Було показано, що сприйнятливості до інфікування SARS-CoV-2 була пов'язана з геном, що кодує епітеліально-специфічний репресор транскрипції, що бере участь у захворюваннях дихальних шляхів (ген ENF). Також було підтверджено асоціація тканино-специфічної експресії білка АПФ (ген ACE2) у зміні сприйнятливості до SARS-CoV-2.

За допомогою систематичного комп'ютерного аналізу доступних на даний момент публікацій за неврологічними проявами COVID-19 (2374 публікації в PUBMED) було описано комплекс взаємодій між інфікуванням SARS-CoV-2, порушеннями обміну нейротрансмітерів (ацетилхоліну, дофаміну, серотоніну та ГАМК), енкефалінів та нейротрофінів, мікронутрієнтами, хронічним та гострим запаленням, енцефалопатією, ішемією головного мозку та нейродегенерацією[13].

Показано, що коронавірусна інфекція може порушувати активність рецепторів бета-ендорфіну, енкефалінів, нейротрофінів та змінювати гомеостаз дофаміну, серотоніну та ГАМК. Відповідні порушення обміну нейротрансмітерів асоційовані, ймовірно, з різким посиленням фону гострого та хронічного запалення внаслідок «цитокінового шторму», який також стимулює розвиток демієлінізації нейронів. Ці процеси можуть послаблюватися при підвищенні забезпеченості мікронутрієнтів (фолати, піридоксин - вітамін В6, ретиноїди - вітамін А, L-аскорбат - вітамін С, міоїнозитол, цинк, селен, омега-3 поліненасичені жирні кислоти) до адекватних рівнів.

Для відновлення активності відповідних нейротрансмітерних шляхів також можуть використовуватися модулятори нейротрансмітерного метаболізму (наприклад, цитидилфосфохолін для активації холінергічної нейротрансмісії та ін.).

Патологічний вплив SARS-CoV-2 істотно посилюється за наявності у пацієнта патології з вираженим хронічним запаленням (остеоартрит, астма, атеросклероз, біліарний цироз, гломерулонефрит, розсіяний склероз, псоріаз та ін.). Хронічне запалення має вплив на порушення мієлінізації ЦНС через посилену активацію В-лімфоцитів та синтез імуноглобулінів, підвищення активності Toll-подібних рецепторів (які сприяють формуванню «цитокінового шторму»), тромбоемболії та ушкодженням нирок (альбумінурія).

Гостре та хронічне запалення, активація процесів тромбоутворення роблять внесок у патофізіологію хронічної ішемії головного мозку, яка пов'язана з атеросклерозом та кальцинозом артерій (особливо на тлі ожиріння), дисфункцією CD4<sup>+</sup> та CD8<sup>+</sup> Т-клітин, зниженням синтезу нейротрофінів. Ці процеси підвищують ризик розвитку судинної деменції та серцево-судинних патологій. Крім того, гостре та хронічне запалення, що викликається коронавірусом SARS-CoV-2, сприяє демієлінізації, полінейропатії та в цілому прискоренню перебігу нейродегенеративних патологій, включаючи такі діагнози, як G30.9 Хвороба Альцгеймера неуточнена, G31.9 Дегенеративна хвороба нервової системи неуточнена, G62.9

Полінейропатія неуточнена. Нейродегенеративні зміни в ПНР сприяють порушенням функції м'язів («G70.0 Myasthenia gravis», «G72.9 Міопатія неуточнена») та ін..

Аналіз ключових діагнозів МКХ-10 показує складність асоціацій між інфекцією COVID-19 та неврологічними проявами. COVID-19 провокує низку таких наслідків, як I63.9 Інфаркт мозку неуточнений, демієлінізація, G62.9 Полінейропатія неуточнена, G61.0 Синдром Гійєна-Барре, G03.9 Менінгіт неуточнений. Окрім цього COVID-19 погіршує перебіг ряду важких неврологічних захворювань (G35 Розсіяний склероз, G40.9 Епілепсія неуточнена, G30.9 Хвороба Альцгеймера неуточнена, G31.9 Дегенеративна хвороба нервової системи неуточнена). Також жорсткі карантинні обмеження стимулюють розвиток нервово-психічних захворювань F43.1 Посттравматичний стресовий розлад, F41.9 Тривожний розлад неуточнений [13].

Метааналіз 7 досліджень (n=409) пацієнтів з COVID-19 ідентифікував такі основні неврологічні зміни: головний біль (16,8%), запаморочення (13,9%), зміна свідомості (11,2%), гострий вірусний менінгіт/ енцефаліт (6,1%), гіпоксична енцефалопатія (5,6%), епілептичні напади (1,7%), невралгія (1,2%) та атаксія (0,7%). Результати цього та інших досліджень підсумовані у табл.1.

<b>Прояви</b>	<b>Частота (%)</b>	<b>Нотатки</b>
<b>Аносмія/агевзія</b>	5-88	Обидва симптоми можуть виникати одночасно; рання симптоматика, зберігається впродовж всього періоду захворювання
<b>Міалгія</b>	11-54	Пов'язана з стомлюваністю, аномальними рівнями креатинкінази та запальних маркерів
<b>Головний біль</b>	8-34	Неспецифічний
<b>Запаморочення</b>	9-25	Неспецифічне

<b>Гіпоксична енцефалопатія</b>	5-9	Також відомі більш тяжкі випадки – некротична та геморагічна енцефалопатія, енцефаломієліт (<1%)
<b>Цереброваскулярні захворювання</b>	2-6	Здебільшого ішемічні (рідко – геморагічні) інсульти, в тому числі у супроводі венозного тромбозу
<b>Менінгіт/енцефаліт</b>	4-7	Гострий, вірусний
<b>Епіліптичні напади</b>	1-3	–
<b>Невралгія</b>	<2	Неспецифічна
<b>Рабдоміоліз</b>	<1	–
<b>Синдром Гійєна-Барре</b>	<1	В тому числі гостра моторна аксональна нейропатія, синдром Міллера Фішера
<b>Атаксія, судоми</b>	<1	Супроводжують енцефалопатію, інсульт

Табл. 1 Частота різних неврологічних проявів на тлі COVID-19 (за результатами цитованих у оригінальних досліджень та метааналізів) [13].

Порушення психіки представлені когнітивними, соматизованими розладами тривожно-фобічного (8,5–28,8%) та депресивного (9,5–16,5%) спектру. За даними системного огляду, неврологічні порушення виявляються у 25% хворих. До таких порушень належать ажитація, панічні атаки, сплутаність свідомості, психомоторне збудження, дезорієнтація, делірій, сомноленція, оглушення, сопор, кома, епілептичні напади, церебральні дисгемії. З відомих форм судинної патології частку інфаркту мозку припадає 5–31%, на геморагічний інсульт — до 6%, тромбоз венозних синусів і вен — по 0,5%. Розвиток сплутаності, втрати свідомості у 8-15% хворих може бути причинно пов'язаний з регіонарним запаленням, венозним застоєм, набряком, гіпоксією мозку, підвищенням інтракраніального тиску, виникненням неконвульсивного епілептичного статусу [25].

