

**Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования
«Крымский федеральный университет имени В. И. Вернадского»**

На правах рукописи

Солдатенко Александр Александрович

**ОПТИМИЗАЦИЯ ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С
ПОСТКОВИДНЫМ АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ ПРИ
ИСПОЛЬЗОВАНИИ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ**

3.1.33. – Восстановительная медицина, спортивная медицина, лечебная физкультура,
курортология и физиотерапия, медико-социальная реабилитация

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
профессор Бобрик Юрий Валериевич

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Постковидный астенический синдром: современная концепция, актуальность, распространенность и клинические проявления	13
1.2 Молекулярно-клеточные основы патогенеза постковидного астенического синдрома: роль системного окислительного стресса, изменений цитокинового звена (экспрессии TNF- α , IL-1 β и IL-6) и нейротрофического фактора мозга (BDNF)	36
1.3 Возможности комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции в восстановительном лечении пациентов с постковидным астеническим синдромом	51
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ	58
2.1 Дизайн и материалы исследования	58
2.1.1 Характеристика обследованного контингента	61
2.2. Методы обследования	65
2.2.1 Оценка психического статуса	65
2.2.2 Оценка функционального статуса и качества жизни	67
2.3.3 Биохимические и иммунологические методы исследования	68
2.3 Методы восстановительного лечения	70
2.4 Оценка эффективности восстановительного лечения	71
2.5 Статистическая обработка и анализ полученных результатов	72
ГЛАВА 3. ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ	

АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ	74
3.1 Оценка влияния применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели психического статуса у пациентов с постковидным астеническим синдромом	74
3.2 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели функционального статуса и качества жизни у пациентов с постковидным астеническим синдромом	90
ГЛАВА 4. МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ	98
4.1 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели окислительного стресса у пациентов с постковидным астеническим синдромом	98
4.2 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели цитокинового профиля у пациентов с постковидным астеническим синдромом	102
4.3 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на уровень мозгового нейротрофического фактора у пациентов с постковидным астеническим синдромом	105
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	107
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	125
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	126
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	127
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	128

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Постковидный астенический синдром (ПКАС), релевантными клиническими симптомами которого являются астения/хроническая усталость, когнитивные нарушения, расстройства сна и тревога [1], продолжает оставаться актуальным вектором научных исследований.

Согласно обобщенным данным мировой статистики, от 40 до 90% пациентов, независимо от возраста и тяжести перенесенного коронавирусного заболевания (COVID-19), страдают ПКАС [2-4], который высоко ассоциирован с тяжелыми последствиями, в том числе существенным снижением повседневной активности в 64%, профессионального и социального функционирования в 70% [5], качества жизни более чем в 90% случаев [6]; к тому же 20% пациентов не способны вернуться к трудовой деятельности даже через 12 месяцев после острой фазы заболевания [7]. Подобные статистические данные подчеркивают значительную медицинскую, социальную важность проблемы ПКАС.

Подтверждено, что ПКАС является мультифакторным состоянием, патогенез которого сложен и остается лишь частично изученным. Согласно современной концепции, одним из критических молекулярно-клеточных механизмов его формирования является системный окислительный стресс [8, 9], и особенную значимость при этом имеет недостаточная активность супероксиддисмутазы (SOD), глутатионпероксидазы (GPx) и снижение секреции мелатонина, низкие уровни которых тесно сопряжены с клиническим прогрессированием [10-12]. Наряду с этим в научных публикациях активно рассматривается глубокая заинтересованность системного воспаления, опосредованного повышенной экспрессией провоспалительных цитокинов [13]. Критическими в этом контексте признаны фактор некроза опухоли альфа (TNF- α), интерлейкин (IL)-1 β и IL-6. Имеются данные, что значения этих цитокинов в плазме крови повышены у пациентов с ПКАС и служат независимыми

прогностическими маркерами эффективности лечения [14, 15]. Эти данные позволяют рассматривать биологические маркеры окислительного стресса (малоновый диальдегид – MDA, SOD, GPx, мелатонин) и провоспалительные цитокины (TNF- α , IL-1 β , IL-6) в качестве потенциальных мишеней для лечения ПКАС [9, 14, 16].

На сегодня определяющей терапевтической стратегией лечения пациентов с ПКАС считают фармакологическую коррекцию (ФК) с назначением препаратов различных классов, в том числе антидепрессантов, транквилизаторов, ноотропов, нейрососудистых и нейрометаболических средств, адаптогенов, витаминно-минеральных комплексов [17-19]. Однако очевидно, что в качестве монотерапии они недостаточно эффективны в контроле симптомов ПКАС и качества жизни пациентов [18]. Ввиду этого широко применяют разнообразные комбинации нескольких классов препаратов. Необходимо акцентировать, что многокомпонентная фармакологическая коррекция повышает результативность [18], но ее использование ассоциировано с потенциальным риском развития мультиорганной дисфункции и иных нежелательных явлений, таких как головокружение, тошнота, нарушения сна, что негативно сказывается на комплаентности пациентов. Соответственно, перспективной терапевтической опцией у пациентов с ПКАС является применение методов немедикаментозного воздействия, способных дополнить фармакологическую коррекцию, эскалировать эффективность проводимого лечения и исключить полипрагмазию [20-22]. В соответствии с ключевыми молекулярно-клеточными механизмами формирования и прогрессии клинических проявлений ПКАС, значительный интерес вызывает использование системной озонотерапии (СОТ), демонстрирующей антиоксидантный и противовоспалительный потенциал [23-25]. Более того, системная озонотерапия оказывает мультимодальные эффекты, обеспечивая метаболическую и иммунную модуляцию, нейропротекцию и анксиолитическое действие [26-29], что также принципиально для восстановительного лечения (ВЛ) рассматриваемой категории пациентов.

Поэтому актуальным является исследование эффективности комплексного применения СОТ и стандартной ФК для оптимизации ВЛ пациентов с ПКАС.

Степень разработанности темы исследования

Системная озонотерапия обладает хорошей переносимостью и убедительно подтвержденной эффективностью у пациентов с COVID-19. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ), обзоры и мета-анализы, оценивающие эффективность сочетания СОТ и стандартной ФК у пациентов с постковидным синдромом опубликованы в ограниченном количестве [10, 30-33, 330]. При ПКАС доказана, прежде всего, эффективность большой аутогемотерапии (большинство мировых исследований), однако в отечественной медицинской практике широко используется СОТ, эффективность которой у пациентов с ПКАС изучена недостаточно [30-33].

В нескольких некрупных исследованиях заявлено об эффективности СОТ в схеме комплексного ВЛ постковидного синдрома, ключевыми симптомами которого были пневмония [33], снижение переносимости физических нагрузок, расстройства сна и астения/хроническая усталость [10]. Эти факты дают основание полагать о потенциальной эффективности СОТ в составе комплексного восстановительного лечения ПКАС.

На сегодняшний день отсутствуют доказательства, которые были бы зафиксированы в рамках выполнения рандомизированных контролируемых исследований и свидетельствовали об эффективности восстановительного лечения при комплексном использовании СОТ с ФК, комбинированным препаратом, который содержит мельдоний и этилметилгидроксипиридина сукцинат (брейнмакс), у пациентов с ПКАС.

Принимая во внимание, что у пациентов с ПКАС ослабление когнитивных функций ассоциировано со снижением содержания в крови мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [34], интерес представляет анализ динамики его содержания в процессе восстановительной терапии.

Отмеченные выше обстоятельства послужили обоснованием для реализации настоящего исследования.

Цель исследования

Научно обосновать эффективность комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции для оптимизации восстановительного лечения пациентов с постковидным астеническим синдромом.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности психического, функционального статуса, и качества жизни, показателей окислительного стресса, уровня цитокинов, 6-сульфатоксимелатонина, нейротрофического фактора мозга у пациентов с постковидным астеническим синдромом.

2. Обосновать комплексное применение системной озонотерапии и фармакологической коррекции для оптимизации восстановительного лечения пациентов с постковидным астеническим синдромом.

3. Оценить клиническую эффективность комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции по показателям психического, функционального статуса и качества жизни у пациентов с постковидным астеническим синдромом.

4. Оценить метаболическую эффективность комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции по уровню биологических маркеров окислительного стресса, цитокинов, 6-сульфатоксимелатонина, нейротрофического фактора мозга у пациентов с постковидным астеническим синдромом.

5. По данным результатов исследования в отдаленном периоде через 3 месяца проанализировать устойчивость лечебного эффекта комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции у пациентов с постковидным астеническим синдромом.

Научная новизна исследования

Впервые показано, что комплексное восстановительное лечение пациентов с постковидным астеническим синдромом в амбулаторно-поликлинических условиях с применением СОТ и ФК, комбинированным препаратом, который содержит мельдоний и этилметилгидроксипиридина сукцинат (брейнмакс) –

высокоэффективно: достигнута стабилизация психического статуса в 89,3%, восстановление функциональных резервов – в 92,0% случаев. Доказана способность системной озонотерапии подавлять окислительный стресс и корректировать изменения цитокинового звена у пациентов с постковидным астеническим синдромом, что проявлялось в нормализации уровней MDA, SOD, GPx, 6-COMT, TNF- α , IL-1 β , IL-6. Впервые продемонстрирована на основании установленных корреляционных связей между изменением показателей SOD, 6-COMT, IL-1 β , IL-6 и динамикой оценок стандартизированных психометрических шкал MFI-20, MoCa, ISI, ESS, HAM-A патогенетическая значимость изученных биологических маркеров в формировании и прогрессировании ключевых клинических проявлений постковидного астенического синдрома – симптомов астении/хронической усталости, когнитивных нарушений, тревоги, расстройств сна, а также возможность использования их как маркеров эффективности проводимой терапии. Установлена возможность использования BDNF как дополнительного объективного биологического маркера эффективности проводимой терапии в отношении когнитивного функционирования у пациентов с постковидным астеническим синдромом. Впервые доказана патогенетическая перспективность комплексного ВЛ с использованием СОТ и ФК у пациентов с постковидным астеническим синдромом, ориентированной на потенцирование ее эффективности.

Теоретическая и практическая значимость работы

В настоящем исследовании теоретически аргументирована необходимость проведения динамического мониторинга активности факторов системной антиоксидантной защиты (SOD, 6-COMT) и цитокинового звена (IL-1 β , IL-6) при постковидном астеническом синдроме, как параметров, определяющих его клинические особенности и эффективность применяемых терапевтических стратегий. Теоретически обосновано, что интеграция в клиническую практику системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции пациентов с постковидным астеническим синдромом позволяет, как значительно повысить его эффективность, что проявляется в виде восстановления

функциональных резервов и улучшении качества жизни за счет стабилизации психического статуса (нивелирования всего комплекса релевантных клинических симптомов постковидного астенического синдрома), так и корректировать нежелательные эффекты фармакологической коррекции.

Для практического здравоохранения предложена оптимальная методика проведения системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции у пациентов с постковидным астеническим синдромом, а также определены потенциальные объективные биологические маркеры эффективности восстановительного лечения.

Методология и методы исследования

Настоящее исследование носило характер проспективного; выполнено с соблюдением этических норм, стандартов реальной клинической практики (Good Clinical Practice) и использованием принципов научно-доказательной медицины. Методологической основой исследования послужили актуальные рекомендации по проведению рандомизированных контролируемых испытаний, изложенные в руководстве CONSORT (сводные стандарты), актуальные принципы применения методов физиотерапевтического воздействия в неврологии и психиатрии, включая системную озонотерапию, а также стандарты проведения клинической и психометрической оценки здоровья, функционального статуса, качества жизни.

Учитывая актуальные рекомендации по диагностике клинических симптомов ПКАС и оценке эффективности проводимой терапии, использовали комплекс комплементарных методов, а именно клинико-психометрическое обследование, анкетирование, биохимический и иммунологический мониторинг, а также методы медицинской статистики.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Аргументирована патогенетическая перспективность добавления системной озонотерапии к фармакологической коррекции для повышения эффективности восстановительного лечения у пациентов с постковидным астеническим синдромом.

2. Комплексное применение системной озонотерапии и фармакологической коррекции стабилизирует психический и функциональный статус, оказывает антиоксидантное и противовоспалительное действие, положительно действует на нейропластичность, улучшает качество жизни у пациентов с постковидным астеническим синдромом.

3. Разработанная методика комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции при постковидном астеническом синдроме улучшает клиническое течение заболевания, повышает общую эффективность восстановительного лечения в 1,5 раза с сохранением устойчивости лечебного эффекта через 3 месяца.

Степень достоверности и апробация результатов

Диссертационная работа выполнялась в соответствии с тематикой НИР, утверждённой для исследовательской деятельности кафедры медицинской реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского»: «Разработка новых подходов повышения эффективности медицинской реабилитации и оздоровительных технологий с учетом конституционального и генетического полиморфизма населения в условиях использования природных ресурсов Крыма» (№ гос. регистрации 123091800031-2). Достоверность полученных результатов аргументирована методологически обоснованными принципами исследования, включая соответствие основополагающим принципам доказательной медицины, адекватным размером и репрезентативностью выборки пациентов с ПКАС и здоровых лиц на этапе скрининга, рандомизированным распределением пациентов в группы на этапе восстановительной терапии, а также использованием информативных методов исследования и лицензированной аппаратуры.

Материалы настоящего диссертационного исследования были представлены на следующих научно-практических мероприятиях: XXXII Международной научно-практической конференции: «Актуальные проблемы общества, экономики и права в контексте глобальных вызовов» (Москва, 2024); научно-практической

конференции с международным участием «Прошлое, настоящее и будущее курортной медицины и реабилитации в Крыму и России» Конференция посвящена 110-летию со дня основания Института им. И.М. Сеченова (Ялта, 2024); Всероссийской научно-практической конференции, посвящённой 150-летию со дня рождения Н. А. Семашко «Теоретические и практические аспекты современной медицины» (Симферополь, 2024); XXIV Конгрессе физиотерапевтов, курортологов и педиатров Республики Крым «Актуальные вопросы организации курортного дела, курортной политики, медицинской реабилитации и физиотерапии» (Евпатория, 2024, 2025); Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы физической и реабилитационной медицины в Республике Крым» (Симферополь, 2025).

Внедрение результатов работы

Результаты исследования внедрены в практику работы ГБУЗ РК «Симферопольской городской клинической больницы №7», а также используются в учебном процессе при подготовке врачей-неврологов, психиатров, физиотерапевтов и врачей физической и реабилитационной медицины на кафедре реабилитации, спортивной медицины и адаптивной физической культуры и на кафедре психиатрии, наркологии, психотерапии с курсом общей и медицинской психологии Ордена Трудового Красного Знамени Медицинского института им. С. И. Георгиевского ФГАОУ ВО «КФУ им. В. И. Вернадского» (г. Симферополь).

Публикации по теме диссертационного исследования

Ключевые результаты проведенного исследования представлены в виде 15 печатных научных работ в ведущих профильных изданиях, включая 7 публикаций в журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки Российской Федерации, и 7 тезисов и статей в материалах профильных международных и отечественных конференций. Получен патент РФ на изобретение.

Личный вклад соискателя

Соискателем с использованием основных информационных ресурсов проанализированы имеющиеся доступные данные литературы по современному состоянию диагностики и лечения (основных направлений и принципов ведения)

пациентов с ПКАС. Руководствуясь результатами проведенного анализа, определена проблематика настоящего исследования, конкретизированы его цель и задачи, предложен дизайн. Соискателем самостоятельно подобраны пациенты с ПКАС, реализованы скрининговый и терапевтический этапы исследования. Кроме того, проведена статистическая обработка полученных результатов, их анализ и интерпретация и, в итоге – определены выводы и подготовлены четкие рекомендации по ведению пациентов с ПКАС в реальной клинической практике, а именно амбулаторном сегменте оказания медицинской помощи. Соискателем подготовлены патент на изобретение и научные работы.

Структура и объем диссертации

Структура диссертационного исследования классическая: содержит введение, обзор литературы, характеристику материалов и методов, тактики ведения пациентов, а также описание результатов, полученных в ходе настоящего исследования, их обсуждение, выводы, практические рекомендации и перечень литературы из 349 примененных источников, среди которых 48 публикаций отечественных ученых и 303 – зарубежных. Представлено диссертационное исследование на 169 страницах, сопровождается 3 таблицами и 27 рисунками.

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Постковидный астенический синдром: современная концепция, актуальность, распространенность и клинические проявления

В 2019 году человечество столкнулось с пандемией новой коронавирусной инфекции (coronavirus disease 2019 – COVID-19), вызванной коронавирусом тяжёлого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2 – Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) [35]. До настоящего времени не удалось преодолеть последствия этого заболевания: в значительной доле случаев, независимо от возраста и тяжести перенесенной COVID-19, сохраняется состояние длительного инфирмитета, требующее медицинских интервенций, зачастую тяжело поддающееся коррекции и значительно ухудшающее качество жизни [36, 37]. В частности, результаты опубликованного в 2021 году системного обзора и мета-анализа, охватившего данные 15 клинических проектов с привлечением 47910 пациентов, перенесших COVID-19, возраст 17-87 лет, показали, что у 80% из них сохраняется остаточная симптоматика через 4 месяца после выздоровления [38]. В эпидемиологическом исследовании V. Chopra et al. [39] с привлечением 38 медицинских центров продемонстрировано, что из 1250 реконвалесцентов COVID-19 через 2 месяца после выписки из клиники 15,1% потребовалась повторная госпитализация, а 32,6% сообщили о сохраняющихся симптомах, в том числе 18,9% – об их усугублении либо формировании новых. Аналогичные сведения были получены в результате европейских проектов. Иллюстрацией может быть проспективное когортное исследование, проведенное во Франции в рамках наблюдательного проекта за пациентами с хроническими болезнями [40]. В этом проекте приняли участие 968 пациентов с подтвержденной COVID-19, состояние здоровья которых анализировали каждые 2 месяца на протяжении 1 года с использованием специально разработанной анкеты, содержащей 53 дескриптора. Авторы указали, что среди пациентов,

предъявлявших жалобы через 2 месяца после перенесенной COVID-19, более 80% демонстрировали различные симптомы через год, которые ассоциировались с ухудшением качества жизни. Достойные внимания результаты получили ученые Италии A. Carfi et al. [41] в процессе амбулаторного мониторинга: через 2 месяца после начальных клинических проявлений COVID-19 устойчивые симптомы обнаруживались почти у 90% обследованных, к тому же у 44,2% зафиксировано низкое качество жизни по данным опросника European Quality of Life Questionnaire. В этом перечне находится и французское исследование, в котором удалось показать, что у 70% пациентов, перенесших легкую и среднетяжелую формы COVID-19, имелись стойкие симптомы через 2 месяца, а у 50% – критическое ухудшение состояния относительно острого этапа [42]. В еще одной интересной работе, реализованной швейцарскими исследователями M. Nehme et al. [43], показано, что у 39% пациентов регистрируются устойчивые симптомы через 7-9 месяцев после постановки диагноза COVID-19.

