

Эмоциональные нарушения в структуре постковидного синдрома

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

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

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

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

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

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

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

Резюме

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

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

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

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

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Emotional disturbances in postcovid syndrome structure

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

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

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

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

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

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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

ВВЕДЕНИЕ

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

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

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

НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА COVID-19

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

ПАТОГЕНЕЗ ВЛИЯНИЯ SARS-COV-2 НА НЕРВНУЮ СИСТЕМУ

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

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

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

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

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

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

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

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

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

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

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

ТРЕВОЖНОСТЬ И ДЕПРЕССИЯ

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

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

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

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

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

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

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