У дослідженій когорті госпіталізованих пацієнтів 34,3% мали скарги на когнітивне зниження після COVID-19. Видається цікавим, що не було знайдено відмінностей у показниках нейропсихологічних тестів у пацієнтів із когнітивними скаргами та без них. В той самий час пацієнти, котрі скаржилися

на погіршення когнітивних функцій, мали значно вищі показники тривоги та депресії. Пацієнти з когнітивними скаргами пов'язували їх із дефіцитом уваги й аномією (деморалізація, ослаблення зв'язку із суспільством, переживання відчуженості від людей, порожнечі життя тощо). Емоційний дистрес, у тому числі тривога, депресія та безсоння, можуть відігравати суттєву роль у суб'єктивному сприйнятті когнітивних скарг [26].

Патогенез виникнення епілептичних ускладнень зумовлений запальними цитокінами, які підсилюють апоптоз та нейрональний некроз у ЦНС, особливо у різних частинах гіпокампу; призводять до збільшення вмісту глутамату та зменшення рівня ГАМК у корі головного мозку та гіпокампі. Окрім цього цитокіни збільшують надходження кальцію в нейрони через рецептори  $\alpha$ -аміно-3-гідрокси-5-метил-4-ізоксазолпропіонової кислоти (AMPA) та N-метил-D-аспартату (NMDA), тим самим збільшуючи гіперзбудливість та спричиняючи загибель нейронів. ІЛ-1 $\beta$  експресується в активній мікроглії та астроцитах, збільшує концентрацію глутамату в синапсах, вивільнення глутамату з астроцитів та зменшення його реабсорбції, що призводить до підвищеної збудливості нейронів. ФНП- $\alpha$  - прозапальний цитокін, що вивільняється з активної мікроглії та астроцитів, збільшує вивільнення глутамату з глії та регулює рецептори AMPA. Гіперактивні рецептори AMPA поглинають дуже багато іонів кальцію та викликають нейрональну токсичність. Через механізм ендцитозу ФНП- $\alpha$  не тільки підвищує кількість рецепторів глутамату, але також зменшує кількість рецепторів ГАМК, тим самим посилюючи збудливість нейронів. Проте стимуляція астроцитів і мікроглії, цитокіни ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1 $\beta$ , інтерферон- $\gamma$  та ІЛ-17 посилюють і збільшують продукцію ІЛ-6, який знижує довгострокову потенціацію та нейрогенез гіпокампу, тим самим допомагаючи ініціювати епілепсію та зумовлювати її тяжкість.

Іншими причинами порушення ГЕБ та провокування судом при COVID-19 є лихоманка та гіпертермія. Лабораторні дослідження показують, що висока температура ( $> 40$  °C) патологічно впливає на метаболічно активні клітини мозку, включаючи нейрони, мікроглію, ендотеліальні та епітеліальні клітини.



Ушкодження мозку під час екстремальної гіпертермії збільшує гостру активацію гліальних клітин та проникність ГЕБ [27].

Будь-хто з COVID-19 можуть мати постковідний синдром, незалежно від тяжкості захворювання. Не підлягає сумнівам, що для остаточних висновків необхідний тривалий період спостереження, що зумовлює деяку обмеженість наявних на сьогодні наукових даних.

#### **4. Можливості реабілітації після COVID-19.**

Для підбору патогенетично виправданого лікування постковідного синдрому необхідно ідентифікувати механізми виникнення стійких наслідків, зокрема впливу SARS-CoV-2 на центральну нервову систему. Потреба в рекомендаціях щодо реабілітації пацієнтів після COVID-19 є дуже нагальною. Мультидисциплінарний підхід, що вивчається зараз, включає в себе наступні методи реабілітації після COVID-19: легенева, серцева, психологічна, скелетно-м'язова, нейрореабілітація та загальна медична допомога (мал.1)[28].



Мал. 1. Перебіг та напрямки менеджменту Long-COVID.

Пацієнти з тривалим COVID часто повідомляли не лише про симптоми та ускладнення, а також зниження якості життя, проблеми з психічним здоров'ям та працевлаштуванням[29].

Виділено два основних кластери симптомів тривалого COVID. До першого кластеру відносяться симптоми, які стосуються виключно скарг на втому,

головний біль та верхні дихальні шляхи; до другого відносяться ті, що зачіпають кілька систем, включаючи постійну лихоманку та гастроентерологічні симптоми.

На сьогодні, можливості лікування Long COVID обмежені, оскільки поки немає достатнього розуміння механізмів захворювання. У деяких країнах розроблено клінічні рекомендації, хоча єдина оптимальна система ведення пацієнтів із тривалим COVID ще не визначена. Пацієнтам може знадобитися багатопрофільна допомога, що включає довгостроковий моніторинг поточних симптомів, для виявлення потенційних ускладнень для клінічного втручання та необхідності у фізичній реабілітації, психічному здоров'ї та підтримці соціальних служб.

У пацієнтів з важким перебігом COVID-19, що знаходяться у відділеннях інтенсивної терапії, може розвинути м'язова слабкість, декондиціювання, міопатії (м'язові захворювання) та невропатії (пошкодження або дисфункція нервів), які є частинами синдрому після інтенсивної терапії.

Рекомендується, щоб відповідна реабілітація для запобігання цьому синдрому починалася у відділеннях інтенсивної терапії, як тільки дозволить седация та клінічна стабільність. Легенева реабілітація може допомогти покращити дихання пацієнтів, їх фізичні можливості, м'язову силу, якість життя та функціональні результати. Рання мобілізація покращить функціональні, когнітивні та респіраторні стани у цих пацієнтів та може скоротити час перебування у лікарні. Пацієнтам з легким та середнім перебігом COVID-19 також може знадобитися фізична реабілітація, особливо тим, хто страждає від коморбідної патології. Однак ідентифікація цієї групи пацієнтів може бути складним завданням через недостатнє розпізнавання симптомів.

В амбулаторних умовах, якщо необхідно, слід запропонувати тест на толерантність до фізичних навантажень, який відповідає фізичній здатності людини (наприклад, 1-хвилинний тест зміни положення сидячи та стоячи). Під час тесту слід моніторувати рівень задишки, частоту серцевих скорочень і насичення киснем. Для проведення тесту слід дотримуватись відповідного

протоколу. Для людей із постуральними симптомами, наприклад, серцебиттям або запамороченням в положенні стоячи, слід провести вимірювання артеріального тиску лежачи та стоячи і записи серцевого ритму (3-хвилинний активний тест на ортостатичну гіпотензію або 10 хвилинний, якщо є підозра на постуральну тахікардію або інші форми ортостатичної непереносимості) [21].