Способность COVID-19 инициировать пролонгированные стойкие симптомы общего и специфического характера [44] послужила стимулом для возникновения дефиниции «постковидный синдром» [40], который введен в качестве нозологической единицы в МКБ-10 под рубрикой «Состояние после COVID-19 неуточненное» (категория U09). По консенсуальной формулировке Всемирной организации здравоохранения [45], постковидный синдром – это комплекс устойчивых симптомов, формирующихся в течение 3 месяцев после верифицированного диагноза COVID-19 и определяющихся, по меньшей мере, 2 месяца, природу которых нельзя интерпретировать альтернативным диагнозом. Согласно экспликации Росздравнадзора, постковидный синдром характеризуется набором стойких клинических проявлений, сохраняющихся после перенесенной COVID-19, несмотря на завершение базового курса терапии, элиминирование вируса, отсутствие острых признаков инфекции или ее осложнений, и пациент все еще не ощущает себя абсолютно здоровым [46]. Согласно обобщенным данным мировой статистики, постковидный синдром развивается у 40-70 % выживших

пациентов после COVID-19 [2, 3], при этом D. Munblit et al. отметили, что некоторые симптомы могут сохраняться более года [47].

Постковидный синдром в значительной мере определяет повседневную клиническую практику врачей различных специальностей, включая психиатров. С точки зрения психиатрии наиболее значимыми отличительными признаками новой коронавирусной инфекции, вызванной SARS-CoV-2, являются ее нейротропная активность, неоспоримое отрицательное влияние на центральную нервную систему и потенциал инициировать нарушения психического здоровья [48-50]. Более того, исследователями акцентируется, что по монументальности негативных эффектов новую коронавирусную инфекцию затруднительно соотнести с любыми другими респираторными вирусными заболеваниями [51]. Достаточно указать на то, что у реконвалесцентов COVID-19 риск развития любых психических расстройств в 2 раза выше, чем у пациентов, перенесших грипп или другие острые респираторные инфекции (отношение шансов (ОШ) – 2,98; 95% доверительного интервала (ДИ): 1,55-5,75); этот результат обнаруживается на протяжении 12 месяцев наблюдения [52]. В последовательном цикле работ различных авторов получены убедительные доказательства, что разрешение острой симптоматики новой коронавирусной инфекции не ассоциировано с редукцией нарушений психического здоровья. [53]. В этом плане показательными являются результаты, которые представили M. Taquet et al. [54]. Авторы провели крупномасштабный ретроспективный эпидемиологический обсервационный анализ данных из 54 медицинских центров Соединенных Штатов Америки о 62354 пациентах (55,4% – женщины, средний возраст 49,3 года), перенесших COVID-19, полученных из сети электронных медицинских карт TriNetX и продемонстрировали значительный рост психиатрической заболеваемости: частота установления диагноза психического расстройства составила 18,1% (95% ДИ: 17,6%-18,6%) в период от 14 до 90 дней после острой фазы инфекции, в том числе манифестация психического расстройства регистрировалась в 5,8% случаев (95% ДИ: 5,2%-6,4%). Не менее интересным является еще одно крупномасштабное ретроспективное исследование M. Taquet et

al. [52], проведенное на 236379 пациентах (55,6% – женщины, средний возраст $46 \pm 19,7$ лет, 46302 были госпитализированы), в котором показано, что через 6 месяцев после острой фазы COVID-19 общая вероятность постановки диагноза психического расстройства составила 33,6% (95% ДИ: 33,17%-34,07%), при этом у 12,84% (95% ДИ: 12,36%-13,33%) он был установлен впервые. В то же время в рамках работы отмечено, что у пациентов, проходивших лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) во время острого этапа COVID-19, частота формирования психических нарушений была выше и достигала 46,42% (95% ДИ: 44,78%-48,09%). В проспективном исследовании, реализованном китайскими коллегами, проведенного с целью оценки долгосрочных последствий перенесенной COVID-19 среди 1733 пациентов (52% – женщины, медиана возраста 57,0 [47,0-65,0] лет) через 6 месяцев после выписки из стационара отмечено, что преимущественная часть (76%) пациентов испытывали, как минимум, один стабильный психопатологический симптом [55]. В дальнейшем подобные результаты были представлены исследователями из Италии, Испании, Франции и Великобритании [56-59]. С учетом высокой распространенности психических расстройств в постковидном периоде, некоторые зарубежные авторы рекомендуют даже выделить отдельный диагностический концепт – «Mind Long COVID» («психический длинный COVID») [60].

Клиническая картина психических расстройств в рамках постковидного синдрома разнообразна [61]. Вместе с тем в число наиболее частых, длительно беспокоящих пациентов, по данным литературы, вошел астенический синдром; показатель его распространенности в репрезентативной выборке реконвалесцентов COVID-19 в возрасте от 18 до 80 лет достигает более 90% [4, 62]. Важно отметить, что ПКАС является одним из ведущих независимых факторов, значительно ухудшающих качество жизни пациентов, снижая их повседневную, профессиональную и социальную активность и приводящий к стойкой и выраженной дезадаптации [63]. Этот тезис подтверждается результатами ряда клинических наблюдений. Так, например, согласно данным ретроспективного перекрестного исследования R. Vélez-Santamaría et al. [6],

92,4% пациентов с постковидным астеническим синдромом имели существенное снижение качества жизни; кроме того, выраженность астенизации была обратно связана с его уровнем. В испанском исследовании Boutou A.K. et al. [5] 70% пациентов с ПКАС были не способны в полной мере выполнять свои повседневные, профессиональные и социальные обязанности; в том числе 50% пациентов испытывали значительное снижение качества жизни. Принципиально, что 20% пациентов с ПКАС не смогли вернуться к трудовой деятельности даже через 12 месяцев после острой фазы инфекции [7]. Более того, ПКАС оказывает значительное негативное влияние на клинический исход COVID-19, сопряжен с замедлением выздоровления [64] и высоким уровнем инвалидизации [65].

Напомним, что конвенционально под астеническим синдромом понимают состояние, характеризующееся перманентным чувством истощения, дефицитом энергии и хронической усталостью [66]. По сути, астенический синдром как «патологическое истощение после привычной для индивидуума активности, спад энергии в процессе решения задач, требующих напряжения и внимания, или генерализованного лимитирования потенциала к действию» формируют три базовых компонента: собственно астения/хроническая усталость; нарушения, опосредованные лежащим в ее основе патологическим состоянием; нарушения, опосредованные реакцией личности на заболевание [67, 68]. Симптомы астенического синдрома формируются прогрессивно: манифестируют с повышенной утомляемости и раздражительности с последующим развитием эмоциональной лабильности, повышенной тревожности, гипотимии, стремительно нарастающего истощения, гиперестезии [69, 70], снижения концентрации внимания и работоспособности, нарушений памяти (в большинстве своем кратковременной, сложности в воспроизведении ранее приобретенной информации), расстройств сна. В некоторых случаях астенический синдром сопровождается снижением мотивации, пассивностью и апатией. Вместе с тем параллельно могут отмечаться мышечная слабость, алгии, симптомы вегетативной и сексуальной дисфункции [71]. Традиционно выделяют два клинических варианта астенического синдрома: гиперстетический –определяется

в значительной мере эретизмом сенсорной перцепции нейтральных в физиологических условиях экзогенных стимулов и эксцитабельностью, расстройствами сна; гипостетический – отличается снижением порога реактивности и перцепции к экзогенным агентам с интенсифицированной анемичностью и усталостью, дневной сонливостью [72]. При этом известно, что при различных нозологиях клинические проявления астенического синдрома могут разниться с доминирующим положением тех или иных симптомов.

Релевантными симптомами ПКАС являются астения/хроническая усталость, когнитивные нарушения, расстройства сна, тревога [1]. Эти симптомы и их потенциальные последствия для здоровья и качества жизни пациентов мы далее и рассмотрим более детально.

В большинстве исследований сообщается о длительно сохраняющемся высоком уровне астении/хронической усталости у пациентов с ПКАС [53, 63], независимо от тяжести перенесенной COVID-19 и объема повреждения легочной ткани [73]. Так, по результатам крупнейшего проспективного наблюдательного когортного исследования RECOVER [74], проведенного с участием 8646 пациентов (71% – женщины, средний возраст 47,0 [35,0; 60,0]), инфицированных SARS-CoV-2, частота встречаемости астении/хронической усталости спустя 6 месяцев после острой фазы инфекции достигала 85%. При этом авторами не было выявлено связи между тяжестью перенесенной COVID-19 и развитием астении/хронической усталости у мужчин и женщин после определения всех факторов. Продолжением вышеописанной работы стало исследование К. А. Scordo et al. [4], в котором изучали распространенность симптомов ПКАС у 420 пациентов, перенесших COVID-19 в легкой, среднетяжелой и тяжелой форме (54,8% – женщины, средний возраст 44,8 лет); медиана длительности мониторинга составила 28,0 недели [23,6-32,3]. Авторы сообщили, что астения/хроническая усталость определялась более чем у 90% пациентов и была доминирующим симптомом через 7 месяцев после острой фазы инфекции. К январю 2024 года было обнародовано ретроспективное исследование Институтов общественного здоровья Соединенных Штатов Америки [75], проведенное по

информации 3 специализированных клиник и более 300 амбулаторий о 4589 инфицированных и 9022 неинфицированных SARS-CoV-2. В этом исследовании в качестве конечной точки рассматривалась частота случаев астении/хронической усталости вследствие перенесенной COVID-19 в течение 11,4 [7,8-15,5] месяцев мониторинга с момента появления начальных клинических симптомов инфекции. Отмечено, что риск развития астении/хронической усталости у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, по сравнению с лицами, которые не болели COVID-19 значительно выше и достигает 68% (ОШ 1,68; 95% ДИ: 1,48-1,92, $p < 0,001$). Не менее интересным являются результаты исследования группы британских специалистов S. Buttery et al. [1]. Авторы провели онлайн-опрос 3290 реконвалесцентов COVID-19, из которых 78% – женщины, в возрасте от 17 до 75 лет (средний возраст 45-54 года), 87,3% – лечились стационарно. В соответствии с дизайном исследования все пациенты в зависимости от длительности периода, прошедшего с момента дебюта новой коронавирусной инфекции, были разделены на три подгруппы: 4-8 недель с момента появления первых признаков болезни; 8 – 12 недель и более 12 недель. Последняя группа оказалась преобладающей (62,1% от кумулятивной совокупности пациентов). В числе наиболее часто регистрируемых симптомов была астения/хроническая усталость – 83,3%. При этом не было зафиксировано статистически значимых расхождений между госпитализированными и амбулаторными пациентами [1]. Более того, авторами подчеркивается, что наиболее высокая частота развития астении/хронической усталости обнаруживалась через 12 недель после острой фазы COVID-19. Для полноты информации хотелось бы также отметить исследование L. Huang et al. [76], в котором было установлено, что у 30% из 6000 госпитализированных пациентов во время острой фазы COVID-19 (54% – женщины, средний возраст 57,0 [48,0-65,0] лет) астения/хроническая усталость сохранялась в течение двух лет и более после выписки из стационара.

Существует научная точка зрения, что наряду с астенией/хронической усталостью одним из высоко значимых симптомов, детерминирующих тяжесть (бремя) ПКАС, являются когнитивные нарушения [1, 77, 78], определяемые как

субъективно и/или объективно обнаруживающееся ухудшение когнитивных функций (внимания, памяти, восприятия, исполнительного функционирования и когнитивного контроля, праксиса, речи) в сравнении с базовым персональным и/или стандартными возрастными и образовательными рангами в результате органической патологии головного мозга и его дисфункции различной этиологии, воздействующее на эффективность обучения, профессионально-социальной и повседневной активности [79]. В подтверждение наличия ассоциации между астенией/хронической усталостью и когнитивными нарушениями можно привести мета-анализ 7 проектов, целью которого являлось изучение распространенности симптомов постковидного синдрома длительного (47910 участника, возраст от 17 до 87 лет со 110-дневным периодом мониторинга) [80]. Авторы указали, что у пациентов с постковидным синдромом, сопровождающимся симптомами астении/хронической усталости регистрируется высокий уровень когнитивных нарушений, особенно нарушения концентрации внимания (82%) и памяти (62%). Подобные изменения не обнаруживались среди паритетных по социально-демографическим показателям и уровню интеллектуального развития здоровых респондентов. Подобные выводы представлены в проектах, реализованных в общемедицинской практике. Например, у пациентов с фибромиалгией на фоне симптомов астении/хронической усталости отмечались более низкие по сравнению со здоровой группой контроля показатели когнитивного статуса, что выражалось в нарушении памяти, снижении концентрации внимания и существенных трудностях в манипулировании информацией [81, 82]. Кроме того, сочетание астении/хронической усталости с когнитивными нарушениями сопряжено с нарастанием последних [83].

Считается, что у пациентов с ПКАС когнитивные нарушения могут развиваться у лиц молодого и пожилого возраста как после тяжелой, так и легкой формы течения COVID-19, не требующей госпитализации и реабилитационных мероприятий, и длительно персистировать после острой фазы инфекции, значительно ухудшая качество жизни пациентов и оказывая критическое

воздействие на их функциональную независимость [55, 77]. Еще на ранней стадии пандемии (в период 2020-2021 годов) начали появляться сведения об ухудшении когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19. В частности, обнародованное ретроспективное исследование «Great British Intelligence Test» дало возможность оценить 81337 респондентов старше 16 лет методом онлайн-тестирования состояния когнитивных функций с использованием различных шкал и опросников [84]. A. Hampshire et al. [84] проанализировали группу пациентов после COVID-19, в том числе с бессимптомным и легким течением, и показали, что когнитивное снижение определялось у 65% из них. Экстраполяцией вышеописанной работы стала публикация американских авторов L. Tabacof et al. [85], в которой приведены результаты нейропсихологического обследования 156 пациентов через 351,0 [82,0; 457,0] дней после дебюта COVID-19. По результатам исследования (данным шкалы Neuro-Qol) когнитивные нарушения отмечены у 63% пациентов. В крупном проспективном когортном мультицентровом исследовании, выполненном британскими учеными с привлечением 1077 пациентов (64% – мужчины, медиана возраста 58,0 [45,0; 61,0] лет, в 27% случаев проводилась искусственная вентиляция легких) через 5-9 месяцев после установления диагноза COVID-19, констатировано, что постковидная когнитивная дисфункция является независимым параметром, не сопряженным с выраженностью физических и психических симптомов острой фазы инфекции [86]. Аналогичные выводы были представлены в европейских южноамериканских исследованиях. Так, согласно данным немецкого проспективного наблюдательного проекта «Corona Thrombosis Study (COVID-T)» [87], через 9 месяцев после появления первых типичных симптомов новой коронавирусной инфекции стойкое когнитивное снижение фиксировалось у 55,6% из 372 амбулаторных пациентов с легкой тяжестью острой фазы инфекции. В систематизированном обзоре ученых из Оксфордского университета [88] проанализированы данные 50 исследований, охвативших 18917 участников: определен более высокий уровень когнитивной дисфункции у пациентов, перенесших COVID-19 (средний возраст $50,9 \pm 9,4$ лет, 52,8% – лечились

стационарно), относительно группы контроля. При этом в большинстве исследований указывается, что выраженность когнитивного снижения не ассоциируется с тяжестью перенесенной COVID-19 [88, 89]. Между тем в некоторых исследованиях была установлена ассоциация выраженности когнитивных нарушений с особенностями острой фазы COVID-19. В частности, группа итальянских ученых в течение 12 месяцев наблюдала за состоянием когнитивных функций у 76 мужчин и женщин в возрасте от 18 до 75 лет, перенесших COVID-19 [90]. У 63,2% участников выявлены сохраняющиеся когнитивные нарушения через 5 месяцев и у 49,1% – через 12 месяцев; при этом зафиксированы факторы риска, ассоциированные с формированием когнитивного снижения через 5 месяцев после перенесенной COVID-19: развитие гипоксемии, гипосомнии, дисгевзии, длительная госпитализация. В исследовании K. W. Miskowiak [91] наиболее высокая частота формирования COVID-19-сопряженных когнитивных нарушений через 160 дней после выписки была при наличии таких факторов, как высокий уровень D-димера и развитие резидуальной легочной дисфункции, тяжелое течение острой фазы инфекции. Наряду с этим, по результатам уже другого кросс-секционного проекта из Китая с охватом 1539 пациентов через 6 месяцев после перенесенной умеренно тяжелой и тяжелой COVID-19 была подтверждена ассоциация постковидных когнитивных нарушений с тяжелым течением инфекции и артериальной гипертензией [92]. В еще одном наблюдательном когортном исследовании, реализованном в Китае, посредством телефонных опросов осуществлен мониторинг когнитивных функций 32331438 пациентов, перенесших COVID-19 без когнитивных дисфункций и неврологических заболеваний в анамнезе и 438 здоровых добровольцев, не болевших новой коронавирусной инфекцией. Авторы сообщили, что по сравнению с контрольной группой пациенты с тяжелым течением COVID-19 имели высокий риск развития раннего когнитивного снижения (через 6 месяцев после выписки) (ОШ 4,87; 95% ДИ: 3,30-7,20, $p < 0,001$), позднего (через 12 месяцев после выписки) (ОШ 7,58; 95% ДИ: 3,58-16,03, $p < 0,001$) и прогрессирующего когнитивного снижения (ОШ 19,0; 95% ДИ: 1,30-2,27,

$p < 0,001$), а пациенты с легким течением COVID-19 – более высокий риск развития раннего когнитивного снижения (ОШ 1,71; 95% ДИ: 1,30-2,27, $p < 0,001$). При этом авторами отмечена зависимость выраженности когнитивной дисфункции от тяжести острой фазы COVID-19. Для целостности информации хотелось бы включить описание результатов мета-анализа, проведенного С. Х. Sandler et al. [93], которые были опубликованы в 2021 году. Эти данные были получены посредством интеграции результатов 21 исследования, полученных из 18 ретроспективных и 3 проспективных проектов, включали 7639 пациентов, перенесших COVID-19 (52% – мужчины, возраст от 32 до 71 года, проходившие лечение в условиях поликлиники и стационара, в том числе в ОРИТ).