Проблеми психологічного та психічного здоров'я, такі як тривога, депресія, ПТСР та суїцидальні думки, прираховуються до довгострокових наслідків тривалого COVID. Когнітивно-поведінкова терапія, що широко застосовується в лікуванні депресії, тривоги та безсоння, ймовірно, не зможе надати повний спектр необхідних реабілітаційних мір при синдромі хронічної втоми [30]. Після ретельного збору анамнезу потрібно визначити основні потреби та напрямки можливої психологічної допомоги. Пацієнту потрібно надавати поради та інформацію щодо самоконтролю, починаючи з їх цілісної оцінки. Рекомендується заохочувати пацієнта до виставлення досяжних цілей та їх контроль. Лікар має запропонувати пацієнтові всі можливі варіанти, скерувати до відповідних спеціалістів та груп підтримки. Важливо забезпечити доступ до відповідної підтримки психічного здоров'я для тих пацієнтів, яким вона необхідна [21].

Існує нагальна потреба у більш досконалих, більш інтегрованих моделях надання медичної допомоги для підтримки та ведення пацієнтів із тривалим COVID-19 з метою покращення клінічних результатів. Стійкі системи охорони здоров'я необхідні для забезпечення ефективного та дієвого реагування на майбутні проблеми в галузі охорони здоров'я [29].

### **Можливості медикаментозної реабілітації постковідного синдрому**

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]. У цілях боротьби з такими порушеннями було протестовано комбінацію трьох препаратів: Едаравон, Тіворель, Ксилат.

Едаравон (3-метил-1-феніл-2-піразолін-5-он) – низькомолекулярний антиоксидант широкого спектру дії, який є акцептором як водо-, так і жиророзчинних активних форм кисню (АФК), виявляє численні плейотропні властивості (протизапальні, імуномодулюючі, антицитокінові, антиапоптичні, антинекротичні, антифіброзні, мембраностабілізуючі, протекторні щодо легень) і може бути корисним протизапальним препаратом при профілактиці та лікуванні «цитокінового шторму» на тлі важкого перебігу COVID-19 і розвитку ГРДС [31,32].

Призначення едаравону призводило до позитивної динаміки при індукованому фіброзі легень, послаблювало оксидативний стрес та активацію цитокінового сигнального шляху TGF- $\beta$ 1/Smad3, що визначило перспективність засобу для лікування початкової стадії фіброзу легень, асоційованого з ГРДС. Едаравон забезпечував послаблення гіперпроникності, індукованої цитокінами, у ендотеліальних клітинах легень людини [33].

Терапія едаравоном, у ранній фазі може попередити прогресування «цитокінового шторму» у пацієнтів групи високого ризику, а також усунути його прояви при ГРДС на третій стадії захворювання. Призначення препарату може знижувати потребу в вентиляції і/або її тривалість, а також летальність, і застосовуватися у ролі допоміжної терапії при лікуванні важкого інфікування COVID-19. Згідно рекомендацій японських товариств із застосування респіраторної підтримки й інтенсивної терапії, едаравон доцільно призначати у відділеннях інтенсивної терапії пацієнтам із ГРДС [32].

Для підтвердження протекторних властивостей едаравону було використано експериментальні моделі захворювань та пошкоджень тканин (міокарду, легень, кишок, печінки, підшлункової залози і нирок). Препарат транспортується до різних органів організму людини і, додатково до видалення гідроксильних радикалів, модулює запальні стани (антицитокіновий ефект),

рівень матрикснихметалопротеїназ та оксиду азоту, апоптотичну та некротичну загибель клітин [34].

Цей лікарський засіб виявляє профілактичний ефект у пацієнтів із пошкодженням мозку або гострим інфарктом міокарда, внаслідок ішемії чи реперфузії [35]. Окрім цього засіб володіє антиапоптотичними, антинекротичними і антицитокіновими властивостями при інсульті й серцево-судинних патологіях. Едаравон є важливим препаратом для корекції ендотеліальної дисфункції при атеросклерозі, серцевій недостатності, цукровому діабеті чи гіпертонії, у розвитку яких залучені окислювальний стрес або індукований цитокінами апоптоз [34].

Едаравон призначається при Long COVID для того аби знизити системне фонове запалення за рахунок придушення прозапальних цитокінів, забезпечити нейтралізацію вільних радикалів і зменшити активацію мікроглії і астроцитів. Лікарський засіб здатен захистити ендотелії від пошкодження, активує eNOS, пригнічує функцію iNOS і nNOS, підсилює адгезивні контакти ендотелію. Терапія едаравоном призводить до зменшення системного фонового запалення, шляхом прямого та опосередкованого пригнічення вироблення прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, iNOS, TNF- $\alpha$  і металопротеїназ.

Діючою речовиною лікарського засобу Тіворель є L-аргінін (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота) – це умовно незамінна амінокислота, яка є активним клітинним регулятором фізіологічних процесів організму людини [36].

L-аргінін надає захисний ефект, що є особливо корисним для пацієнтів у критичному стані. Такий ефект вдається досягти завдяки антигіпоксантий, мембраностабілізуючій, цитопротекторній, антиоксидантній та дезінтоксикаційній активності. Амінокислота L-аргінін є субстратом для синтезу NO, відновлюючи його вміст у легеневій тканині, внаслідок чого досягається покращення мікроциркуляції, сприяння вазодилатації непосмугової мускулатури бронхів і зниження артеріального тиску у гіпертензивних хворих. Препарат також запобігає активації та адгезії лімфоцитів і тромбоцитів,

відновлює ендотелій легеневих артерій та активізує його вазомоторну функцію [32].

Екзогенне надходження L-аргініну як субстрату для синтезу NO патогенетичнообгрунтовано для зменшення проявів ендотеліальної дисфункції і у лонгковідних пацієнтів є патогенетично обгрутованим [36]. L-аргінін може успішно призначатись для забезпечення збільшення вмісту NO засобами медикаментозної реабілітації. Саме цей напрямок відзначають як перспективний для терапії хворих із COVID-19 [32].

До складу діючих речовин лікарського засобу Тіворель також входить левокарнітин (L-карнітин), що є природною сполукою, яка бере участь в енергетичному обміні і метаболізмі кетонових тіл, та є необхідною для транспортування в мітохондрії довголанцюгових жирних кислот (енергетичного субстрату для усіх тканин, окрім мозку) і їх подальшого  $\beta$ -окиснення з утворенням енергії. Імуномодулювальний ефект L-карнітину здійснюється за рахунок пригнічення прозапальних цитокінів ФНП, ІЛ-6 та ІЛ-1 при «цитокіновому штормі» [32].

L-карнітин має важливу роль у терапії гострих патологічних станів, в першу чергу сепсису і пневмонії. Відповідно такий засіб має потенціал саме при лікуванні пацієнтів з Long COVID, завдяки імуномодулювальному впливу, пригніченню оксидативного стресу, біомедіаторів запалення, зокрема СРБ, ФНП та ІЛ-6, що може сприяти подоланню «цитокінового шторму» [32, 37].

Ксилат® – багатокомпонентний інфузійний препарат, що містить ксилітол, натрію ацетат та збалансований комплекс електролітів (хлориди натрію, кальцію, калію та магнію). Введення Ксилату пацієнтам поповнює об'єм циркулюючої крові, відновлює водно-електролітну і кислотно – лужну рівновагу, чинить антикетогенну та детоксикаційну дію, покращує мікроциркуляцію. Іони електролітів у складі лікарського засобу Ксилат підтримують водно-електролітний баланс. Натрію ацетат, завдяки м'яким залужнюючим властивостям, не викликає різких коливань значення рН крові [39].

Важливим критерієм вибору препарату для практики інтенсивної терапії є антикетогенна дія Ксилату і можливість незалежної від інсуліну енергетичної підтримки, тому його широко призначають для парентерального харчування.

Ксилат є ефективним джерелом енергії, при його окисленні виділяється 4,06 ккал/г. Про швидку енергоконверсію ксиліту свідчить також деяке зниження рівня неорганічного фосфату в плазмі крові. У цьому значенні ксиліт не відрізняється від фруктози та сорбіту, проте, на відміну від фруктози, при внутрішньовенному надходженні він не викликає зниження вмісту в печінці аденін нуклеотидів – АТФ, АДФ, АМФ. Навпаки, *in vitro* він викликає збільшення концентрації у печінці АТФ. На відміну від глюкози, обмін ксиліту не залежить від інсуліну [40].

Ксилат виявляє гемодинамічну та протишокову активність, сприяє регідратації організму при некомпенсованому цукровому діабеті, його радять призначати для зменшення інтоксикації, поліпшення стану гемодинаміки та мікроциркуляції [41].

Ксилітол-вмісний розчин електролітів призначається для зменшення проявів астеничного синдрому, бо ксилітол метаболізується без участі інсуліну та забезпечує клітини енергією. Етилметилгідроксипіридинусукцинат, ідентичний оригінальному за складом і інструкцією, у добовій дозі 700 мг, допомагає усунути прояви тривожності у пацієнтів із синдромом Long COVID.

Після перенесення гострих симптомів COVID-19 потрібен обов'язковий моніторинг дихальної функції, кардіальних симптомів, стану нервової системи та психічних функцій, а також синдромно-патогенетичний підхід до медикаментозної реабілітації пацієнтів, спрямований насамперед на усунення системного фонового запалення, покращення ендотеліальної функції та зменшення проявів астенії. Для максимального одужання пацієнтам із помірними чи тяжкими постковідними симптомами рекомендується мультидисциплінарна реабілітація в умовах стаціонару.

О.А.Галушко (2021) була визначена можливість застосування патогенетично-обґрунтованої комбінації препаратів Ксаврон®, Тіворель® та Ксилат® у пацієнтів на виражений астеничний постковідний синдром. Для проведення дослідження було залучено 14 пацієнтів, які звернулися до сімейного лікаря зі скаргами на виражений астеничний синдром, що розвинувся після перенесеного COVID-19. Загальна тривалість лікування становила 14 днів.

Аналіз даних продемонстрував, що вже на 7-й день лікування спостерігалось достовірне зменшення вираженості слабкості (із  $7,2 \pm 1,1$  до  $4,9 \pm 0,9$  бала;  $p < 0,05$ ) та стомлюваності пацієнтів (з  $8,1 \pm 1,2$  до  $6,4 \pm 0,8$  бала;  $p < 0,05$ ). Після завершення лікування ці зміни стали яскраво вираженими та високодостовірними ( $p < 0,01$ ). Наприкінці дослідження відзначено також покращення працездатності та зменшення вираженості відчуття «розбитості» (відповідно із  $4,2 \pm 0,6$  до  $3,6 \pm 0,7$  та з  $5,1 \pm 0,7$  до  $4,0 \pm 0,9$  бала;  $p < 0,05$ ). Усі перераховані зміни відображають покращення фізичного стану пацієнтів і фізичної працездатності.

З блоку питань, що характеризували інтелектуальні функції, зміни спостерігалися лише в зменшенні такого симптому, як «Зниження концентрації та уваги». Щодо блоку симптомів, які характеризують психологічні розлади, незважаючи на зниження загальних оцінок, достовірної різниці не спостерігалося, що свідчить про необхідність введення до програми постковідної реабілітації допомоги психолога та/ або психотерапевта. Ускладнень та побічних ефектів при проведенні інфузійної терапії не виявлено [41].

## **5. *Long-COVID в клінічній практиці лікаря-невролога.***

Термін «втома» має різноманітні значення, від суб'єктивного відчуття в повсякденному житті («фізіологічна» або «повсякденна» втома) або під час хвороби (наприклад, анемія) («патологічна втома»). Стан втоми може бути об'єктивно вимірним як дифузне зниження м'язової сили, зафіксоване під час фізичного огляду як слабкість [42].



Коли втома зберігається протягом 6 місяців і більше, її називають «хронічною». Коли ретельні клінічні оцінки та дослідження не виявляють альтернативних пояснень хронічної втоми та при наявності інших типових симптомів, таких як м'язово-скелетний біль та когнітивні труднощі, це розглядається в контексті діагнозу синдрому хронічної втоми (СХВ) або, точніше, синдрому постінфекційної втоми (PIFS) [44].

У клінічній практиці у пацієнтів зі стійкою втомою після COVID повинен бути зібраний ретельний анамнез, щоб з'ясувати природу симптомів, час виникнення та їх вплив на функціональний стан, а також фізичне обстеження з особливим акцентом на дихальні, серцеві та неврологічні висновки. Ця клінічна оцінка повинна включати огляд преморбідного та інтеркурентного психічного здоров'я з особливим акцентом на депресії, тривожності та посттравматичного стресового розладу.

Крім того, слід замовити обмежений перелік лабораторних досліджень, таких як повний аналіз крові, аналізи функції нирок, печінки та щитовидної залози, С-реактивний білок, глюкоза в крові, феритин, натрійуретичний пептид В-типу, а також рентген грудної клітини (для пацієнтів, що більше 12 тижнів скаржаться на залишкові респіраторні симптоми) [21]. Якщо анамнез або огляд викликає занепокоєння, можуть бути розглянуті додаткові дослідження або направлення до спеціаліста.

У тих випадках, коли не вдається встановити причину, рекомендовано поставити діагноз «ідіопатична пост-COVID втома». Ці пацієнти можуть задовольняти діагностичним критеріям PIFS, тобто синдрому постінфекційної втоми після COVID-19 [45].