Распространенность когнитивных нарушений после дыхательной недостаточности на момент выписки из стационара варьировала от 70 до 100% и достигала 80% через 1 год наблюдения, приводя к ограничению функционального статуса. Также в качестве факторов риска развития постковидных когнитивных нарушений выделяют женский пол [78]. Отдельного внимания заслуживают результаты самого крупномасштабного и подробного мета-анализа персональных ретроспективных материалов из клинических центров 8 стран мира о более чем 1 миллионе пациентов после COVID-19 (185748 – дети, 856588 – взрослые, 242101 – пожилые лица, 57,8% – женщины, средний возраст 42,5 лет), в ходе которого продемонстрировано, что относительно контрольной группы (пациенты с любой иной респираторной инфекцией) риск возникновения когнитивного дефицита (вне зависимости от тяжести острой фазы инфекции) был выше в течение 6 месяцев после выздоровления (доверительный интервал: 1,33-1,39) и сохранялся не менее двух лет [94]. И в завершение обсуждения клинико-эпидемиологических данных о распространенности постковидных когнитивных нарушений и предикторах их развития, считаем принципиальным привести результаты исследования О. Н. Del Brutto et al. [95]. Кагорта участников состояла из 50 пациентов с легкой формой COVID-19 в анамнезе и 28 здоровых лиц, не инфицированных SARS-CoV-2 (74% – мужчины, в возрасте старше 40 лет), проживающих в эквадорской деревне Атауальпа. Все участники исследования прошли четырехкратную оценку

когнитивного статуса с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa): две из них до пандемии и две через 6 и 18 месяцев после вспышки SARS-CoV-2. Через 6 месяцев наблюдения (211,5 человеко-лет после второй контрольной точки) только у пациентов, перенесших COVID-19, регистрировалось существенное (на 1.85 баллов) снижение интегральной оценки MoCa (ОШ 1,37; 95% доверительный интервал: -2,14 до -0,61, $p < 0,001$). Эти данные являются непосредственным доказательством того факта, что непосредственно инфицирование SARS-CoV-2 является фактором риска формирования нарушений когнитивного функционирования.

Не претендуя на абсолютность изложения, мы хотели бы затронуть ключевые симптомы когнитивных нарушений, детерминирующих клинические исходы у пациентов, перенесших COVID-19. Наиболее ранней работой, посвященной изучению этого вопроса, является статья M. S. Woo et al. [96]. Авторы провели с помощью телефонного модифицированного теста для скрининга когнитивного статуса (ТМТКС) амбулаторных и стационарных (61%) пациентов (средний возраст $42,2 \pm 14,3$ года), перенесших COVID-19 легкой и средней степени тяжести через 85 дней после выздоровления, и сравнили полученные результаты с показателями здоровых добровольцев (средний возраст $42,2 \pm 14,3$ года), не болевших новой коронавирусной инфекцией. Пациенты, перенесшие COVID-19, по сравнению со здоровым контролем набрали значительно более низкие баллы по оценке ТМТКС (38,3 [31,0; 46,0] против 45,8 [43,0; 50,0] соответственно, $p = 0,0002$), при этом наибольшее снижение регистрировалось по параметрам памяти ($p = 0,004$), внимания ($p = 0,0002$), беглости речи ($p = 0,009$). При опросе пациентов, перенесших COVID-19, наиболее частыми симптомами когнитивных нарушений были: дефицит внимания (50,0%) и концентрации (44,4%), нарушения краткосрочной памяти (44,4%) и проблемы с подбором слов (16,7%). Продолжением вышеописанной работы стала публикация H. Zhou et al. [97], в которой представлены аналогичные результаты. Исследовательской группой O. H. Del Brutto et al. [98] было проведено

проспективное сравнительное исследование, целью которого была оценка с помощью шкалы MoCa динамики когнитивных функций до и через 6 месяцев после дебюта COVID-19 у 93 пациентов (63% – женщины, средний возраст – $62,6 \pm 11,0$ лет, индекс массы тела ≥ 30 кг/м², уровень артериального давления $\geq 140/90$ мм рт. ст.) с бессимптомным и легким течением (56%) новой коронавирусной инфекции в анамнезе. Существенные изменения отмечались при изучении визуальной перцепции, номинации предметов и вербальной речи. Итальянскими исследователями M. G. Mazza et al. [99] на основании оценки шкалы оценки когнитивного функционирования BACS у 226 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, выживших после COVID-19, через 3 месяца ($90,1 \pm 13,4$ дней) после выписки из больницы, пришли к заключению, что наиболее частыми когнитивными симптомами являются недостаточность управляющих функций (в 50% случаев), рабочей памяти, обработки информации и беглости речи (в 30% случаев). Похожие результаты представлены в работе J. H. Becker et al. [100] с участием 740 пациентов старше 18 лет (средний возраст $49,0$ [38,0; 59,0], 63% – женщины), среднее время от установления диагноза COVID-19 до проведения обследования составило $7,6 \pm 2,7$ месяцев, из которых лечение острой фазы заболевания проходили амбулаторно. Всем пациентам проведен скрининг когнитивных функций на основании оценки стандартных нейропсихологических параметров и результатов теста Холпинса на вербальное обучение. В ходе проведенного исследования продемонстрировано, что наиболее выраженный когнитивный дефицит регистрировался в отношении памяти как при непосредственном (24%), так и при отсроченном воспроизведении (23%), скорости обработки информации (18%), а также качества исполнительных функций (16%), фонемонической (15%) и категориальной (20%) беглости речи. Результаты скорректированного анализа показали, что у госпитализированных пациентов по сравнению с амбулаторной подгруппой были более выраженные нарушения нейродинамических расстройств (ОШ 3,95; 95% ДИ: 1,7-5,2), внимания (ОШ 2,8; 95% ДИ: 1,3-5,9), мнестических нарушений: запоминания (ОШ 2,3; 95% ДИ: 1,3-4,1) и воспроизведения предъявляемого материала (ОШ 2,2;

95% ДИ: 1,3-3,8), исполнительных функций (ОШ 1,8; 95% ДИ: 1,0-3,4). Не менее интересным являются данные достаточно крупного онлайн-опроса 3762 респондентов (78,9% – женщины, возраст 30-59 лет) через 4 месяца после дебюта COVID-19, в ходе проведения которого определено, что доминирующими проявлениями постковидных когнитивных нарушений является снижение концентрации внимания (74,8%) и памяти (72,8%), из них (64% – краткосрочной, 36,1% – долговременной, 12% – забыли, как выполнять заурядные задачи, 7,3% – не могли генерировать новые долговременные воспоминания), сложности мышления (64,9%) и исполнительной активности (планирования, организации, последовательности действий) (57,6%). Кроме того, 54,1% всех участников отмечали нарушение способности принимать решения или решать проблемы и 49,1% – имели замедленное мышление [101]. Результаты первого систематического обзора и мета-анализа, направленного на оценку симптомов когнитивной дисфункции в рамках постковидного синдрома в свет, вышли в 2021 году [38]. Эти объединенные данные были получены в ходе объединения результатов 15 исследований, в которых приняли участие в целом 47910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет. Срок наблюдения составил от 14 до 120 дней после установления диагноза COVID-19. Продемонстрировано, что наиболее распространенным симптомом постковидных когнитивных нарушений было нарушение внимания (27%), памяти и исполнительных функций (в 27-31% случаев). Впоследствии эти данные были подтверждены в еще одном мета-анализе (27 исследований, посвященных когнитивным нарушениям при COVID-19, с участием 2049 пациентов – средний возраст 56,1 лет), выполненном L. Crivelli et al. [102], результаты которого опубликованы в 2022 году. Показано, что у реконвалесцентов COVID-19, через 7 месяцев после выздоровления снижение когнитивных функций проявляется прежде всего нарушениями памяти, внимания и исполнительных функций. Кроме того, авторы подчеркивают наличие статистически значимых различий между группой пациентов после COVID-19 и здоровых добровольцев по итоговому баллу МоСа-теста (усредненная разница – 0,94; 95% доверительный интервал: -1,59 – -0,29, $p=0,0049$). Необходимо отметить,

что характерной чертой когнитивных нарушений при постковидном астеническом синдроме является значительная вариабельность их клинических проявлений и выраженности, которые со временем могут меняться [103]. Вместе с тем, как нами уже ранее подчеркивалось с аргументацией, постковидные когнитивные нарушения неизбежно приводят к функциональным ограничениям, нарушению трудоспособности и серьезно снижают качество жизни пациентов. Ярким примером является проспективное исследование J. A. Frontera et al. [104], в котором по истечении 6 месяцев после выписки из 4991 пациентов трудоспособного возраста с COVID-19-сопряженными когнитивными нарушениями более чем 50% испытывали ограничения в повседневной деятельности, к тому же 59% были не способны вернуться к трудовой деятельности. Результаты ретроспективного исследования Университетского колледжа Лондона [105] с участием глобальной группы участников из 56 стран (3762 пациентов, перенесших COVID-19, среди которых лишь 10% проходили лечение во время острого этапа инфекции в условиях стационара) продемонстрировали еще одно доказательство сопряженности между постковидной когнитивной дисфункцией и отдаленным качеством жизни. В частности, через 7 месяцев после дебюта COVID-19 1700 (45,2%) пациентов работали по сокращенному графику, а еще 839 (22,3%) (вне зависимости от возрастной группы) не работали вследствие имеющихся у них когнитивных нарушений.

Особого внимания заслуживают также нарушения сна; частота их развития у пациентов с ПКАС достигает 85% [106] и не зависит от тяжести перенесенной инфекции [107]. В этом контексте нарушения сна сопряжены с ухудшением клинического течения постковидного астенического синдрома и значительным снижением качества жизни [108], а также служат независимыми предикторами прогрессирования астенизации [109] и тревоги [110]. Нарушения сна у пациентов с ПКАС затрагивают весь цикл «сон-бодрствование» и преимущественно представлены инсомнией и дневной сонливостью [106]. Распространенность инсомнии – синдрома, характеризующегося рекуррентными отклонениями в

инициации, длительности, консолидации или эффективности сна, приводящего к ограничению дневного функционирования [111] – по данным литературы, с момента появления COVID-19 увеличилась на 42% [112] и достигает практически 80% в популяции пациентов с ПКАС. Подтверждение этого факта можно обнаружить в целом ряде исследований. В частности, Н. Е. Davis et al. [105] опубликовали результаты изучения профиля симптомов в отдаленном постковидном периоде, проведенного с помощью онлайн-опроса 3762 респондентов из 56 стран (соотношение женщин и мужчин 78,9%/19,1%, средний возраст 44,5 лет) через 7 месяцев после перенесенной COVID-19. Инсомнию констатировали в 78,6% случаев. Аналогичные результаты представлены и в других исследованиях. Египетскими исследователями М. Abdelghani et al. [113] в поперечном одномоментном сравнительном исследовании проанализирована распространенность инсомнических расстройств у 850 пациентов, возраст от 18 до 60 лет (медиана возраста 35,9 [26,5; 45,3] лет) через 6 месяцев от момента инфицирования SARS-CoV-2. Среди этой когорты были пациенты с легким, среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. В ходе исследования анализировали данные Питтсбургского опросника на определение индекса качества сна (PSQI). По данным оценки PSQI инсомнию имели большинство (77,0%) пациентов (ОШ 1,57; 95% ДИ: 1,11-2,22, $p=0,011$). Распространенность инсомнии после перенесенной COVID-19 была статистически значимо выше в сравнении с сопоставимой по социально-демографическому, образовательному и социально-экономическому профилю контрольной группой участников без новой коронавирусной инфекции в анамнезе (44%). Более высокий риск инсомнии наблюдался у женщин, при низком и среднем уровне образования, а также при наличии симптомов тревоги и депрессии. По данным бельгийского исследования инсомния в структуре постковидного синдром среди 92 пациентов с тяжелой COVID-19, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии на 7 и более дней, обнаруживалась в 75% случаев [114]. В Великобритании L. Sigfrid et al. [115] провели оценку долгосрочных последствий COVID-19 327 госпитализированных пациентов (мужчины и женщины 58,7/41,3%) в возрасте 18

лет и старше (средний возраст 59,7 лет) через 3 месяца после выписки из стационара. По наблюдениям авторов 76,2% пациентов испытывали инсомнию, прогностическими факторами риска развития которой в постковидном периоде были женский пол и молодой возраст. В 2024 году опубликованы результаты исследования Soucheray S. [116], посвященного анализу распространенности инсомнических расстройств у пациентов с ПКАС, проходивших лечение COVID-19 на амбулаторно-поликлиническом этапе оказания специализированной помощи. В опросе приняли участие 1056 пациентов (мужчины и женщины 54,1/45,9% соответственно, возраст старше 18 лет, без нарушений сна и иных нарушений психического здоровья в анамнезе), которые перенесли COVID-19 в легкой форме. Исследование показало, что инсомния регистрируется у 76% пациентов через 6 месяцев после острой фазы инфекции, что в 3,8-7,6 раза выше относительно аналогичной возрастной популяцией здоровых лиц; причем у 22,8% пациентов инсомнические расстройства соответствовали тяжелой степени. Важно отметить, что авторами не обнаружено сопряженности инсомнических расстройств с тяжестью и длительностью симптомов COVID-19.

Что касается клинической феноменологии инсомнических расстройств при ПКАС, следует отметить, что они представлены нарушениями всех составляющих архитектуры сна. В качестве наиболее часто встречающихся выделяют нарушение инициации сна (75%) [117], фрагментарность (36-72%) [105], недостаточная продолжительность сна и снижение эффективности (сон не приносит отдыха, чувство усталости по утрам, затрудненное утреннее пробуждение) (60-84%) [118]. При этом у 33% пациентов имеют место яркие сновидения и 26% – тягостные кошмарные сны [105]. В подтверждение можно также привести результаты исследования A. Carnes-Vendrell et al. [119] и R. W. Ramos et al. [120]: при сравнительном анализе с нормативными данными у пациентов с ПКАС зафиксировано увеличение времени засыпания – на 25,7% (95% ДИ: 21,7-29,2, $p=0,001$), увеличение продолжительности бодрствования внутри сна – на 15,9% (95% ДИ: 12,5-21,7, $p=0,002$), сокращение общего времени сна – на 25,3% (95% ДИ: 22,2-30,0, $p=0,001$), некоторое сокращение продолжительности N1-стадии сна

– на 10,2% (95% ДИ: 8,4-11,6, $p=0,001$), увеличение продолжительности N2-стадии сна – на 52,3% (95% ДИ: 51,6-55,2, $p<0,001$), сокращение продолжительности N3-стадии медленного сна – на 12,3% (95% ДИ: 10,8-15,6, $p=0,002$), увеличение продолжительности REM-фазы сна – на 30,3% (95% ДИ: 23,3-35,8, $p<0,001$), возрастание длительности латентной REM-фазы сна – на 28,1% (95% ДИ: 25,7-34,2, $p=0,001$). Таким образом, в соответствии с представленными выше данными можно заключить, что у пациентов с ПКАС регистрируются как количественные, так и структурные нарушения сна.

Как уже отмечалось, инсомния определенно приводит к функциональным ограничениям и значительно снижает качество жизни пациентов с ПКАС [108], вызывая в дневное время слабость, цефалгию, головокружение, ухудшение памяти, концентрации внимания, снижения настроения [121]. Так, в исследовании R. Tedjasukmana et al. [108] представлены сведения о результатах изучения качества жизни с использованием опросника Short-Form Health-Survey (SF)-12 у 1130 пациентов, перенесших COVID-19 (61,4% – женщины, средний возраст составил $44,3\pm 13,4$ года, 55,4% не имели сопутствующих заболеваний), через 7 месяцев после острой фазы инфекции. Исследователями констатировано, что почти 40% респондентов оценили свое качество жизни как низкое (интегральная оценка по SF-12 составила 46,1 баллов из возможных 100). Кроме того, в некоторых исследованиях обнаружена тесная отрицательная сопряженность результатов Индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) и Питтсбургского опросника на определение качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index/PSQI) с оценкой качества жизни по опроснику SF-36 [122, 123]. Необходимо также подчеркнуть, что помимо влияния на социальные аспекты жизнедеятельности, инсомния может приводить к существенным соматическим и психическим изменениям, а также влиять на их исход. В частности известно, что инсомнические расстройства служат независимым предиктором ослабления эффективности иммунитета [124], включая вакцинацию [125], толерантности к стрессу [126], вероятности развития кардиоваскулярной патологии и цереброваскулярных осложнений (артериальной гипертензии в 1,6 раза [127],

ишемического инсульта в группе лиц молодого возраста (13-34 лет) на 22% [128], сахарного диабета [129]; расстройств тревожного и депрессивного спектра (повышение вероятности в 4 раза), злоупотребления снотворными лекарственными средствами (4,5% против 0,2% в общей популяции) и алкоголя, случаев суицида [124]. Более того, значительное сокращение продолжительности сна (менее 4,5 часов), являющееся следствием инсомнии, повышает риск смерти. Эти результаты базировались на наблюдении за 1,1 млн человек на протяжении 20 лет [130].

Вместе с тем хорошо известно, что инсомния вносит существенный вклад в развитие чрезмерной дневной сонливости (гиперсомнии), в особенности у лиц молодого возраста [131], также значимо влияющей на качество жизни. Так, в ряде исследований указывается, что взаимоотношения этих состояний двусторонние, фактически инсомния считается не только фактором риска для развития чрезмерной дневной сонливости, но и определяет ее выраженность [131, 132]. Последняя, в свою очередь, может ухудшать ночной сон, замыкая порочный круг, что приводит к хронизации инсомнии [133]. Также было задокументировано, что наличие чрезмерной дневной сонливости в анамнезе значительно сопряжено с риском смерти и госпитализации у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2 [134].