COVID-19 є провокуючим фактором, але він цілком може діяти разом з іншими супутніми тригерами, такими як тривожні життєві події (наприклад, смерть родича від COVID-19, втрата роботи) [46]. Фактори, що підтримують формування негативного впливу, можуть включати появу порушення сну [47], вегетативну дисфункцію з симпатичним переважанням [48], ендокринні порушення з ослабленням осі гіпоталамус-гіпофіз-наднирники [49], реактивні розлади настрою, такі як депресія або тривога [50], а також як ненормальні

уявлення про хворобу та зміни поведінки, такі як моделі активності, які підвищуються або уникають [51], що призводить до складного набору детермінант хвороби та інвалідності.

Наслідки інфекції SARS-CoV-2 є розпосюдженими серед пацієнтів з неврологічною патологією внаслідок збільшення частоти енцефалопатії та енцефаломієліту, ішемічного інсульту та внутрішньомозкового крововиливу, аносмії та нервово-м'язових захворювань. Наявні на сьогодні дані були оцінені німецьким товариством неврології та викладені у формі рекомендацій щодо їх менеджменту.

Для енцефалопатій, спричинених SARS-CoV-2, обговорюються такі патомеханізми: гіпоксія, сепсис, тяжке системне запалення, ниркова недостатність та цитокіновий шторм. Біомаркерами, виявленими в цьому контексті, у пацієнтів з важким COVID-19 були IL-2, IL-6, IL-7, GCSF, TNF-alpha1. Достатніх доказів для конкретних терапевтичних заходів поки що не існує.

У разі виникнення нових вогнищевих неврологічних симптомів, особливо у разі порушень свідомості, гострого когнітивного дефіциту та епілептичних нападів, потрібна подальша діагностика за допомогою візуалізації головного мозку (МРТ), ЕЕГ-дослідження та діагностики спинномозкової рідини. На сьогоднішній день є лише декілька повідомлень про випадки виникнення (менінго)енцефаліту в контексті COVID-19. Лишається незрозумілим, чи це є наслідком прямої інвазії ЦНС SARS-CoV-2 чи аутоімунна постінфекційна подія. COVID-19 випадки із симптомами, що наводять на думку про енцефаліт: (раптові) нюхові та смакові порушення (10-70%), головні болі (13%), запаморочення (17%), галюцинації, сплутаність свідомості, розлади травлення (після інтенсивної терапії 36%), збудження (під час інтенсивної терапії 69%), зниження пильності (8-15%), невралгія (2%), епілептичні напади (1%), атаксія (1%), раптовий неврологічний дефіцит (3%) ) або ознаки ураження пірамідного тракту (67%). Біомаркери, виявлені у пацієнтів із важкою формою COVID-19, включають IL-2, IL-6, IL-7, GSSF, TNF-альфа. У разі відсутності виявленого збудника та збереження симптомів може бути застосована спроба терапії

високими дозами метилпреднізолону (1 г/добу) протягом 3-5 днів. Існують також повідомлення про використання процедури плазмообміну, якщо діагностика ліквору не вказує на інфекційну або запальну причину захворювання.

Якщо пацієнт приймає імунотерапію, то її рекомендовано продовжити з урахуванням індивідуальних факторів ризику, такі як вік пацієнта, захворюваність та регіональна поширеність COVID-19, та в окремих випадках слід оцінювати стратегії деескалації.

Синдром Гійєна-Барре (СГБ) є серйозним ускладненням COVID-19 і може виникнути протягом декількох днів після появи перших респіраторних симптомів. Клінічно можливі варіанти від легкого перебігу до тетрапарезу та ураження черепних нервів. Діагностика ліквору необхідна для виключення інфекційної етіології. У лікворі зазвичай виявляється "клітинно-білкова дисоціація" зі збільшенням загального білка і нормальною або незначно збільшеною кількістю клітин (0-10 клітин/мкл). Інtrateкальний синтез імуноглобулінів є нетиповим. Окрім цього рекомендоване серологічне тестування на гангліозидні антитіла. Внутрішньовенні імуноглобуліни (0,4 г/кг маси тіла), а також процедури плазмообміну повинні розглядатися як еквівалентні та повинні бути розпочаті негайно.

Нові мультифокальні неврологічні симптоми вказують на гострий розсіяний енцефаломієліт (ГРЕМ) виникає зазвичай характеризується монофазним перебігом. На сьогоднішній день є кілька повідомлень про випадки ГРЕМ-подібних проявів у контексті захворювання на COVID-19. Цікаво, що пацієнти перебували в середньому та похилому віці. Можуть виникнути серйозні вогнищеві неврологічні порушення (неврит зорового нерва, важкий парез) та підгострий енцефалопатичний синдром. При МРТ типові великі ураження у кістково-мозковому каналі та базальних гангліях, деякі з яких поглинають контрастну речовину. Тестування ліквору зазвичай виявляє плеоцитоз. Ізольовані олігоклональні смуги в спинно-мозковій рідині зустрічаються рідко. Тестування на антитіла до аквапорину-4 або олігодендроцитарного глікопротеїну мієліну (MOG) слід проводити для виявлення початкових проявів

оптиконеуромієліту. Терапевтично рекомендується введення високих доз кортикостероїдів (1-2 г на добу) внутрішньовенно протягом 3-5 днів з або без перорального зниження дози. У разі недостатньої відповіді на стероїди рекомендується введення імуноглобулінів (0,4 г/кг маси тіла внутрішньовенно).

При лікуванні пацієнтів із COVID-19 важливо вчасно виявити можливі цереброваскулярні ускладнення та негайно розпочати необхідні діагностичні процедури. Декілька серій досліджень повідомляють про частоту ішемічного інсульту у госпіталізованих пацієнтів COVID-19 в діапазоні від 1,6 до 5%. Підтверджена або підозрювана інфекція SARS-CoV-2 у пацієнтів з гострим інсультом не повинна призводити до зміни тактики лікування, за умови дотримання відповідних гігієнічних заходів.

Епілептичні напади під час захворювання на COVID-19 виникають як гостро симптоматичні напади в контексті первинного ураження ЦНС через SARS-CoV-2 (менінгоенцефаліт, вторинне пошкодження ЦНС, наприклад, інсульт, пов'язаний з COVID-19 або внутрішньо-мозковий крововилив, і під час ЕКМО) або при вже існуючій епілепсії іншої етіології. У разі неясного порушення свідомості слід провести ЕЕГ для виявлення та локалізації активності, характерної для епілепсії, а також для виявлення або виключення несудомного епілептичного статусу. Візуалізація використовується для виявлення епілептогенних уражень та ознак підвищеного внутрішньочерепного тиску, наприклад, при енцефаліті, крововиливі в мозок або гострому ішемічному інсульті. Лікування судом або епілептичного статусу повинно проводитись відповідно до керівних принципів з урахуваннями протипоказань та взаємодії протисудомних засобів з речовинами, що використовуються при захворюванні на COVID-19. При епілептичному статусі насамперед зазвичай призначають бензодіазепіни. Пацієнтам з судомами, пов'язаними з лихоманкою, слід призначати нестероїдні протизапальні засоби (наприклад, парацетамол).