Распространенность чрезмерной дневной сонливости – состояния, характеризующегося невозможностью поддерживать необходимый уровень активного бодрствования длительное время, выражающееся в фазах значительной потребности во сне в дневное время и/или засыпаниями и дремотой практически каждодневно на протяжении не менее 3-х месяцев [111.] – согласно данным M. Partinen et al. [135], с момента появления COVID-19 увеличилась на 16%. В международное исследование T. Sarkanen et al. [136] были включены 18785 человек из 15 стран: 5190, перенесших COVID-19 и 13595 здоровых добровольцев (контроль) – мужчины и женщины, возраст от 18 до 70 лет (медиана – 39 лет), после чего у них была изучена распространенность нарушений сна с помощью онлайн-опроса. У участников, перенесших COVID-19, чрезмерная дневная

сонливость фиксировалась почти в 2 раза чаще, чем у лиц контроля (22,6% против 10,6% соответственно). Также наблюдалась сильная прямая связь между выраженностью дневной сонливости и тяжестью ПКАС. Еще одна публикация представляет результаты ретроспективного изучения нарушений сна у 420 пациентов (54,8% – женщины, возраст от 16,4 до 82 лет (медиана возраста – 44,8 [40,4; 49,3] года) через 7 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 [137]. Среди этой когорты были пациенты с легким, среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19. В ходе исследования анализировали данные Шкалы сонливости Эпворта (Epworth Sleepness Scail, ESS). По данным оценки ESS чрезмерная дневная сонливость была зарегистрирована у 32,4% пациентов. Как и в исследовании T. Sarkanen et al. [136], чрезмерная дневная сонливость была сопряжена с тяжестью инсомнии и астении/хронической усталости. При проведении логистического регрессионного анализа выявлен в качестве независимых предикторов чрезмерной дневной сонливости ряд социально-демографических и клинических показателей (пол, возраст, профессия, тяжесть течения COVID-19) [138, 139].

Конвенционально чрезмерная дневная сонливость при инсомнии характеризуется клиническим полиморфизмом, ее симптомы могут варьировать от низкого до выраженного тяжелого ранга [111], часто имеют императивную направленность и могут оказывать негативное влияние на сомато-психическое здоровье и многие аспекты социального функционирования [140]. Примерами этого негативного влияния являются повышенный риск развития кардиоваскулярных событий на 34% (ишемической болезни сердца на 28%, инсульта на 52%) [141], метаболических и воспалительных заболеваний [142], формирование когнитивных и аффективных нарушений, снижение уровня функциональной активности, работоспособности (презентизм) с серьезными экономическими последствиями [140]. Кроме того, чрезмерная дневная сонливость при инсомнии является независимым фактором увеличения риска производственной травматизации в 8 раз и дорожно-транспортных инцидентов в 2,5-4 раза (за счет снижения концентрации внимания и реакционной способности)

[143]. Данных о клинических особенностях чрезмерной дневной сонливости и ее последствий у пациентов с ПКАС пока практически нет: при изучении научных публикаций нами обнаружена только одна работа T.S. Pradeep et al. [139], посвященная этому вопросу. Исследование проведено с участием 201 сотрудника медицинских центров, среди них были врачи и средний медицинский персонал женского (40,8%) и мужского (59,2%) пола, возраст 18-30 лет, инфицированные SARS-CoV-2, работающих с пациентами COVID-19. Участники исследования перенесли заболевание в легкой и среднетяжелой форме. Установлено, что 45,7% из них испытывали чрезмерную дневную сонливость через 3 месяца после выздоровления, причем у большинства (78,2%) уровень ее выраженности соответствовал умеренному чрезмерному и у 21,8% – выраженному тяжелому. В то же время хочется отметить, что несмотря на ограниченное количество публикаций по данному вопросу, в представленных работах актуализирована необходимость коррекции чрезмерной дневной сонливости у пациентов с ПКАС [138, 144, 145].

Отдельного обсуждения заслуживает тревога в рамках ПКАС. Так, например, в крупномасштабном анализе данных национальной электронной базы Департамента по делам ветеранов США из 1255 медицинских учреждений о 5140450 пациентах, перенесших COVID-19, распространенность тревоги через 6 месяцев после постановки диагноза достигла 31,6% на 1000 человеко-лет [146]. Продолжением вышеописанной работы стала статья Y. Xie et al. [147], результаты которой также базируются на данных национальной электронной базы Департамента по делам ветеранов США, использованной в исследовании Z. Al-Aly et al. В фокусную группу были отобраны 153848 пациентов, выживших после COVID-19, группу контроля – 5637840 пациентов без COVID-19 в анамнезе. Клинически значимые симптомы тревоги через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции регистрировались почти у 30% пациентов. При этом авторы подчеркивают, что в сравнении с контролем, в группе COVID-19 риск развития тревоги оказался намного выше (отношение шансов 11,06; 95% доверительный интервал: от 9,64 до 12,53 на 1000 человек в течение 1 года), и это

было особенно значимым для пациентов, требовавшим госпитализации во время острой фазы COVID-19. В аналогичном крупномасштабном исследовании К. М. Abel et al. [148] анализировались данные реестра первичной медико-санитарной помощи в Великобритании, из которого были отобраны амбулаторные карты 11923105 пациентов старше 16 лет (средний возраст 44,0 [30, 61,0] лет, 50,4% – женщины, без психических нарушений в анамнезе), перенесших COVID-19. Также была сформирована контрольная группа из 2232733 пациентов без новой коронавирусной инфекции в анамнезе. Авторы констатировали, что через 10 месяцев после выздоровления от COVID-19 общая вероятность развития тревоги составила 30,1% на 1000 человеко-лет, в то время как для группы контроля – 11,2%. Эти данные также были подтверждены в мета-анализе D. Groffet al. [149], содержащем консолидацию информации 57 проектов с участием 250351 пациентов, перенесших COVID-19 (56% – мужчины, медиана возраста – 54,4 [45,5; 63,3] лет, 79% – лечились в условиях стационара): у 26,9% отмечалась тревога через 4-6 месяцев с момента появления начальных симптомов инфекции. Впоследствии подобные данные были получены в еще одном метаанализе (22 исследования из 24 стран), выполненном L. Crivelli et al. [150]: показатели распространенности тревоги у пациентов с ПКАС располагались в спектре от 16,6% до 29,6%. Кроме того, авторы подчеркивают, что наличие тревожного расстройства в анамнезе не увеличивает риск развития и выраженность тревоги в постковидном периоде. В одном из последних систематических обзоров и мета-анализов, вышедшем в свет в 2024 году, N. Seighali et al. [151] проанализировали данные 132 исследований, в которых изучалась распространенность нарушений психического здоровья у 9320687 пациентов, перенесших COVID-19. Результаты этого исследования показали, что среди пациентов с ПКАС общая распространенность тревоги составила 23% (95% доверительный интервал: 20%-26%). Важно, что общий риск развития тревоги после перенесенной COVID-19 был значительно выше по сравнению с группой пациентов с диагнозом респираторной инфекции не коронавирусной этиологии в течение 6 месяцев после выздоровления (ДИ: 1,33-1,39). Эти выводы базировались на рассмотрении

двухлетних ретроспективных исследований, реализованных в 8 странах (США, Австралии, Великобритании, Испании, Болгарии, Индии, Малайзии и Тайваня) с привлечением 1487712 реконвалесцентов COVID-19 (57,8% – женщины, средний возраст 42,5 года) [94]. В качестве эпидемиологических факторов риска развития тревоги в рамках ПКАС определены женский пол, пожилой возраст [152-154], тяжесть перенесенной COVID-19 [155].

Тем не менее, несмотря на значимость тревоги при ПКАС, имеются лишь единичные отечественные работы, анализирующие ее клинические особенности. В частности, группой отечественных авторов во главе с профессором Н. Н. Петровой [46] на основании обобщения клинического опыта оказания помощи лицам с ПКАС описаны следующие характерные особенности тревоги: тревога, проявляющаяся в виде перманентной напряженности и опасений, тревожных руминаций (в виде ожидания повторного заражения), страха умереть от коронавируса, неадекватного беспокойства по поводу близких, нервозности и нетерпеливости, мышечного напряжения, скованности, неспособности расслабиться. Зачастую наблюдается гиперактивность вегетативной нервной системы в виде тахикардии, колебаний артериального давления мышечной дрожи и ощущении озноба. Подобные результаты получены в исследовании Н. Н. Петрова и соавт. [46]. Причем, тревога являлась одним из значимых факторов, ухудшающих качество жизни пациентов с ПКАС.

Таким образом, представленный анализ клинико-эпидемиологических наблюдений позволяет констатировать широкую (более 90%) распространенность ПКАС, значительное негативное влияние его релевантных симптомов (астении/хронической усталости, когнитивных нарушений, расстройств сна, тревоги) как на прогноз, так и качество жизни пациентов (особенно среди трудоспособной части населения). Эти факты подчеркивают серьезную социальную значимость ПКАС и актуализируют необходимость поиска эффективных патогенетически обоснованных терапевтических стратегий его коррекции, что, по всей видимости, будет иметь решающее значение для контроля состояния, улучшения качества жизни пациентов и возможности их возвращения

к доболезненному функционированию. Более того, необходимо подчеркнуть, что в соответствии с последними современными рекомендациями, для анализа эффективности применяемых терапевтических стратегий в коррекции ключевых клинических проявления ПКАС важно использовать инструменты, наиболее соответствующие критериям «стандарта сравнения», а именно: для оценки астении/хронической усталости – Субъективную шкалу оценки астении/хронической усталости (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [156], расстройств сна – Индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [157] и Шкалу сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [158], тревоги – Шкалу тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) [159], когнитивных нарушений – Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCa) [160]. В качестве объективного биологического маркера изменений когнитивного статуса целесообразным считается определение уровня BDNF в плазме крови [34].

1.2 Молекулярно-клеточные основы патогенеза постковидного астенического синдрома: роль системного окислительного стресса, изменений цитокинового звена (экспрессии TNF- α , IL-1 β и IL-6) и нейротрофического фактора мозга (BDNF)

Согласно актуальным представлениям, базисом молекулярно-клеточных механизмов формирования значительного большинства осложнений COVID-19, и особенно ПКАС, являются два критических взаимообусловленных процесса: системный окислительный стресс и системное воспаление, а именно вирус-опосредованные изменения цитокинового звена [8, 9, 161].

Метаболический фон любой клетки напрямую определяется характером информации, идущей из экзогенной и эндогенной среды организма. Транспортёрами этой информации являются первичные мессенджеры – гормоны, цитокины, нейротрансмиттеры. Процесс трансляции сигнала через клеточную мембрану вызывает усиление функциональной клеточной активности,

опосредованной вовлечением опций вторичных мессенджеров – внутриклеточных субстанций, кумуляция которых контролируется первичными мессенджерами. Одними из представителей вторичных мессенджеров являются активные формы кислорода (АФК) – свободно-радикальные молекулы, характеризующиеся мощным окислительным потенциалом, а также продукты их метаболизма, в частности продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ). В числе основных АФК выделяют супероксидный радикал синглетный кислород, гидроксильный радикал, пероксид водорода [162-164], центральным источником генерирования которых как в физиологических, так и патологических условиях признана дыхательная цепь митохондрий [165]. В малых концентрациях АФК, вмешиваясь в две дивергирующие, но константно происходящие реакции – диссимиляцию «старых» и трансляцию «новых» молекул [166], принимают участие в модуляции клеточных процессов, экспрессии множества генов и различных сигнальных каскадов [167, 168] и тем самым содействуют адаптации клеток к новым условиям среды, трансформируя структуру мембранных фосфолипидов и обновляя белковый спектр [169]. Однако неуправляемое чрезмерное генерирование АФК, запуская каскадный процесс окисления клеточных структур, вызывает развитие окислительного стресса. Конвенционально под окислительным стрессом понимают статус, при котором хронически устойчивое усиленное генерирование молекул АФК через нарушение функционирования клеточно-метаболических и сигнальных путей вызывает модификации эндогенных окислительных макромолекул, которые при неэффективной интенсивности их деактивации в результате снижения антиоксидантного резерва способны приводить к деградации клеточных структур и гибели клеток за счет апоптоза или некроза [170, 171].

О вовлеченности системного окислительного стресса в патогенез ПКАС свидетельствуют результаты ряда клинических исследований, продемонстрировавшие, что концентрации АФК, MDA – конечного продукта ПОЛ и карбонилов белков и повышены в крови пациентов, и эти изменения нарастают параллельно с прогрессированием клинической симптоматики [8, 9, 11].

Рассмотрим ключевые механизмы. Определено, что окислительный стресс, а именно чрезмерное генерирование АФК, повреждая митохондриальные структуры, вызывает митохондриальную дисфункцию [172] и инициирует каскад патологических реакций, ведущих к формированию симптоматики ПКАС [173]. К основным проявлениям митохондриальной дисфункции относят снижение синтеза АТФ и активацию генерирования АФК [174]. Действительно известно, что с одной стороны окислительный стресс, повреждая наружную мембрану митохондрий служит фактором их дисфункции, а с другой стороны – именно в поврежденных митохондриях с недостаточным АТФ-синтетическим потенциалом происходит активация генерирования АФК [175]. Это сопровождается нарушением Na^+/K^+ -АТФ-азы, адекватного поддержания мембранных потенциалов, деструкцией компонентов цитоскелета и транспортных систем клетки [176]. Вытекающим эффектом этих процессов является развитие системного энергетического дефицита [177]. В итоге происходит интенсификация значимости процессов анаэробного гликолиза в качестве ведущего варианта энергетического обеспечения клетки, истощение резервов гликогена и эскалация реакций протеолиза [177, 178]. Конечным продуктом анаэробного гликолиза является лактат, увеличение содержания которого тесно ассоциировано с развитием метаболического ацидоза [178]. В результате образовывается порочный круг взаимного усиления энергетического дефицита и окислительного стресса [179], неминуемое следствие которого – формирование качественно однотипных функционально-метаболических сдвигов в различных органах и тканях [180], которые являются биохимическим базисом астенических расстройств [181]. В первую очередь при этом страдает центральная нервная система (ЦНС). Такая уникальная восприимчивость последней к дефициту энергии и повышению генерирования АФК можно объяснить несколькими фактами, а именно: 1) интенсивным потреблением энергии и метаболической заинтересованностью мозга, минимальный дисбаланс которых вызывает повреждение нейронов, астроцитов и активирует механизмы нейронального воспаления; 2) усиленным уровнем окислительного метаболизма, тесно сопряженного с высокой

митохондриальной активностью и генерированием АФК; 3) высоким содержанием в нейронных мембранах субстратов перекисного окисления (полиненасыщенных жирных кислот – порядка 50% сухой субстанции) и катализаторов реакций ПОЛ (преимущественно ионов железа, меди и цинка, ненасыщенные связи которых служат субстратом ПОЛ); 4) низкой относительно других тканей активностью систем ферментативного антиоксидантного звена нейронов [182, 183]. Проведенный анализ позволяет нам констатировать, что существенная роль энергетического дефицита и окислительного стресса в формировании ПКАС опосредуется главным образом влиянием на каскад биохимических изменений в нейронах и центральные механизмы регуляции энергетического обмена, и представлена суммой следующих составляющих: дисфункцией нейротрансмиттерных систем, прежде всего моноаминовых – серотонина, норадреналина и дофамина; дисбалансом релизинг-факторов гипоталамуса и гормонов гипофиза, нарушением регуляции лимбико-ретикулярного комплекса и системы восходящей активации мозга – высшей интегративной структуры, обеспечивающей координацию энергетических ресурсов организма – эмоциональных реакций, нейровегетативной и нейроэндокринной реализации [184, 185]. Это, в свою очередь, и приводит к появлению клинических симптомов ПКАС [101, 186].

Не менее значимым является тот факт, что при ПКАС окислительный стресс – основной фактор в генезе нарушений целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), дисфункция которого тесно ассоциирована с развитием когнитивных нарушений [187]. Наряду с этим важно также отметить способность окислительного стресса индуцировать активность редокс-чувствительного ядерного транскрипционного фактора «каппа-би» (NF- κ B), что сопровождается индукцией экспрессии провоспалительных цитокинов [188], высокий уровень которых может дополнительно усиливать генерирование АФК путем активации макрофагов, нейтрофилов и эндотелиальных клеток. Впоследствии окислительный стресс и воспаление взаимно усиливаются, формируя порочный круг [189].

На сегодняшний день доказано, что при ПКАС основой развития и интенсификации окислительного стресса служит недостаточная активность отдельных ферментативных и неферментативных компонентов собственной антиоксидантной системы [11]. Разговор, прежде всего, идет о SOD, GPx и мелатонине. Так, SOD – мультимерный металлопротеин, принадлежит к классу оксидоредуктаз [87]. Антиоксидантная способность SOD реализуется посредством катализации дисмутации $O_2^{\cdot -}$ в O_2 и H_2O_2 [88] через попеременную ротацию процессов окисления – восстановления соответствующих металлов, присутствующих в ее активном центре [89]: меди и цинка – SOD₁ (обнаруживается в большинстве своем во внутриклеточных цитоплазматических компартментах, составляет порядка 85% от кумулятивной клеточной активности фермента) [90] и марганца – SOD₂ (локализуется в митохондриальном матриксе) [91]. Помимо антиоксидантной функции, SOD проявляет противовоспалительное действие, влияя на экспрессию цитокинов [93]. В свою очередь GPx представляют собой селеноэнзимы и принадлежат к семейству тиолпероксидаз [96]. В настоящее время определены пять гомологов GPx, различных по субстратной специфичности и локализации в клетке. При этом наиболее распространенной формой фермента является цитозольная (классическая) GPx1 [99], которая, по определению, катализирует реакции утилизации органических перекисей с помощью глутатиона, предотвращая пероксидное повреждение биологических мембран и внутриклеточных структур [190]. Экспрессируясь в нейронах и глиальных клетках, GPx выступает в качестве важного фермента антиоксидантной системы мозга [191]. В экспериментах показано, что мыши, мутантные по обоим аллелям гена GPx1, погибают в условиях острого окислительного стресса [192].

В крови пациентов с ПКАС выявлены низкие уровни SOD и GPx, которые были тесно ассоциированы с выраженностью его клинических проявлений [10, 11]. В то же время положительный эффект от антиоксидантной коррекции сопровождается повышением содержания SOD и GPx1 в крови, что приводит к блокированию окислительного стресса и редуцированию астении/хронической

усталости, улучшению двигательных и когнитивных функций у пациентов с ПКАС [193].

Мелатонин представляет собой многофункциональный гормон, в значительной мере синтезируемый в ткани эпифиза в ночной период, контролирующий не только циркадианные ритмы организма [194], но и демонстрирующий весьма внушительный профиль антиоксидантной активности. Именно на это указывает те факты, что, во-первых, мелатонин не поддерживает окислительный стресс, поскольку сам не превращается в свободный радикал при взаимодействии с АФК (в противоположность, например, витамину Е); во-вторых, он действует в цитоплазме и мембранах митохондрий, интегрируя активность водорастворимых и жирорастворимых антиоксидантов неферментативного генеза; в-третьих, помимо обеспечения прямого антиоксидантного эффекта, мелатонин хелатирует ионы металлов, ингибируя генерирование гидроксильных радикалов, предупреждая реверсию ДНК и гибель клетки [195]. К тому же мелатонин через активацию ядерного фактора, родственного эритроидному фактору 2 (Nrf2) стимулирует активность антиоксидантного ферментативного звена, особенно глутатион, SOD и каталазу [196, 197]. На моделях *in vitro* показано, что как повышение мелатонина, так и его основного метаболита 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) сопровождается ингибированием окислительного стресса и улучшением функции митохондрий [198]. Прямых исследований антиоксидантной роли мелатонина в формировании ПКАС до настоящего времени пока практически нет, но в одном отечественном исследовании, выполненном Балязиной Е. В. и соавт. [199], показано, что у пациентов с постковидными болевыми синдромами уровень мелатонина в сыворотке крови почти в 5 раз ниже референсных значений и обнаруживает тесную сопряженность с выраженностью окислительного стресса и нарушений сна [199]. Вместе с тем в качестве косвенных доказательств антиоксидантного потенциала мелатонина при ПКАС можно привести примеры многочисленных экспериментальных и клинических работ, в которых снижение секреции мелатонина продемонстрировало связь с мышечной слабостью, когнитивными

нарушениями, инсомнией и тревогой при ряде патологических состояний, включая COVID-19, депрессивный аффект, болезнь Альцгеймера, артериальную гипертензию, патогенез которых исследователи ассоциируют именно с окислительным стрессом [200-206]. Именно приведенные позитивные эффекты мелатонина, а также сам факт локализации рецепторов к нему в ряде регионов ЦНС, особенно гипоталамусе, супрахиазмальных ядрах продолговатого мозга, таламусе, височной, теменной и лобной долях, гиппокампе, базальных ганглиях, циркумвентрикулярных органах и гипофизе [207], закономерно позволили ряду авторов выдвинуть предположение о том, что снижение секреции эндогенного мелатонина является потенциальным фактором, значительно повышающим риск развития долгосрочных психических последствий COVID-19, в первую очередь астении/хронической усталости, нарушений сна, тревоги и когнитивной дисфункции [208, 209]. Таким образом, перспективность мелатонина в качестве потенциальной мишени для лечения ПКАС, а изменения его уровня – как маркера антиоксидантной эффективности проводимой терапии, пожалуй, очевидна. В этом контексте стоит подчеркнуть, что одним из наиболее адекватных методов диагностики секреции мелатонина является определение его метаболитов в моче. В частности, экскреция 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) с мочой пропорциональна уровню мелатонина, секретируемого в течение ночи.

Как нами уже акцентировалось с аргументацией, наряду с окислительным стрессом значимым клеточно-молекулярным звеном в патогенезе ПКАС является системное воспаление, а именно вирус-опосредованные изменения цитокинового звена [13, 161, 210]. В пользу обоснованности этого утверждения говорят следующие обстоятельства: во-первых, повышенные в плазме крови уровни провоспалительных цитокинов у пациентов с ПКАС [62] сопряжены с формированием и прогрессированием его релевантных клинических проявлений [16, 211]. Во-вторых, в экспериментальных и клинических проектах установлено, что повышение экспрессии провоспалительных цитокинов приводило к состоянию, подобному астеническому с развитием хронической усталости, анемичности, ослаблению исследовательской и мотивационной активности,

когнитивному снижению, расстройствам сна, деструкции сексуальных и социальных интеракций [212-215]. И наконец, показано, что применение противовоспалительной терапии эффективно в коррекции астении/хронической усталости при постковидном синдроме [216]

Цитокины – небольшие (<40кДа) полипептидные сигнальные молекулы, экспрессия которых по большей части осуществляется иммунными клетками, особенно макрофагами, моноцитами, микроглией, лимфоцитами, эндотелиоцитами и клетками ЦНС, такими как нейроны и астроциты. Цитокиновые молекулы выполняют критическую роль в модуляции функций клеток и тканей, коммуникаций между клетками и системами, обеспечивая тем самым сопряженность функционирования нейро-иммунно-эндокринного блока в норме и различных патологических состояниях [217, 218]. В патогенезе ПКАС наиболее важное значение придается провоспалительным цитокинам TNF- α , IL-1 β и IL-6 [13]. Вероятны несколько вариантов трансляции сигналов этими циркулирующими в крови цитокинами в мозг: 1) посредством активации первичных афферентных нервов, блуждающего нерва и миндалевидного тела лимбической системы (то есть нервнопроводниковый); 2) за счет непосредственного диффундирования через ГЭБ в зонах его повреждения либо повышенной проницаемости (циркумвентрикулярные органы, сосудистое сплетение желудочковой системы мозга) (гуморальный) с последующей активацией макрофагов и микроглиальных клеток [219, 220, 221]. Следствием последней является индукция секреции IBA1-антигена и изменение морфологии клеток, что способствует *de novo* экспрессии цитокинов в мозге (преимущественно IL-1 β и TNF- α) и, в конечном итоге – развитию нейронального воспаления [222]. В свою очередь нейрональное воспаление признано одним из критических механизмов, посредством которого цитокины, модифицируя молекулярную, эпигенетическую и, в результате – клеточную пластичность, вызывают нарушение функций нервной ткани [223] и способствуют развитию ПКАС [224-226]. Рассмотрим более детально основные клеточно-молекулярные эффекты TNF- α , IL-1 β , IL-6 и их роль в формировании этого состояния.

TNF- α – плеiotропный цитокин с молекулярной массой 17,4 кДа, представлен двумя биологически активными формами – трансмембранной, обеспечивает воздействие на клетки-мишени при межклеточных коммуникациях, и растворимой, ассоциированной с системными воспалительными эффектами [227]; TNF- α играет ключевую роль в индукции каскада активации других цитокиновых молекул и факторов роста при системных воспалительных заболеваниях [228, 229], в том числе и при психических расстройствах в рамках постковидного синдрома [230]. В частности доказано, что ингибирование экспрессии TNF- α приводит к снижению концентрации IL-1 и IL-6 менее чем за 12 часов [231]. TNF- α вырабатывается главным образом активированными Т-лимфоцитами, макрофагами и тучными клетками [232]. Основным источником этого цитокина в ЦНС при нормальных условиях считаются нейрональные клетки. Однако под влиянием воспалительных факторов астроциты [233], микроглия [234] и эпендимоциты [235] также начинают экспрессировать TNF- α . Трансляция сигналов от TNF- α клеткам-мишеням осуществляется через мембранные рецепторы (R) TNFR-1 (локализованы в основном на клетках иммунной системы) и TNFR-2 (расположены практически на всех клетках, в том числе и нейронах) [236]. Хочется отметить тот факт, что эффекты TNF- α , сопряженные с TNFR-1, проявляются в стимуляции сигнальных путей NF- κ B, митоген-активируемых протеинкиназ (МАРК), что может сопровождаться развитием системного воспаления и апоптозом, в то время как TNFR-2 модулирует активность Т-лимфоцитов [237, 238]. В ряде исследований сообщается о вовлеченности TNF- α в патогенез ПКАС. В частности, в крови пациентов с ПКАС обнаруживаются повышенные уровни TNF- α [13, 239], тесно ассоциированные с появлением хронической усталости и когнитивного снижения [239, 240]. Прежде аналогичные результаты были получены и при других патологических состояниях, которые часто приводят к развитию астенического эффекта. Например, обнаружено, что повышенное в крови содержание TNF- α вызывает астению/хроническую усталость при фибромиалгии [241], болезни Паркинсона [242], онкологических

заболеваниях [243]. На экспериментальных моделях доказано влияние TNF- α в развитии тревожного аффекта: блокирование экспрессии TNF- α сопровождается снижением тревоги у животных с липополисахарид-индуцированным воспалением [245], хроническим болевым синдромом [246], ожирением [247] и рассеянным склерозом [248]. В исследование J. Kekow et al. [249] включались пациенты с ревматоидным и псориатическим артритом, при которых TNF- α служит ключевым цитокином, поддерживающим системный воспалительный ответ, было продемонстрировано, что применение ингибитора биологической активности TNF- α этанерцепта сопровождалось улучшением когнитивных функций и снижением выраженности тревожного аффекта. Патогенетические пути влияния TNF- α на формирование ПКАС остаются недостаточно изученными. Вместе с тем, опираясь на результаты экспериментальных и клинических работ, можно предположить, что они представляют собой мультимодальный каскад, когда в результате происходит нарушение целостности и проницаемости гематоэнцефалического барьера и вторжение в ЦНС активированных Т-лимфоцитов [250]; активация апоптоза в различных клеточных структурах, особенно ЦНС [251]; экспрессия микроглией и астроцитами провоспалительных молекул [252]; уменьшение объема гиппокампа [253]; усиление глутаматергической синаптической активности в гиппокампе [254, 255] и коре головного мозга [256]. Помимо этого, TNF- α активирует глутаматергическую глиотрансмиссию и таким образом приводит к приросту содержания глутамата с нейротоксическим действием; потенцирование снижения содержания моноаминового нейромодулятора серотонина за счет ускорения его экспрессии [257]. Все эти изменения сопряжены с развитием и пролонгацией стресса, модуляцией когнитивных функций и эмоциональных реакций.

IL-1 β – провоспалительный цитокин с молекулярной массой 17кДа, принадлежит к семейству IL-1 и является важным посредником нейро-иммунных взаимодействий [258]. Первичным источником экспрессии IL-1 β при соответствующем сигналинге являются гемопозитические клетки, такие как

моноциты, тканевые макрофаги, дендритные клетки [259]. У пациентов с ПКАС (независимо от пола) по сравнению с контролем обнаружено статистически значимое повышение плазменного уровня IL-1 β через 8-10 месяцев после инфицирования SARS-CoV-2 [13]. В свою очередь повышение уровня IL-1 β в крови детерминирует аугментацию его экспрессии в мозговых структурах – коре, гиппокампе, гипоталамусе, миндалине [260]. В головном мозге IL-1 β принимает участие в регуляции нейронального воспаления и способен модифицировать синаптическую пластичность [261]. Влияние IL-1 β опосредуется через контаминацию с собственным мембранным R-1 типа и реализуется путем влияния на различные клетки ЦНС, имеющих на своей поверхности R-1: астроциты [23], микроглия [102, 138, 139] (приводит к нарушению процессов пролиферации, астроцитозу, экспрессии важных воспалительных медиаторов, особенно IL-6, простагландинов, хемокинов, оксида азота) [90, 98]), эндотелиоциты (стимулируют продукцию простагландинов и циклооксигеназы-2) [39], а также нейроны [69, 173] (стимулируют экспрессию IL-6 и канонические сигнальные пути, в том числе MAPK, транскрипционный фактор CREB [159], рецепторы N-метил-D-аспартата, [147, 167]). В свою очередь, под влиянием выше указанных процессов в гипоталамусе, ядрах шва, голубом ядре и других регионах мозга может запускаться дисфункция нейромедиаторных систем, таких как норадреналиновая, дофаминовая и серотониновая [5, 63, 65, 185], изменения концентрации которых играют важную роль в дисфункции лимбических структур и их связей с корой головного мозга, критически ассоциированных с астенией у пациентов, перенесших COVID-19 [262]. Факт влияния повышенных уровней IL-1 β на развитие астенического состояния подтвержден рядом наблюдений [14-19], в которых было показано, что увеличение содержания IL-1 β сопровождалось развитием «болезненного поведения», проявляющегося астенией/хронической усталостью, тревогой и подавленностью настроения, снижением физической активности, утратой интереса к социальным интеракциям, то есть симптомами астенического спектра как у животных, так и людей. В других исследованиях установлено, что повышенные уровни IL-1 β также могут приводить к

нарушениям сна [263]. Согласно имеющимся данным, этот эффект IL-1 β заключается в блокировании холинергических нейронов в гиппокампе, которые считаются значимыми факторами реализации быстроволнового сна, а также активации GABA-эргических нейронов, что тормозит активность серотонинергического пути бодрствования в дорсальном ядре шва и ускоряет эмиссию в гипоталамусе и переднем мозге, удлиняя тем самым период медленноволнового сна [88, 142]. Вместе с тем важно указать, что повышенные уровни IL-1 β вовлечены в патогенетические механизмы нарушения когнитивных функций [261], которые, как уже отмечалось, составляют особую группу симптомов ПКАС. Яркой иллюстрацией значимости IL-1 β в формировании постковидного когнитивного снижения является эксперимент A. Vanderheiden et al. [261]. Определено, что у животных с индуцированной COVID-19 повышенная экспрессия IL-1 β является значимым фактором риска развития когнитивных нарушений, в то время как вызванное вакцинацией ингибирование экспрессии IL-1 β сопровождалось восстановлением когнитивного статуса. До COVID-19 доказательства сопряженности между уровнем IL-1 β и развитием когнитивной дисфункции были продемонстрированы в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях.

Например, в экспериментальной работе Z. Liao et al. [264] продемонстрировано, что уровень IL-1 β сохранялся повышенным у крыс, выживших после неонатального сепсиса, по меньшей мере, в течение 70 дней и был положительно связан с развитием долгосрочного постсептического ухудшения когнитивных функций. В то же время ингибирование экспрессии IL-1 β сопровождалось нивелированием сепсис-индуцированной когнитивной дисфункции у экспериментальных животных [265]. В клиническом исследовании O. V. Forlenza et al. [266] было показано, что IL-1 β являлся независимым прогностическим фактором трансформации легкого когнитивного снижения в деменцию. Исследование пациенток с раком молочной железы, проходящих химиотерапию, также продемонстрировало, что уровни IL-1 β были значительно связаны с показателями познавательной деятельности и нарушением

перспективной памяти [267]. Согласно современным представлениям, среди ведущих биохимических процессов, опосредующих действие IL-1 β на когнитивные функции, исключительная роль принадлежит сокращению экспрессии нейротрофического фактора мозга (brain-derived neurotrophic factor – BDNF) [268]. BDNF определяется как полипептид с молекулярной массой 27 кДа, преимущественно обнаруживается в гиппокампе, таламусе коре больших полушарий, мозжечке и миндалине [269]; модулирует нейропластичность, нейрогенез и нейрональную дифференцировку [270]. Кроме того, BDNF признан критическим фактором в поддержании долговременной потенции – ключевого механизма памяти и обучения [271]. Считается, что плазменные уровни BDNF отражают его экспрессию в мозге. Подтверждением этого факта являются данные экспериментальных исследований на животных, а также то, что BDNF свободно проходит через ГЭБ [272]. Недавние исследования продемонстрировали снижение уровня BDNF в плазме крови у пациентов с постковидным синдромом, при этом наблюдалась корреляция между его содержанием и когнитивным статусом [34]. Руководствуясь этими данными, В. Demir et al. [34] рекомендовали использовать изучение уровня BDNF в крови пациентов с ПКАС в качестве значимого объективного биоиндикатора эффективности коррекции когнитивных функций.

Хотелось бы также подчеркнуть, что чрезмерная экспрессия TNF- α и IL-1 β вызывает повышение выработки IL-6, высокие уровни которого ассоциируют с инициацией каскада цитокинов с мощной иммунной воспалительной активностью, обладающих перекрестными, синергическими эффектами [273]. Сведения, отражающие основные эффекты IL-6 консолидированы в ряде систематических обзоров и мета-анализов [274-277]. Хотелось бы напомнить, что IL-6 – плеiotропный цитокин с внушительным спектром локальных и системных эффектов, признанный одним из критических цитокинов, реализующих стремительные интеракции между иммунной и ЦНС как в норме, так и при различных патологических состояниях [278]. Он вырабатывается значительным количеством различных клеток: Т- и В-лимфоцитами, макрофагами, микроглией, астроцитами, нейронами, эндотелиоцитами при вызванной молекулярными

паттернами: патогенами и повреждением активации Toll-подобных рецепторов [279]. Сигнал от IL-6 транслируется через исключительную систему IL-6-рецептора (R), состоящего из двух полипептидных цепей: α -цепи – собственно IL-6-R и β -цепи – универсальной трансферной молекулы. Повышение экспрессии IL-6 является одним из основных факторов активации сети янус-киназы и белка-трасдуктора, активатора транскрипции (JAK-STAT) [280], что, проявляется в индукции генов-мишеней, модулирующих ключевые клеточные циклы и гиперпродукции широкого круга воспалительных молекул. Как мы указывали ранее, среди эффектов IL-6 схематично можно выделить две категории: системные и локальные. В контексте настоящего исследования особый интерес представляет такой системный эффект IL-6, как развитие астенического состояния [279]. Повышенная экспрессия IL-6 считается доказанным компонентом патогенеза симптомов астенического спектра при широком круге патологических состояний [281, 282], в том числе и постковидном синдроме [14, 283]. Этот факт подкрепляется рядом наблюдений.

Во-первых, было установлено, что у пациентов с постковидным синдромом плазменный уровень IL-6 повышен на 44% (95% ДИ: 1,11–1,86, $p=0,0005$) и тесно сопряжен с аугментацией тяжести клинической симптоматики [284] с доминированием астении/хронической усталости [216]. Во-вторых, терапия ПКАС с использованием тоцилизумаба у пациентов с ревматоидным артритом, оказалась эффективной в коррекции астении/хронической усталости, «мозгового тумана» и головной боли [216]. Полученные результаты позволили предположить, что повышенный уровень IL-6 может быть полезным прогностическим маркером ПКАС [14, 285]. Предполагается, что значимая роль повышенной экспрессии IL-6 в формировании астенического состояния опосредуется главным образом влиянием на нейроэндокринную ось [279] и представлена суммой следующих составляющих: дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГНО) и снижением секреции кортизола, который уже давно ассоциируется с формированием астении/хронической усталости, тревожного аффекта [286-288], снижения когнитивной эффективности [289], инсомнии [290]; нервно-мышечной

усталости [291]. В качестве аргумента клинической значимости повышенной экспрессии IL-6 в развитии вышеуказанных симптомов можно привести наличие определенных зависимостей между его уровнем и психическим состоянием в различных когортах пациентов. Так, например, у пациентов с фибромиалгией они обнаруживались в положительных корреляциях между повышенными плазменными уровнями IL-6 и формированием астении/хронической усталости, гипералгезии и миалгии [292]. У пациентов с хронической болезнью почек высокие уровни IL-6 ассоциировались с выраженностью физической и психической астении/хронической усталости [293].

Другими авторами была обнаружена положительная корреляция между плазменными уровнями IL-6 и выраженностью тревоги при астеническом синдроме у медицинских сотрудников, работающих во время пандемии COVID-19, [294]. В еще одной работе продемонстрировано, что индуцированное пегилированным интерферон-альфа повышение уровня IL-6 у пациентов с хроническим вирусным гепатитом В являлось независимым предиктором развития перманентного чувства истощения и хронической усталости [295]. Рядом авторов было выявлено, что у пациентов с астеническим состоянием повышение плазменных уровней IL-6 характеризуется отрицательной сопряженностью с продолжительностью и качеством сна и вызывает чрезмерную дневную сонливость [296, 297]. Кроме того, в эксперименте на мышинной модели повышение уровней IL-6 индуцировало нарушения памяти [298].