Інфекція SARS-CoV-2 може призвести до хемосенсорних порушень, що супроводжуються гіпосмією та часто аносмією. Якщо нюхова функція не

нормалізується протягом 3-4 тижнів, рекомендується неврологічне та ЛОР-обстеження з подальшою діагностикою.

Міалгія, втома та гіперемія є найбільш поширеними формами тріади (40-70%) ураження скелетних м'язів у пацієнтів з COVID-19. Рабдоміоліз був виявлений у 0,2% та підвищений рівень КК у 13,7% з 1099 пацієнтів із COVID-19. Захворювання COVID-19, що потребує інтенсивної терапії з інвазивною вентиляцією, може призвести до “ слабкості, набутої у відділенні інтенсивної терапії”, в якій переплітаються СІР (полінейропатія критичного захворювання) та СІМ (міопатія критичного захворювання). Погіршення вже існуючого нервово-м'язового захворювання було описано при бічному аміотрофічному склерозі (ALS) та міастенії.

У амбулаторних пацієнтів стандартна діагностика нервово-м'язових захворювань (збір анамнезу, клінічне обстеження, ЕМГ/НЛГ, легенеve тестування, оцінка креатинкінази і, в деяких випадках, хіміотерапія СМР повинні проводитися при дотриманні відповідних гігієнічних заходів. У поодиноких випадках може бути показана біопсія м'язів.

Терапія запальних/аутоімунно-асоційованих захворювань мускулатури, нервово-м'язових синапсів та периферичного нерва повинна проводитися відповідно до діючих рекомендацій, включаючи терапевтичні заходи, такі як плазмаферез та імуноглобуліни. Симптоматичне лікування (наприклад, піридостигмін та 3,4-діамінопіридин/ампіридин) та імуномодуюча терапія (екулізумаб) можуть бути продовжені з урахуванням індивідуального профілю користі та ризику. Призначення ритуксимабу або початок тривалої пероральної імуносупресії слід відкласти залежно від клінічного стану пацієнта та історії хвороби пацієнта.

Мультимодальний нейромоніторинг (наприклад, вимірювання ІСР/СРР, NIRS, транскраніальна доплерографія/дуплекс, сонографічний вимірювання діаметра оболонки зорового нерва) може полегшити терапевтичну процедуру у пацієнтів із підвищеним внутрішньочерепним тиском [52].

## **6. Застосування методів синдромно-патогенетичної терапії**

### **у пацієнтів з Long-COVID**

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:** вивчити та проаналізувати результати лікування патогенетично-обґрунтованою комбінацією препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат у пацієнтів з астеничними проявами в рамках 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 20-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).

Після проведеної роз'яснювальної бесіди з кожним пацієнтом про можливі наслідки і побічні ефекти запропонованого нами лікування та підписання інформаційної згоди, пацієнти 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. 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. 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**

Переважаючі 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 балів оцінки коморбідності за шкалою CIRS-G та балом за МОНД (табл. 2). 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 вибірці можливості зробити очевидні висновки.

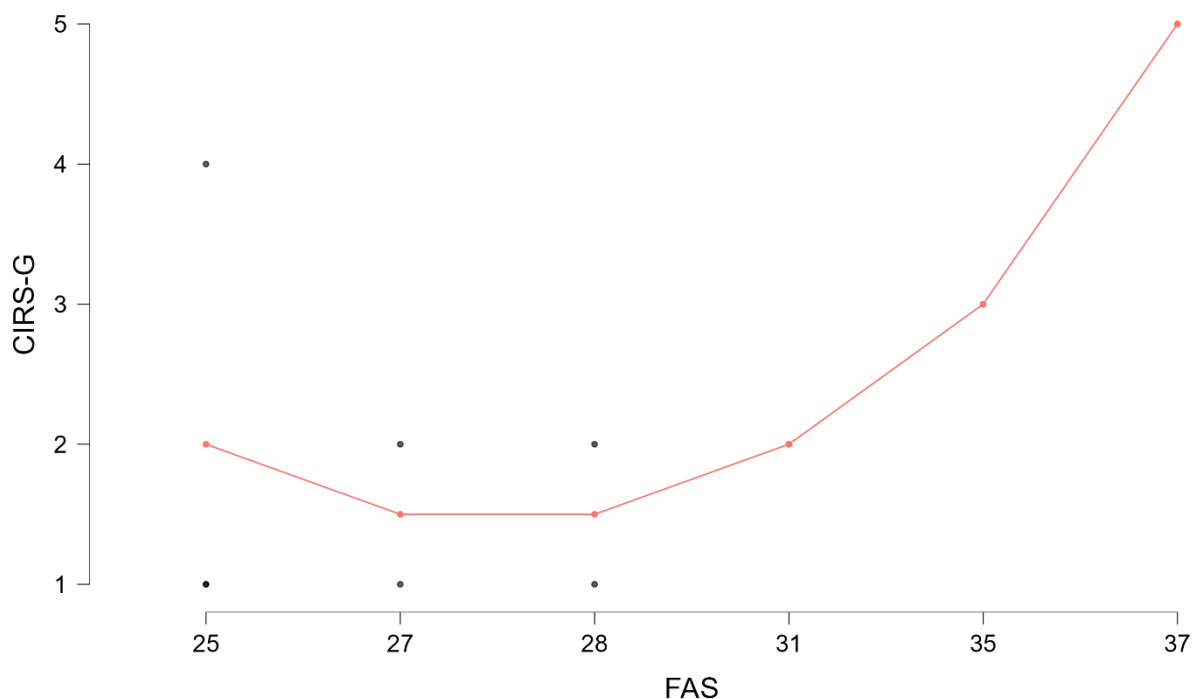
**Табл. 2. Кореляційний аналіз впливу коморбідності**

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 на пряму 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, на пряму залежить від фону хронічних захворювань (мал. 2).





Мал. 2. Модель кореляційного зв'язку між оцінкою коморбідності за шкалою CIRS-G та вираженістю втоми за шкалою FAS.

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 довготривалих 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.