Таким образом, учитывая критическую роль окислительного стресса и изменений цитокинового звена в патогенезе и прогрессии ключевых проявлений ПКАС, становится совершенно очевидно, что терапевтические усилия должны быть направлены на коррекцию этих процессов.

1.3 Возможности комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции в восстановительном лечении пациентов с постковидным астеническим синдромом

Как нами уже отмечалось, в настоящее время клинические рекомендации, подходы к ведению пациентов с ПКАС, базирующиеся на принципах доказательной медицины, в литературе представлены ограничено и носят общий характер (достаточный сон, психотерапия, физическая активность, симптоматические препараты) и нет стандартизированного, патогенетического лечения когнитивных нарушений, тревоги и расстройств сна при ПКАС, а так же нет детальных схем терапии [17, 18].

На сегодня определяющей терапевтической стратегией лечения пациентов с ПКАС считают фармакологическую коррекцию. Были сделаны попытки применения средств различных фармакотерапевтических классов, включая антидепрессанты, транквилизаторы, ноотропные, нейрососудистые и нейрометаболические препараты, витаминно-минеральные комплексы, адаптогены [17-19]. Однако следует признать, что в качестве монотерапии они оказались недостаточно эффективны в контроле симптомов ПКАС и качества жизни пациентов [20]. Ввиду этого широко применяют разнообразные комбинации нескольких классов препаратов [21]. Необходимо акцентировать, что многокомпонентная фармакологическая коррекция повышает результативность [20], но ее использование ассоциировано с потенциальным риском развития мультиорганной дисфункции и иных нежелательных явлений, таких как головокружение, тошнота, нарушения сна, что негативно сказывается на комплаентности пациентов. По мнению экспертов, выход из сложившейся ситуации возможен за счет междисциплинарного подхода [181, 299, 300], а именно интеграции современных методов физиотерапевтического воздействия в дополнение к фармакологической коррекции, что может иметь критическую значимость для эскалации эффективности терапии ПКАС и минимизации риска полипрагмазии [301, 302, 303-305]. В соответствии с ключевыми молекулярно-

клеточными механизмами формирования и прогрессии клинических проявлений ПКАС, особый интерес вызывает использование системной озонотерапии, обладающей широким спектром нейротропных эффектов, включая высокий антиоксидантный и противовоспалительный ресурс. Более того, СОТ обеспечивает иммунно-метаболическую модуляцию, нейропротекцию, антигипоксическое и анксиолитическое влияние [23-29], что также принципиально для лечения пациентов с ПКАС. Сочетание мультимодальных плейотропных эффектов дает возможность озонотерапии потенцировать и суммировать лечебные эффекты ФК при высоком профиле безопасности [306].

Основополагающие физико-химические характеристики озона исчерпывающе проанализированы в монографии отечественных ученых под руководством С.Д. Разумовского [307]. В этом контексте хотелось бы напомнить, что несмотря на значительный окислительный потенциал, полярное строение молекулы озона детерминирует его высокую селективность к молекулярным веществам, имеющим кратные связи – двойные и тройные. Следовательно, наиболее отзывчивы к воздействию озона полиненасыщенные жирные кислоты, аминокислоты и белки с наличием СН-групп [308]. Поскольку биологические мембраны плотно упакованы фосфолипидами и белками, при внутривенном введении озона именно цитоплазматические мембраны становятся ключевой мишенью его влияния на клетку. При этом ключевыми реакционными компонентами выступают цитоплазматические мембраны форменных элементов крови (лимфоцитов, эритроцитов, тромбоцитов), эндотелиоциты и метаболиты плазмы. Первоначальным результатом взаимодействия молекулы озона с этими биоорганическими субстратами является интенсификация процессов метаболизма и образование первичных озонидов. Последние диссоциируют с образованием карбоксильных соединений и карбонилсоединений, которые в последующем реагируют между собой и приводят к появлению длительно циркулирующих в крови активных функциональных молекул вторичных озонидов, которые и опосредуют биологические эффекты озонотерапии [309]. При этом важно отметить, что наиболее эффективной методикой проведения системной

озонотерапии признано внутривенное введение предварительно насыщенного озоном 0,9% раствора натрия хлорида в оптимальной дозировке 10-40 мкг/мл, обеспечивающее длительный (в течение всего инфузионного периода) прямой контакт озона с биоорганической матрицей крови, весомо расширяет спектр его терапевтического воздействия. На 1 курс системной озонотерапии рекомендовано проведение 5-10 процедур [310].

Рассмотрим более детально механизмы основных эффектов системной озонотерапии. Так, антиоксидантное действие системной озонотерапии базируются на ее способности вызывать активацию Nrf2 [311] и аугментировать синтез окислительного карбоксилированного пирувата [312], что сопровождается ингибированием избыточного генерирования АФК, ПОЛ, ростом уровня свободного глутатиона и повышением активности антиоксидантных ферментов, включая SOD и GPx [313, 314] (в том числе в тканях мозга и сердца) [315]. Предполагается, что именно подавление избыточного генерирования АФК, способствующее снижению уровня апоптоза нейронов, лежит в основе прямого нейропротекторного действия системной озонотерапии. Антиоксидантная эффективность системной озонотерапии получила экспериментальное доказательство в моделях *in vitro* по изучению апоптоз-регулируемых процессов [316], химического формирования окислительного стресса [317], экспериментальных моделях нейродегенеративных заболеваний [315], клинических исследованиях в процессе лечения пациентов с различными патологическими состояниями [311, 318, 319], в том числе с расстройствами астенического спектра [320] и постковидным синдромом [10].

В фундаменте аргументированного влияния системной озонотерапии на метаболические и энергопродуцирующие процессы лежит нормализация активности митохондриальных комплексов I, IV и синтазы оксида азота, что детерминирует восстановление активности Na^+/K^+ -АТФ-азы, оптимизацию аэробного гликолиза, синтеза АТФ и клеточного дыхания [315, 321]. Итогом этих процессов является улучшение восстановления кровотока в поврежденном эндотелии, повышение степени адаптации нейронов к повреждению АФК,

увеличение их жизнеспособности, и, как следствие – коррекция митохондриальной дисфункции и системного энергодефицита [311]. Эти эффекты важны для пациентов с ПКАС, поскольку в результате повышается толерантность к физической нагрузке, редуцируется выраженность астении/хронической усталости, повышается концентрация внимания, нормализуется сон [186, 322].

Значительный спектр противовоспалительных эффектов, системой озонотерапии достаточно сложен и ассоциирован с несколькими ключевыми механизмами, а конкретно: 1) ингибированием транскрипционной активности внутриклеточного сигнального пути ядерного фактора каппа-би (NF- κ B), подавляющего экспрессию генов провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6, TNF- α) [23, 24]; 2) блокированием активности сигнального пути p38MAPK и ERK1/ERK2, что проявляется в снижении выработки моноцитами TNF- α и IL-1 β [323]; 3) активацией Nrf2 [311], сопровождающейся повышением активности антиоксидантных ферментов (супероксиддисмутаза, глутатионпероксидаза, каталаза) [313, 314], которым принадлежит значимая роль в подавлении воспаления посредством влияния на экспрессию воспалительных молекул [324]; 4) окислением арахидоновой кислоты и ее производных; 5) увеличением метаболической активности полиморфноядерных нейтрофилов, тем самым увеличивая более чем в 2 раза содержание активных нейтрофилов. Значительное влияние системной озонотерапии на процессы воспаления было подтверждено в остром периоде COVID-19 [325], при синдроме хронической усталости [326], а также других патологиях, которые часто сопровождаются формированием астенического симптомокомплекса: депрессивном аффекте [327], ревматоидном артрите [328], злокачественных новообразованиях [329].

Наряду с вышеизложенным было показано, что системная озонотерапия обладает антигипоксическим потенциалом, который был отнесен за счет индукции транскрипционной активности специфического регуляторного белка-гипоксией индуцированного фактора 1 α (HIF-1 α), активации аэробных процессов

(гликолиза, β -окисления жирных кислот и цикла Кребса), фактора роста эндотелия сосудов и фактора роста тромбоцитов [334, 335].

Следовательно, во многих исследованиях продемонстрировано, что эффекты системной озонотерапии стабильны и согласованны, безопасны и характеризуются широкими терапевтическими возможностями при многих патологических состояниях, ведущими патогенетическими компонентами которых выступают системный окислительный стресс и синдром воспалительной реакции, инициируемый изменениями цитокинового профиля, в том числе и при COVID-19. Тем не менее, на данный момент обнародованы только несколько исследований (1 наблюдательное и 2 рандомизированных клинических), в которых были изучены эффекты и безопасность системной озонотерапии. в качестве монотерапии и составе комплексной схемы терапии пациентов с постковидным синдромом. Показательно, что все эти исследования имеют принципиальные ограничения, связанные с дизайном: участники – только пациенты специализированных стационаров или санаториев.

А именно, в наблюдательном исследовании U. Tirelli et al. [330] приняли участие 100 пациентов (средний возраст 55,2 [42,5; 67,9 лет) с постковидным синдромом, которые получали системную озонотерапию в виде внутривенной капельной инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л, по плану 2-3 процедуры в неделю, курсом 6-9 процедур. По завершении исследования полное редуцирование астении/хронической усталости (согласно оценке по шкале «Fatigue Severity Scale») было достигнуто в 80% и значительное снижение ее выраженности в 20% случаев.

В этом ряду следует отметить также выделить исследование Л.Н. Гуменюк и соавт. [10], проведенное в условиях санатория «Саки» (Республика Крым). Целевую популяцию составили 140 пациентов, которые через 7 месяцев после перенесенной COVID-19 продолжали испытывать непереносимость физических нагрузок, хроническую усталость, нарушения сна. Пациенты методом простой рандомизации были распределены в две группы: в основную группу включили 70 пациентов, проходивших регламентированный Министерством здравоохранения

Крыма блок процедур санаторно-курортного лечения (СКЛ) с включением лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики, общего массажа тела, пелоидотерапии, ингалирования гиалуроновой кислотой и системной озонотерапии по алгоритму: концентрация озона 2,0 мг/л озона + раствор натрия хлорида 0,9% внутривенно, капельно, ежедневно, всего 10 процедур); в группу контроля – 70 пациентов, проходивших тот же блок СКЛ без включения системной озонотерапии. Авторами проводился доскональный учет всех возможных побочных и нежелательных эффектов, связанных с применением системной озонотерапии. В результате было установлено, что применение системной озонотерапии в составе стандартного СКЛ обеспечивало нормализацию плазменной концентрации IL-6, статистически значимое снижение уровня MDA и повышение антиоксидантной активности, в частности увеличение показателя TAS и активности GPx, что сопровождалось не только полной редукцией/уменьшением выраженности хронической усталости до оптимального ранга, нормализацией качества сна, но и восстановлением толерантности к физической нагрузке. В качестве принципиального результата исследования необходимо отметить достигнутое улучшение функционального статуса и качества жизни у 94,6% пациентов (против 62,3% в группе контроля, $p=0,001$). Параллельно стоит отметить, что на фоне применения системной озонотерапии не было зарегистрировано побочных и нежелательных явлений, что свидетельствует о хорошей переносимости метода у рассматриваемого контингента пациентов.

Целью другого отечественного проекта, выполненного А.В. Цветковой и соавт. [33], было изучение эффективности и безопасности применения системной озонотерапии в составе комплексной терапии пациентов с постковидной пневмонией на втором этапе реабилитации. В проект включили 51 пациента, возраст от 28 до 78 лет, которых распределили на три паритетные подгруппы. Пациенты подгруппы контроля получали только базовую программу реабилитации, которая включала лечебную гимнастику и методы физической терапии (низкочастотную магнитотерапию и лекарственный электрофорез с KI и CaCl_2). Пациентам основной группы в составе той же базовой программы

реабилитации проводили системную озонотерапию в течение первых 5 суток ежедневно. Пациентам группы сравнения в составе той же базовой программы реабилитации проводили системную озонотерапию через день. Всем пациентам основной группы и группы сравнения системная озонотерапия проводилась путем внутривенного введения 200 мл озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л. Анализ результатов исследования показал, что применение системной озонотерапии независимо от частоты проведения процедур сопровождалось значимым клиническим улучшением пациентов. При этом ежедневное применение процедур системной озонотерапии продемонстрировало более выраженную динамику в отношении снижения плазменных уровней С-реактивного белка, D-димера. По окончании 10-ти дневного курса реабилитации пациенты подчеркнули увеличение ежедневной физической активности, улучшение всех компонентов качества жизни и уменьшение ведущих симптомов постковидного синдрома, включая астению. Эти позитивные изменения были сопряжены с улучшением клинических характеристик (редуцирование астении/хронической астении и уменьшение одышки). Важно, что время проведения исследования побочных и нежелательных эффектов системной озонотерапии не наблюдалось.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛ, МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

Настоящая оригинальная научно-исследовательская работа была реализована в течение 2022-2025 гг. на базе поликлиники ГБУЗ Симферопольской городской клинической больницы №7 (Республика Крым) с одобрения «Комитета по биомедицинской этике» ФГАОУ ВО «КФУ им. В.И. Вернадского» (протокол № 5 от 19.06.2025). Стандарты клинической практики (Good Clinical Practice) и этические основы Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации на проведение работы соблюдены и зафиксированы в форме письменного информированного согласия всех пациентов на участие в исследовании и использование полученных данных для научной работы.

2.1 Дизайн и материалы исследования

В представленном исследовании приняли участие 150 пациентов с подтвержденным постковидным астеническим синдромом в рамках состояния, отвечающего критериям кластера U 09.9 Состояние после COVID-19 неуточненное по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Дизайн исследования – открытое проспективное рандомизированное контролируемое, в двух параллельных группах. Для реализации исследования методом сплошной выборки после скрининга на соответствие критериям включения/невключения были последовательно отобраны 150 пациентов в возрасте от 18 до 45 лет (медиана возраста 33,4 [32,1; 35,9] лет), из них 94 (62,6%) женщин и 56 (37,4%) мужчин с подтвержденным ПКАС, обратившихся за специализированной медицинской помощью к врачу - неврологу (психиатру) по направлению врачей амбулаторного звена. На следующем этапе в соответствии с задачами общая выборка пациентов методом случайных конвертов была распределена на паритетные по демографическим (возраст, пол),

антропометрическим, клинико-биохимическим параметрам две подгруппы в соотношении 1:1 (по 75 участников в каждой): основную и сравнения. Пациентам основной подгруппы на фоне фармакологической коррекции была назначена системная озонотерапия. Пациенты подгруппы сравнения получали только фармакологическую коррекцию без системной озонотерапии.

Все пациенты основной подгруппы и подгруппы сравнения успешно завершили исследование. Общая продолжительность участия пациентов в исследовании составила 3 месяца (± 9) дней.

В качестве контроля обследованы здоровые лица-доноры ($n=55$) не привитые и не переносившие COVID-19 по данным анамнеза. Набор здоровых лиц-доноров осуществляли во время прохождения ими медицинского профилактического осмотра. В группу контроля были включены мужчины и женщины в возрасте от 18 до 45 лет с нормальным индексом массы тела ($18,5-24,9$ кг/м²), медианой интегрального балла по данным шкалы MFI-20 <30 , MoCa ≥ 26 , ISI <8 баллов, ESS <11 и HAM-A <8 , давшие свое письменное информированное согласие на участие в обследовании. Критерии невключения в группу контроля были аналогичны установленным для пациентов с ПКАС, за исключением противопоказаний для назначения фармакологической коррекции и/или системной озонотерапии. Группа контроля была паритетна по возрасту – медиана 33,8 [32,2; 37,0] лет), полу – 33 (60,0%) женщин и 22 (40,0%) мужчин и индексу массы тела – медиана 19,4 [18,9; 23,1] кг/м² с основной подгруппой и подгруппой сравнения.

Включались пациенты обоих полов, возраст от 18 до 45 лет с показателем индекса массы тела $\geq 18,5$ и <25 кг/м²; в анамнезе – верифицированный диагноз COVID-19; формированием либо явным прогрессированием астенического синдрома с преобладанием астении/хронической усталости, когнитивных нарушений, расстройств сна и тревоги, которые сохраняются спустя 3-12 месяцев после острого этапа инфекции и не могут быть интерпретированы альтернативным (помимо перенесенной COVID-19) диагнозом; интегральной оценкой по шкале MFI-20 ≥ 30 баллов, MoCa <26 баллов, ISI ≥ 8 баллов, ESS ≥ 11

баллов и НАМ-А ≥ 8 баллов; предоставившие письменное информированное согласие на проведение обследования и применение предписанного курса терапии.

В исследование не включались пациенты с показателем индекса массы тела $<18,5$ и ≥ 25 кг/м²; значением SpO₂ $<95\%$; внутричерепной гипертензией; очаговыми неврологическими паттернами по результатам неврологического скрининга; структурными изменениями головного мозга (метод магнитно-резонансной томографии); при имеющихся в анамнезе расстройствах психического здоровья, в том числе нарушениях аффективной и когнитивной сферы, расстройствах сна, аддикциях; при наличии хронических системных и соматических болезней, хронических инфекций в фазу обострения, злокачественных новообразований. Кроме того, в исследование не включались пациенты, которые в предыдущие 3-6 месяцев до включения перенесли оперативные вмешательства; в предыдущие 3 месяца принимали средства, способные повлиять на показатели окислительно-антиоксидантного статуса и/или уровень цитокинов; активные курильщики либо прекратившие курение менее чем за 12 месяцев до включения; ранее принимавшие психотропные средства; получавшие фармакологическую коррекцию, реабилитационные курсы или психотерапию после перенесенной COVID-19; с имеющимися противопоказаниями для реализации фармакологической коррекции и системной озонотерапии; беременные и кормящие женщины; нежелающие участвовать в обследовании или получать предписанный курс терапии.

В роли дополнительных критериев исключения пациентов из исследования определены: развитие любого состояния, надлежащего критериям невключения; нарушение требований протокола обследования или терапевтического воздействия; возникновение нежелательных реакций, требующих отмены терапии.