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

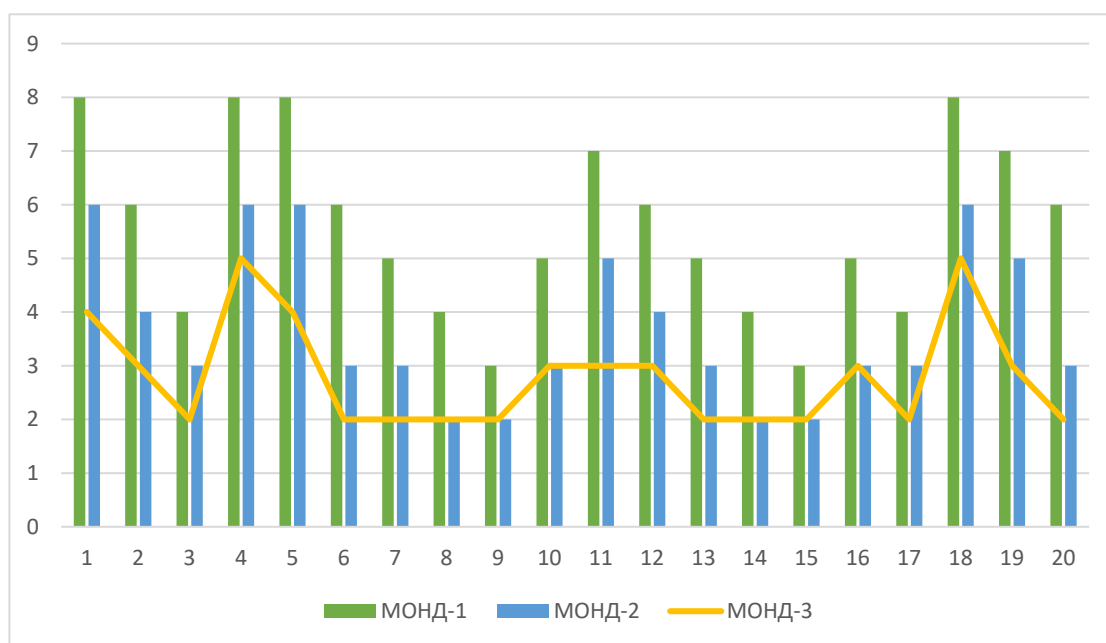
**Табл. 3. Оцінка ефективності проведеного лікування пацієнтів з Long-COVID комбінацією препаратів Ксаврон, Тіворель та Ксилат**

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

Стрес	10,3+/-3,1 (7-15)	8,9+/-2,6 (5-14)	7,5+/-1,9 (5-11)	210** p<0,01
FAS	28,8+/-4,1 (25-37)	25+/-1,7 (23-28)	20+/-1,2 (18-22)	210** p<0,01

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

Отримані результати щодо зміни вираженості неврологічної симптоматики за МОНД (мал. 3) 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 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». 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 обгрунтованою 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**

1. Rhea EM, Logsdon AF, Hansen KM, Williams LM, Reed MJ, Baumann KK, Holden SJ, Raber J, Banks WA, Erickson MA. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice. *Nat Neurosci*. 2021 Mar;24(3):368-378. doi: 10.1038/s41593-020-00771-8. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33328624.
2. Алексеева НТ, Соколов ДА, Никитюк ДБ, Ключкова СВ, Кварацхелия АГ-Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19. *Журнал анатомии и гистопатологии*. 2020; 9(3) *Journal of Anatomy and Histopathology*. 2020; 9(3).
3. Sacchi MC, Tamiazzo S, Stobbione P, Agatea L, DeGaspari P, Stecca A, Lauritano EC, Roveta A, Tozzoli R, Guaschino R, Bonometti R. SARS-CoV-2 infection as a trigger of autoimmune response. *Clin Transl Sci*. 2021 May;14(3):898-907. doi: 10.1111/cts.12953. Epub 2021 Jan 21. PMID: 33306235; PMCID: PMC8212749/
4. Kozhemyakina SN. The virus that is always with you. What is Long-COVID and why people who suffer from it are often reluctant to help - <https://theins.ru/obshchestvo/246279>.
5. Резолюція телемосту «Медикаментозна реабілітація пацієнтів з Long COVID» 2 вересня 2021 року м. Київ, Україна.
6. Mc Fadyen JD, Stevens H, Peter K. The Emerging Threat of (Micro)Thrombosis in COVID-19 and Its Therapeutic Implications. *Circ Res*. 2020 Jul 31;127(4):571-587. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.120.317447. Epub 2020 Jun 26. PMID: 32586214; PMCID: PMC7386875.
7. Qian Y, Lei T, Patel PS, Lee CH, Monaghan-Nichols P, Xin HB, Qiu J, Fu M. Direct Activation of Endothelial Cells by SARS-CoV-2 Nucleocapsid Protein Is Blocked by Simvastatin. *J Virol*. 2021 Nov 9;95(23): e0139621. doi: 10.1128/JVI.01396-21. Epub 2021 Sep 22. PMID: 34549987; PMCID: PMC8577385.
8. Bolevich SB, Bolevich SS. Complex mechanism of COVID-19 development. *Sechenov Medical Journal*. 2020; 11(2): 50–61. <https://doi.org/10.47093/2218-7332.2020.11.2.50-61>.

9. Anastasia S. Babkina, Arkady M. Golubev, Irina V. Ostrova, Alexei V. Volkov, Artem N. Kuzovlev. Brain morphological changes in COVID-19. *General Reanimatology*. 2021; 17 (3): 4–15. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2021-3-1-0>.
10. Song E, Zhang C, Israelow B, et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain. *J Exp Med*. 2021;218(3):e20202135. doi:10.1084/jem.20202135].
11. Johnson SD, Olwenyi OA, Bhyravbhatla N, et al. Therapeutic implications of SARS-CoV-2 dysregulation of the gut-brain-lung axis. *World J Gastroenterol*. 2021;27(29):4763-4783. doi:10.3748/wjg.v27.i29.4763.
12. Zubair AS, McAlpine LS, Gardin T, Farhadian S, Kuruvilla DE, Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019. *JAMA Neurology*. 2020 May 29. Doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.
13. Gromova OA, Torshin IYu, Semenov VA, Putilina MV, Chuchalin AG. Direct and indirect neurological manifestations of COVID-19. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry* 2020;120(11):11–21. <https://doi.org/10.17116/jnevro202012011111>.
14. Mahase E. Long covid could befor different syndromes, review suggests. *BMJ*. 2020;371:m3981. Published 2020 Oct 14. doi:10.1136/bmj.m3981.
15. NIHR. Living with covid-19. A dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called longcovid). October 2020.
16. WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphiconsensus, 6 October 2021.
17. Halpin SJ, McIvor C, Whyatt G, et al. Post discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93(2):1013-1022. doi:10.1002/jmv.26368.
18. Taquet M, Dercon Q, Luciano S, Geddes JR, Husain M, Harrison PJ. Incidence, co-occurrence, and evolution of long-COVID features: A 6-month retrospective cohort study of 273,618 survivors of COVID-19. *PLoS Med*.

2021;18(9):e1003773. Published 2021 Sep 28.  
doi:10.1371/journal.pmed.1003773.