2.1.1 Характеристика обследованного контингента

Возраст пациентов в основной подгруппе и подгруппе сравнения находился в интервале от 18 до 45 лет: медианы этого показателя составили 34,1 [32,7; 36,1] и 32,8 [31,4; 35,7] года при более высокой представленности женщин. Более 60% пациентов в каждой из подгрупп перенесли COVID-19 в легкой форме. Медиана появления симптомов ПКАС после острой фазы COVID-19 в основной подгруппе составила 2,5 [2,1; 3,3] месяца, в подгруппе сравнения 2,4 [2,0; 3,5] месяца. Эти симптомы сохранялись на протяжении длительного времени – более 3-х месяцев. У пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения тяжесть астении/хронической усталости была оценена как «выраженная» (медианы интегральных суммарных баллов по шкале MFI-20 составили 82,4 [78,9; 85, 0] и 81,5 [79,6; 84,3]); инсомнии – «умеренно выраженная» (медианы интегральных суммарных баллов по индексу ISI составили 18,1 [16,2; 19,0] и 17,8 [16,1; 18,6]); дневной сонливости – «легкая умеренная» (медианы интегральных суммарных баллов по шкале ESS составили 11,4 [11,2; 12,2] и 11,8 [11,0; 12,3]); тревоги – «умеренная» (медианы интегральных суммарных баллов по шкале HAM-A составили 21,1 [19,0; 22,8] и 20,8 [18,9; 23,0]) соответственно. Оценка когнитивного статуса в основной подгруппе и подгруппе сравнения соответствовала категории «когнитивные нарушения» (медианы интегральных суммарных баллов по шкале MoCa составили 24,2 [23,6; 25,6] и 24,3 [23,2; 25,6]; тяжести ПКАС – «умеренно выраженная» (медианы интегральных суммарных баллов по шкале CGI-S составила 4,4 [4,1; 4,8] и 4,2 [4,0; 4,7]) соответственно. Помимо этого, пациенты основной подгруппы и подгруппы сравнения имели снижение функциональных резервов, соответствующее классу «умеренные ограничения» (медианы интегральных суммарных баллов по данным шкалы PCFS составили 3,5 [3,0; 3,8] и 3,3 [3,1; 3,9]) и снижение качества жизни (медианы интегральных суммарных баллов по опроснику SF-36 составила 63,2 [59,6; 66,8] и 62,7 [59,2; 65,9]. При этом в обеих подгруппах имело место почти двукратное повышение в плазме крови уровня MDA и резкое снижение активности SOD, GPx,

а также сокращение содержания в моче основного метаболита мелатонина 6-COMT, что отражало наличие окислительного стресса; повышение более чем в 1,5-3 раза концентрации в плазме крови TNF- α , IL-1 β , IL-6 свидетельствовало о наличии системного воспаления. Также регистрировалось резкое снижение биомаркера нейрональной дисфункции – уровня BDNF, в среднем, в 1,9 раза.

Ключевые характеристики пациентов с ПКАС основной подгруппы и подгруппы сравнения на этапе включения в исследование продемонстрированы в табл. 2.1.

Проведённое исследование выявило, что пациенты обеих подгрупп были сопоставимы по демографическому профилю (возраст, пол), давности и тяжести перенесенной COVID-19, ключевым клиническим характеристикам ПКАС (согласно психометрической оценке показателей психического статуса), уровню функционального лимитирования и качества жизни, а также биохимическим показателям.

Таблица 2.1 – Ключевые характеристики пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения на этапе включения в исследование

Характеристики	Основная подгруппа (n=75)	Подгруппа сравнения (n=75)	p
Возраст (годы), Медиана [25%; 75%]	34,1 [32,7; 36,1]	32,8 [31,4; 35,7]	0,782
Женщины/Мужчины, n (%)	47(62,7)/28 (37,3)	49(65,3)/26(34,7)	0,770
Индекс массы тела (кг/м ²), Медиана [25%; 75%]	20,0 [18,0; 22,5]	21,1 [18,4; 22,8]	0,873
COVID-19 легкое течение, n (%)	47 (62,7)	48 (64,0)	0,886
COVID-19 среднетяжелое течение, n (%)	22 (29,3)	21 (28,0)	0,893
COVID-19 тяжелое течение, n (%)	6 (8,0)	6 (8,0)	1,000
Срок появления симптомов после острой фазы COVID-19 (месяцы), Медиана [25%; 75%]	2,5 [2,1; 3,3]	2,4 [2,0; 3,5]	0,897
Давность симптомов, (месяцы), Медиана [25%; 75%]	4,7 [3,2; 5,8]	4,5 [3,3; 5,6]	0,899
MFI-20 ИСБ, Медиана [25%; 75%]	82,4 [78,9; 85, 0]	81,5 [79,6; 84,3]	0,902
ISI ИСБ, Медиана [25%; 75%]	18,1 [16,2; 19,0]	17,8 [16,1; 18,6]	0,865
ESS ИСБ, Медиана [25%; 75%]	11,4 [11,2; 12,2]	11,8 [11,0; 12,3]	0,881
MoCa ИСБ, Медиана [25%; 75%]	24,2[23,6; 25,6]	24,3[23,2; 25,6]	0,874

Продолжение таблицы 2.1

НАМ-А ИСБ, Медиана [25%; 75%]	21,1 [19,0; 22,8]	20,8 [18,9; 23,0]	0,893
CGI-S ИСБ, Медиана [25%; 75%]	4,4 [4,1; 4,8]	4,2 [4,0; 4,7]	0,871
PCFS ИСБ, Медиана [25%; 75%]	3,5 [3,0; 3,8]	3,3[3,1; 3,9]	0,897
SF-36 ИСБ, Медиана [25%; 75%]	63,2 [59,6; 66,8]	62,7[59,2; 65,9]	0,882
MDA, нмоль/мл, Медиана [25%; 75%]	4,3[3,5; 5,6]	4,4[3,7; 5,9]	0,784
SOD, ЕД/мл, Медиана [25%; 75%]	2,5[2,0; 3,4]	2,4[2,1; 3,5]	0,881
GPx, ЕД/мл, Медиана [25%; 75%]	2,1[1,4; 2,6]	2,0[1,3; 2,5]	0,792
6-COMT, мкг/24ч, Медиана [25%; 75%]	14,5[12,7; 17,1]	14,8[13,0; 17,4]	0,794
TNF- α , пг/мл, Медиана [25%; 75%]	15,0[9,2; 15,3]	15,3[9,0; 15,6]	0,790
IL-1 β , пг/мл, Медиана [25%; 75%]	8,3[6,9; 10,6]	8,1[6,7; 10,3]	0,775
IL-6, пг/мл, Медиана [25%; 75%]	10,1[7,0; 12,7]	9,9[6,7; 13,1]	0,886
BDNF, нг/мл, Медиана [25%; 75%]	15,0[12,4; 17,8]	15,2[12,1; 18,3]	0,767

Примечание: ИСБ – интегральный суммарный балл, p – значимость различий между показателями основной подгруппы и подгруппы сравнения

2.2 Методы обследования

2.2.1 Оценка психического статуса

Базовым методом исследования являлся стандартный клинико-психопатологический, который использовался для обследования всех участников исследования (пациентов и здоровых лиц-доноров) с целью оценки психического статуса и сбора анамнеза. Кроме того, для объективной количественной оценки полученных данных всех участников исследования и анализа динамических изменений показателей психического состояния пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения на фоне проводимой терапии, в рамках исследования применяли психометрический метод. Для выявления астении/хронической усталости и определения ее клинических особенностей использовали Субъективную шкалу оценки астении/хронической усталости (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI-20) [156]. Шкала MFI-20 охватывает 20 утверждений, которые консолидируются в пять параметров и включают такие клинические признаки, как общая, психическая и физическая усталость, снижение активности и мотивирования. Суммация баллов по всем пяти признакам определяет интегральную оценку, значение которой высоко ассоциировано с уровнем астении/хронической усталости. По шкале MFI-20 астения/хроническая усталость диагностируется при значении интегральной оценки 30 баллов и более, «выраженной» астении/хронической усталости – >60 баллов.

Скрининг когнитивного статуса проводили с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций MoCa [160]. Шкала MoCa позволяет проанализировать следующие домены: исполнительные и зрительно-конструктивные функции, название, память, внимание, речь, абстрактное мышление, отсроченную память и ориентацию с максимально возможной суммой 30 баллов. По шкале MoCa отсутствию когнитивных нарушений соответствует 26 баллов и более, наличию нарушений – 25 и менее баллов.

Для диагностики инсомнии применяли Индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) [157], содержащего 7 пунктов, варианты ответов на которые оцениваются по 5-и балльной шкале Ликерта. Интегральная оценка по ISI может варьировать от 0 до 28 баллов, при этом «норме» соответствует 0-7 баллов, «легким нарушениям сна» – 8-14 баллов, «умеренным» – 15-21 баллов и «выраженным нарушениям сна» – 22-28 баллов.

Уровень дневной сонливости анализировали с использованием Шкалы сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS) [158]. ESS состоит из 8 вопросов, отражающих вероятность уснуть в определенных ситуациях по трех балльной шкале: 0 баллов – «засыпание крайне сомнительно», 1 балл – «незначительный риск уснуть», 2 балла – «умеренный» и 3 балла – «высокий риск». Интегральная оценка по ESS может варьировать от 0 до 24 баллов, при этом отвечает следующим показателям: 0-10 баллов – «норма», «легкий уровень дневной сонливости» – 11-12 баллов, «умеренный уровень дневной сонливости» – 13-15 баллов и «тяжелый уровень дневной сонливости» – 16-24 баллов.

Для верификации и ранжирования степени тяжести тревожных расстройств использовали рейтинговую Шкалу тревоги Гамильтона (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HAM-A) [159]. HAM-A содержит 14 пунктов, варианты ответов на которые оцениваются по шкале от 0 до 4 баллов. В свою очередь пункты 1-6 отражают выраженность психической тревоги, а пункты 7-14 – соматической тревоги. Совокупность баллов по всем 14-ти пунктам шкалы формирует следующие суммарные ранги с баллами от 0 до 56: «отсутствие симптомов тревоги» – 0-7 баллов, «отдельные симптомы тревоги» – 8-13 баллов, «легкое тревожное расстройство» – 14-17 баллов, «умеренное» – 18-28 баллов, «выраженное» – 29 и более баллов.

Для оценки тяжести психического состояния и отслеживания его изменений в процессе терапии использовали Шкалу общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale, CGI) [331, 332], включая два глобальных показателя: тяжесть заболевания (CGI-S) и общее улучшение (CGI-I). Всего выделяют 7 градаций (от 0 до 7 баллов) по этим показателям, где значения по

CGI-S варьируют от отсутствия симптомов до очень тяжелого состояния, а значения по CGI-I от очень значительного улучшения до очень значительного ухудшения.

2.2.2 Оценка функционального статуса и качества жизни

Для объективизации уровня воздействия ПКАС на функциональный статус и качество жизни пациентов, а также адекватной оценки эффектов применяемых терапевтических стратегий у пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения мы использовали два анкетных опросника. Во-первых, шкалу для рассмотрения функциональных резервов пациентов после COVID-19 («Post-COVID-19 Functional Status Scale», PCFS) [333]. Использование этой шкалы позволяло проанализировать функциональный резерв пациентов в образе жизни, спорте и социальной активности. PCFS состоит из 4 вопросов, которые отражают наличие/отсутствие таких симптомов, как одышка, боль, усталость, нарушения памяти, внимания, настроения и сна. Совокупность баллов по 4 вопросам шкалы образует интегральный показатель, на основании значения которого можно выделить пять классов функциональных возможностей: «отсутствию функциональных ограничений» соответствует 0 баллов; классу «незначительных ограничений» (пациент способен выполнять свою привычную повседневную деятельность, включая участие в спортивных и социальных мероприятиях, но с некоторыми ограничениями) – 1 балл; классу «легких ограничений» (пациент способен выполнять свою привычную повседневную деятельность, однако с меньшей интенсивностью и испытывает легкие ограничения в социальном взаимодействии) – 2 балла; классу «умеренных ограничений» (пациент испытывает затруднения при выполнении привычной повседневной деятельности, и, возможно, нуждается в посторонней помощи при передвижении в общественных местах и совершении покупок) – 3 балла; классу «тяжелых ограничений» (пациенту требуется помощь в выполнении повседневной деятельности, включая личную гигиену и передвижение) – 4 балла.

Вместе с тем нами использовался общий (универсальный) анкетный опросник для мониторинга качества жизни «36-Item Short Form Survey» (SF-36), содержащий 36 утверждений [334]. Эти утверждения консолидируются в 8 концептов, характеризующих ранги физической активности; ролевой активности, определяемой физическим статусом; интенсивности боли, совокупного статуса здоровья; жизненной активности, социального функционирования; ролевой активности, определяемой аффективным статусом; психического состояния и дают возможность получить количественную характеристику качества жизни. При этом первые четыре концепта определяют аспект физического здоровья, а концепты 5-8 – психологического здоровья. Сумма значений по этим двум аспектам формирует интегральный индекс качества жизни. Чем выше качество жизни, тем выше значение интегрального индекса (спектр от 0 до 100 баллов).

2.3.3 Биохимические и иммунологические методы исследования

Всем пациентам с ПКАС и здоровым лицам-донорам между 7.00 – 9.00 часами утра после 8 часов голодания с помощью вакуумных систем кубитального доступа проводился забор проб венозной крови (в объеме 10 мл) в стерильные вакуумные пробирки «BD Vacutainer», содержащие этилендиаминтетрауксусную кислоту в качестве антикоагулянта. В последующем цельные пробы крови путем центрифугирования при скорости 3000 оборотов/минуту 20 минут при температуре 4 ° С были разделены на клеточную и плазменную фракции. Полученные образцы фракций плазмы переносили в маркированные эппендорфы, замораживали при температуре –20 ° С и содержали в морозильной камере до проведения биохимического мониторинга (не более 30 суток). Размораживание образцов фракций плазмы для проведения мониторинга осуществляли при температуре 37°С.

От всех участников исследования были получены образцы суточной мочи, сбор которых они, согласно протоколу исследования, осуществляли собственноручно на протяжении дня. Тару для сбора мочи хранили в

холодильнике при температуре, не превышающей $+6^{\circ}\text{C}$. Для проведения исследования использовали порцию мочи в объеме 20 мл.

Мониторинг содержания в плазме MDA, SOD, GPx проводили с помощью иммуноферментного анализа на автоматизированной установке Multiscam FC (ThermoFisher Scientific ins, Финляндия) с использованием стандартных наборов ELISA (Immundiagnostik, Германия). Исследование выполняли согласно инструкции производителя. Показатели MDA представляли в нмоль/мл, SOD и GPx – в ЕД/мл.

Определение в плазме крови концентрации цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 выполняли с помощью иммуноферментного твердофазного анализа на автоматизированной установке Multiscam FC (ThermoFisher Scientific ins, Финляндия) с использованием стандартных наборов ELISA (Immundiagnostik, Германия) согласно инструкции производителя. Показатели TNF- α , IL-1 β , IL-6 представляли в пг/мл.

Количественную оценку BDNF проводили с помощью иммуноферментного твердофазного анализа на автоматизированной установке Multiscam FC (ThermoFisher Scientific ins, Финляндия) с использованием стандартных наборов CUSABIO BIOTECH Co., Ltd. (США). Исследование выполняли согласно инструкции производителя. Показатели BDNF представлялись в нг/мл.

Исследование мочи для определения уровня 6-сульфатоксимелатонина (6-COMT) проведено с помощью твердофазного иммуноферментного метода с использованием стандартных наборов Elisa (Bühlmann; Швейцария) согласно инструкции производителя. Показатели 6-COMT представлялись в мкг/24ч.

Анализ основных клинических, психометрических и лабораторных параметров проводили у всех здоровых лиц-доноров однократно и у пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения в динамике – до момента рандомизации, после завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) и через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга.

2.3 Методы восстановительного лечения

Всем пациентам основной подгруппы и подгруппы сравнения было назначено фармакологическое лечение в соответствии с методическими рекомендациями Министерство здравоохранения Российской Федерации. «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)». В качестве модели монофармакологической коррекции мы применяли брейнмакс (АО «Биохимик», Россия – регистрационное удостоверение МЗ России ЛП-007988 от 28.03.2022 г.) – комбинированный препарат, который содержит мельдоний + этилметилгидроксипиридина сукцинат и оказывает антиоксидантное, антигипоксическое, мембрано- и стресс-протекторное, анксиолитическое, ноотропное и противоишемическое действие, по рекомендованному разработчиком алгоритму: в течение 30 календарных дней в дозе 2000 мг – по 2 капсулы per os 2 раза в сутки. Выбор препарата брейнмакс был определен имеющимися официально утвержденными рекомендациями по его использованию при лечении ПКАС, сопровождающегося такими клиническими проявлениями, как повышенная утомляемость, когнитивные нарушения, нарушения сна и эмоциональная лабильность, а также доказанной в многоцентровом двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном клиническом исследовании эффективностью в отношении большинства его симптомов [335].

Пациентам основной подгруппы с первого дня фармакологической коррекции дополнительно проводили процедуры системной озонотерапии. Основываясь на доступных научных данных мы провели анализ опыта коллег и пришли к выводу, что наиболее целесообразным для пациентов с ПКАС является реализация системной озонотерапии путем внутривенного капельного введения 200 мл озонированного 0,9% изотонического раствора хлорида натрия, ежедневно, курсом 10 процедур с постепенным наращиванием концентрации озона: первые 3 процедуры – 2,0 мг/л: 4-я и 5-я процедуры – 3,0 мг/л, с 6-й по 10-ю процедуры – 4,0 мг/л. Такой подход к режиму дозирования озона согласуется с эффектом

гормезиса [336] и признан более предпочтительным, поскольку инициация терапии минимальными уровнями концентрации с последовательным наращиванием способствует сбалансированной равномерной адаптации организма к окислительным процессам, активируя антиоксидантные механизмы без риска их «перегрузки» [307, 309]. Это способствует интенсификации терапевтических эффектов системной озонотерапии за счет более значительной нейтрализации окислительного стресса и изменений цитокинового звена, минимизируя при этом развитие нежелательных (побочных) реакций.

Для насыщения 200 мл 0,9% раствора натрия хлорида озонотоксической смесью использовали автоматизированный генератор озона модели УОТА-60-01 компании «Медозон» (Россия) (учетно-регистрационная легитимация медицинских технологий 29/06050796/1561-01). Насыщение производили согласно заданной дозе озона (от 2,0 до 4,0 мг/л) в течение 2 минут при комнатной температуре.

2.4 Оценка эффективности восстановительного лечения

Для оценки эффективности применяемых терапевтических стратегий у пациентов с ПКАС основной подгруппы и подгруппы сравнения были установлены контрольные точки. Так, первичной (основной) контрольной точкой эффективности определена доля пациентов с «отсутствием заболевания» по шкале CGI (медианный интегральный балл от 1 до 1,9) к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня).