19. Lamprecht B., 2020, Demeco A, Marotta N, Barletta M, et al, 2020). Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline Waqaar Shah, 1 Toby Hillman, 2 E Diane Playford, 3 Lyth Hishmeh. | BMJ 2021;372:n136 | doi: 10.1136/bmj.n1.
20. CDC, 2021. COVID-19 rapid guideline: managing the longterm effects of COVID-19. Publishing, version history and subscription 1.8 published on 13.12.2021.
21. NICE guideline [NG188]. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. Published: 18 December 2020. Last updated: 11 November 2021.
22. Tenforde MW, Kim SS, Lindsell CJ, 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, March–June 2020. *Morbidity and Mortality Weekly Report* 2020; 69:993.
23. Al-Ani F, Chehade S, Lazo-Langner A. Thrombosis risk associated with COVID-19 infection. A scoping review. *Thromb Res*. 2020 Aug;192:152-160. doi: 10.1016/j.thromres.2020.05.039. Epub 2020 May 27. PMID: 32485418; PMCID: PMC7255332.
24. Carolina X Sandler, Vegard B BWyller, Rona Moss-Morris, Dedra Buchwald, Esther Crawley, Jeannine Hautvast, Ben Z Katz, Hans Knoop, Paul Little, Renee Taylor, Knut-Arne Wensaas, Andrew R Lloyd, Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review, *Open Forum Infectious Diseases*, Volume 8, Issue 10, October 2021, ofab440, <https://doi.org/10.1093/ofid/ofab440>.
25. Belopasov VV, Yachou Y, Samoilova EM, Baklaushev VP. The Nervous System Damage in COVID-19. *Journal of Clinical Practice*. 2020;11(2):60–80. doi: 10.17816/clinpract 34851.
26. Almeria M, Cejudo JC, Sotoca J, Deus J, Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to

- neuropsychological impairment. *Brain Behav Immun Health*. 2020;9:100163. doi:10.1016/j.bbih.2020.100163.
27. 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. doi:10.1016/j.msard.2020.102535.
28. Barker-Davies RM, O'Sullivan O, Senaratne KPP, et al. The Stanford Hall consensus statement for post-COVID-19 rehabilitation. *Br J Sports Med*. 2020;54(16):949-959. doi:10.1136/bjsports-2020-102596.
29. Olalekan Lee Aiyegbusi, Sarah E Hughes, Grace Turner Symptoms, complications and management of long COVID: a review. *Journal of the Royal Society of Medicine*; 2021, Vol. 114(9) 428–442 DOI: 10.1177/01410768211032850.
30. 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;8(4):552. Published 2020 Dec 11. doi:10.3390/healthcare8040552.
31. Watanabe K, Tanaka M, Yuki S, Hirai M, Yamamoto Y. How is edaravone effective against acute ischemic stroke and amyotrophic lateral sclerosis?. *J Clin Biochem Nutr*. 2018;62(1):20-38. doi:10.3164/jcfn.17-62.
32. Коваленко С.В. Досвід застосування методів синдромно-патогенетичної терапії при пневмонії, спричиненій COVID-19, в умовах пульмонологічного відділення. *Здоров'я України 21 сторіччя № 13-14* (481-482), 2020.
33. Saito S, Alkhatib A, Kolls JK, Kondoh Y, Lasky JA. Pharmacotherapy and adjunctive treatment for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). *J Thorac Dis*. 2019;11(Suppl 14):S1740-S1754. doi:10.21037/jtd.2019.04.62.
34. Kikuchi K, Tancharoen S, Takeshige N, et al. The efficacy of edaravone (radicut), a free radical scavenger, for cardiovascular disease. *Int J Mol Sci*. 2013;14(7):13909-13930. Published 2013 Jul 4. doi:10.3390/ijms140713909.



35. Higashi Y. Edoxaban for the treatment of acute cerebral infarction: role of endothelium-derived nitric oxide and oxidative stress. *Expert Opin Pharmacother.* 2009;10(2):323-331. doi:10.1517/14656560802636888.
36. Gambardella J, Khondkar W, Morelli MB, Wang X, Santulli G, Trimarco V. Arginine and Endothelial Function. *Biomedicines.* 2020;8(8):277. Published 2020 Aug 6. doi:10.3390/biomedicines8080277.
37. Adebayo A, Varzideh F, Wilson S, et al. L-Arginine and COVID-19: An Update. *Nutrients.* 2021;13(11):3951. Published 2021 Nov 5. doi:10.3390/nu13113951.
38. Pagano G, Manfredi C, Pallardó FV, Lyakhovich A, Tiano L, Trifuoggi M. Potential roles of mitochondrial cofactors in the adjuvant mitigation of proinflammatory acute infections, as in the case of sepsis and COVID-19 pneumonia. *Inflamm Res.* 2021;70(2):159-170. doi:10.1007/s00011-020-01423-0.
39. Прудіус П.Г., Скомаровський ВВ, Катрук ЛЮ та ін. Використання препарату Ксилат® у хворих з декомпенсованим цукровим діабетом. Гострі та невідкладні стани у практиці лікаря. 3 (22) ' 2010.
40. Курсов С.В. Стрессовая гипергликемия: обсуждение пути ее устранения с помощью применения многоатомных спиртов / С. В. Курсов, В. В. Никонов // Медицина невідкладних станів. - 2019. - № 4. - С. 48-55.
41. Галушко ОА, Шлапак ІП. Інформаційний лист. Анестезіологія та реаніматологія №2 від 1.07.2005р.
42. Галушко ОА. Астенічний синдром у постковідного пацієнта. «Здоров'я України 21 сторіччя» № 6 (499), 2021 р.
43. Kuppuswamy A. The fatigue conundrum. *Brain* 2017; 140:2240–5.
44. Katz BZ, Collin SM, Murphy G, et al. The international Collaborative on Fatigue Following Infection (COFFI). *Fatigue* 2018; 6:106–21.
45. Kingstone T, Taylor AK, O'Donnell CA, et al. Finding the 'right' GP: a qualitative study of the experiences of people with long-COVID. *BJGP Open* 2020; 4:bjgpopen20X101143.
46. Theorell T, Blomkvist V, Lindh G, Evengård B. Critical life events, infections, and symptoms during the year preceding chronic fatigue syndrome (CFS): an

- examination of CFS patients and subjects with a nonspecific life crisis. *Psychosom Med* 1999; 61:304–10.
47. Jackson ML, Bruck D. Sleep abnormalities in chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis: a review. *J Clin Sleep Med* 2012; 8:719–28.
48. Nelson MJ, Bahl JS, Buckley JD, et al. Evidence of altered cardiac autonomic regulation in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98:e17600.
49. Papadopoulos AS, Cleare AJ. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysfunction in chronic fatigue syndrome. *Nat Rev Endocrinol* 2011; 8:22–32.
50. Afari N, Buchwald D. Chronic fatigue syndrome: a review. *Am J Psychiatry* 2003; 160:221–36.
51. King E, Beynon M, Chalder T, et al. Pattern of daytime physical activity in patients with chronic fatigue syndrome. *J Psychosom Res* 2020; 135:110154.
52. Berlitz et al. “Neurological manifestations of COVID-19” – guideline of the German society of neurology *Neurological Research and Practice* (2020) 2:51 <https://doi.org/10.1186/s42466-020-00097-7>.