Вторичная многокомпонентная контрольная точка включала оценку разности (Δ) в изменении показателей интегральных оценок по клиническим индексам MFI-20, MoCa, ISI, ESS, HAM-A и доли пациентов, достигших нивелирования релевантных симптомов при ПКАС, а именно астении/хронической усталости (медиана значения по MFI-20 < 30), когнитивных нарушений (медиана значения по MoCa ≥ 26), инсомнии (медиана значения по ISI < 8), патологической дневной сонливости (медиана значения ESS < 11) и

тревоги (медиана значения по шкале HAM-A<8) к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня).

К третичной многокомпонентной контрольной точке относилось определение доли пациентов, достигших восстановления функциональных резервов по шкале PCFS (медиана значения<1балла), дельта среднего прироста показателя интегральной оценки и показателями физического и психического компонента здоровья по опроснику SF-36 к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня).

Суррогатная многокомпонентная контрольная точка предполагала мониторинг разности изменений значений MDA, SOD, GPx, 6-COMT, TNF- α , IL-1 β , IL-6, BDNF к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня).

В течение фазы терапевтического воздействия у пациентов основной подгруппы и подгруппы сравнения проводили стандартную оценку безопасности применяемых терапевтических стратегий (фиксировали возникшие нежелательные явления). Каждое нежелательное явление (НЯ) было зафиксировано с указанием интенсивности, продолжительности, частоты, предпринятых мер и исхода. Кроме того, пациенты оценивали переносимость применяемых терапевтических стратегий с использованием 4-х балльной шкалы, по которой 1 балл соответствовал отличной переносимости, 2 – хорошей, 3 – удовлетворительной и 4 – плохой.

2.5 Статистическая обработка и анализ полученных результатов

Полученные в ходе выполнения исследования результаты анонимизировали и включали в электронную базу для последующей статистической обработки при помощи прикладных программ Statistica 8.0 (StatSoft. Inc., США) и Microsoft Excel (Microsoft, США) с использованием методологий медицинской статистики и принципов доказательной медицины. Анализ предусматривал описательный и статистический модули. Качественные переменные зафиксированы в виде абсолютных частот и процентов. Изучение вектора распределения

количественных значений было осуществлено на основании теста Шапиро Уилка. Полученные значения не отвечали закону нормального распределения. Ввиду этого описательное рассмотрение полученных данных охватывало определение медианы и межквартильного размаха (Медиана [25%;75%]). Различия между медианами количественных показателей внутри подгруппы вычисляли с помощью критерия Вилкоксона. Для анализа межподгрупповых различий по медианным количественным данным применяли U-критерий Манна-Уитни, а для качественных – критерий χ^2 (хи-квадрат). Вычисление дельты (Δ) значений на контрольных точках исследования проводили посредством калькуляции разницы медианных величин с исходными показателями. Для определения отношения шансов (ОШ) и пределов 95% доверительного интервала (ДИ) была применена онлайн-программа StatTech. Для оценки полученных цифровых данных применялся корреляционный анализ (критерий Спирмена r), при этом сила коэффициента корреляции интерпретировалась следующим образом: $\pm 0,01$ – $\pm 0,29$ – слабая, $\pm 0,3$ – $\pm 0,69$ – умеренная, $\pm 0,7$ – $\pm 1,0$ – сильная взаимосвязь. Результаты считались статистически подтверждёнными, если $p < 0,05$.

ГЛАВА 3

ПОКАЗАТЕЛИ КЛИНИЧЕСКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ И БЕЗОПАСНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ В БЛИЖАЙШЕМ И ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ

3.1 Оценка влияния применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели психического статуса у пациентов с постковидным астеническим синдромом

Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по шкале MFI-20 в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга отражена на рисунке 3.1. Достигнутые показатели позволяют нам сделать вывод о том, что к моменту завершения терапии в обеих подгруппах изменения медианных интегральных баллов по шкале MFI-20 оказались статистически значимыми, тем не менее в основной подгруппе этот параметр составил 24,4 [17,6; 30,0] ($\Delta \downarrow 70,2\%$, $p < 0,001$) против 39,6 [27,7; 52,2] в подгруппе сравнения ($\Delta \downarrow 51,5\%$, $p = 0,001$), и различия достигали уровня статистической значимости ($p = 0,001$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца последующего мониторинга.

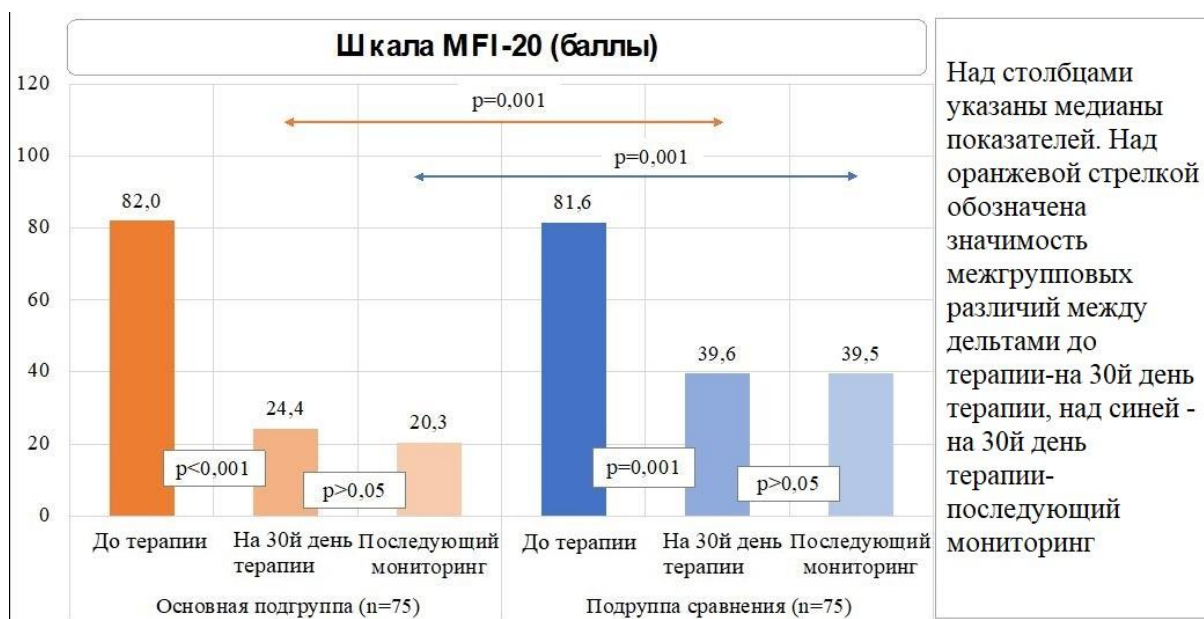


Рисунок 3.1 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки по шкале MFI-20 (медианных интегральных баллов) у пациентов с постковидным астеническим синдромом, получавших комплексную восстановительную терапию – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Подобную картину фиксировали в динамике отдельных групп симптомов астении/хронической усталости (табл. 3.1). Так, в основной подгруппе медиана баллов по параметру общей астении снизилась с исходной 17,8 [13,0; 22,9] до 4,8 [6,2; 6,4] ($\Delta \downarrow 73,0\%$, $p<0,001$); активности – с 16,0 [10,9; 21,2] до 5,5 [3,6; 7,5] ($\Delta \downarrow 65,6\%$, $p=0,001$); мотивации – с 12,5 [7,5; 18,4] до 4,9 [3,7; 6,1] ($\Delta \downarrow 60,8\%$, $p=0,001$); физической астении/хронической усталости – с 16,0 [11,4; 20,7] до 4,9 [3,5; 6,2] ($\Delta \downarrow 69,4\%$, $p<0,001$); психической астении/хронической усталости – с 19,1 [14,2; 24,0] до 5,1 [3,7; 6,5] ($\Delta \downarrow 73,3\%$, $p<0,001$). В подгруппе сравнения изменения также носили статистически значимый характер, но были менее выраженными: медиана баллов по параметру общей астении снизилась с исходной 17,4 [15,1; 21,7] до 8,4 [5,7; 11,1] ($\Delta \downarrow 60,4\%$, $p=0,001$);

Таблица 3.1 – Динамика отдельных групп симптомов астении/хронической усталости по шкале MFI-20 у пациентов с ПКАС, получавших комплексное восстановительное лечение

Показатель	Основная подгруппа (n=75)			Подгруппа сравнения (n=75)			p ₂₋₅ , p ₃₋₆
	до терапии	через 30 дней	через 3 месяца	до терапии	через 30 дней	через 3 месяца	
	1	2	3	4	5	6	
Общая астения	17,8[13,0;22,9]	4,8 [3,2;5,9]	4,8 [3,2;5,9]	17,4[15,1;21,7]	8,4[5,7;11,1]	8,4 [5,7;11,1]	42,9%/0,006, 0,006
	$\Delta \downarrow 73,0\%$, p ₂₋₁ <0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \downarrow 51,7\%$, p ₅₋₄ =0,002		p ₆₋₅ =1,000	
Активность	16,0[10,9;21,2]	5,5 [3,6;6,0]	5,5 [3,6;6,0]	14,9[10,6;19,2]	7,9[5,7;10,1]	7,9[5,7;10,1]	30,4% / 0,014, 0,014
	$\Delta \downarrow 65,6\%$, p ₂₋₁ =0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \downarrow 47,0\%$, p ₅₋₄ =0,002		p ₆₋₅ =1,000	
Мотивация	12,5 [7,5;18,4]	4,9[3,7;6,1]	4,9[3,7;6,1]	11,7 [8,5;17,8]	6,3 [4,5; 8,7]	6,3 [4,5; 8,7]	22,2%/0,044, 0,044
	$\Delta \downarrow 60,8\%$, p ₂₋₁ =0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \downarrow 46,1\%$, p ₅₋₄ =0,023		p ₆₋₅ =1,000	
Физическая астения	16,0[11,4;20,7]	4,9[3,5;5,5]	4,9[3,5;5,5]	14,3[12,5;18,9]	7,7[5,1;10,4]	7,7[5,1;10,4]	49,8% / 0,011, 0,011
	$\Delta \downarrow 69,4\%$, p ₂₋₁ <0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \downarrow 46,1\%$, p ₅₋₄ =0,002		p ₆₋₅ =1,000	
Психическая астения	19,1[14,2;24,0]	4,1[3,6;5,0]	4,1[3,6;5,0]	17,7[15,8;19,6]	9,3[6,7;11,9]	9,3[6,7;11,9]	45,2%/0,001, 0,001
	$\Delta \downarrow 73,3\%$, p ₂₋₁ <0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \downarrow 47,5\%$, p ₅₋₄ =0,011		p ₆₋₅ =1,000	

Примечания: Δ – разность изменений показателей, p – значимость различий между показателями.

активности – с 14,9 [10,6; 19,2] до 7,9 [5,7; 10,1] ($\Delta \downarrow 51,7\%$, $p=0,002$); мотивации – с 11,7 [8,5; 17,8] до 6,3 [4,5; 8,7] ($\Delta \downarrow 46,1\%$, $p=0,023$); физической астении/хронической усталости – с 14,3 [12,5; 18,9] до 7,7 [5,1; 10,4] ($\Delta \downarrow 46,1\%$, $p=0,002$); психической астении/хронической усталости – с 17,7 [15,8; 19,6] до 9,3 [6,7; 11,9] ($\Delta \downarrow 47,5\%$, $p=0,011$).

Средняя разница достигнутых значений в результате лечения между подгруппами по медианным баллам параметра общей астении составила 42,9%, $p=0,006$); активности – 30,4% ($p=0,014$); мотивации – 22,2% ($p=0,044$); физической астении/хронической усталости – 49,8% ($p=0,011$); психической астении/хронической усталости – 47,5% ($p=0,011$). Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца последующего мониторинга.

Доля пациентов, достигших нивелирования астении/хронической усталости (медиана интегрального балла по шкале MFI-20), в основной подгруппе составила 69 (92,0%), а в подгруппе сравнения лишь 44 (58,6%), и различия статистически значимы (ОШ 0,123; 95% ДИ 0,048-0,320, $p=0,020$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца последующего мониторинга (рис.3.2).

Конечно, значительный интерес представлял анализ динамики когнитивного статуса по данным шкалы MoCa. Можно отметить, что к моменту завершения терапии – на 30-й день в основной подгруппе медианные интегральные баллы по шкале MoCa повысились статистически значимо с 24,2 [23,6; 25,6] до 28,9 [27,1; 30,0] (в среднем, на 4,7 баллов, $p<0,001$), в то время как в подгруппе сравнения изменения были минимальными и статистически не значимыми – с 24,3 [23,2; 25,6] до 25,0 [23,9; 26,0] (в среднем, на 1,2 баллов, $p=0,069$), как показано на рис.3.3.

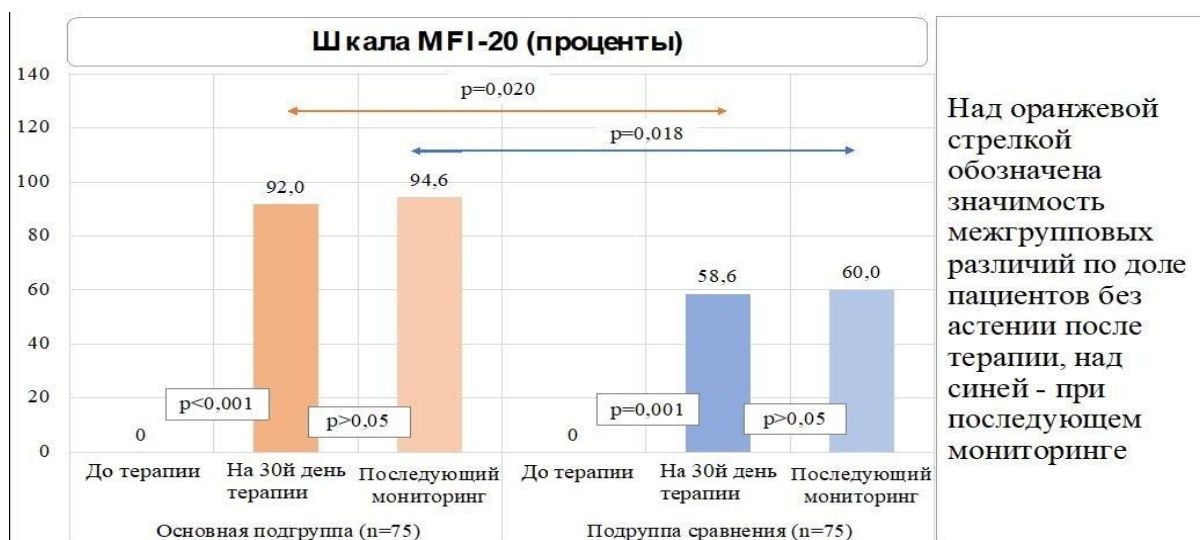


Рисунок 3.2 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов без симптомов астении/хронической усталости по шкале MFI-20 в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга.

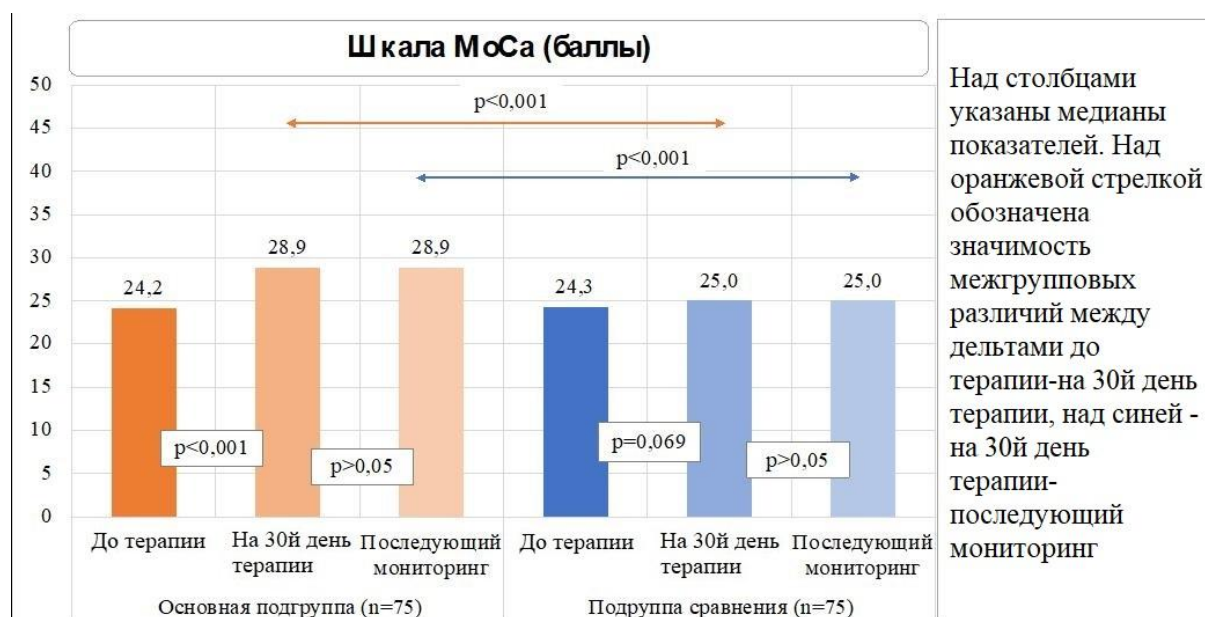


Рисунок 3.3 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по шкале MoCa (медианных интегральных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Разница между подгруппами по среднему числу прироста медианных интегральных баллов шкалы MoCa составила 3,0 [3,2; 4,0] и была статистически подтверждена ($p < 0,001$). Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца последующего мониторинга.

Наиболее существенные различия в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения были обнаружены по медианным баллам когнитивных доменов внимание и отсроченное воспроизведение (средняя разница в подъеме медианы баллов достигла 63,6%, $p = 0,001$ и 32,4%, $p = 0,016$ соответственно). Помимо этого, медианы баллов по когнитивному домену речь возросли в обеих подгруппах статистически значимо, однако к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе показатель составил 3,0 [3,0; 3,0], то есть нормализовался во всех случаях, против 2,8 [2,7; 3,0] в подгруппе сравнения. Различия между подгруппами по медианным баллам домена речь не были статистически значимыми, однако наблюдалась очевидная тенденция к более выраженным изменениям в основной подгруппе ($p = 0,078$). Это важно, поскольку именно эти симптомы вне зависимости от пола, возраста и тяжести острой COVID-19 наиболее часто регистрируются в структуре ПКАС [89, 100]. Медианные баллы по другим когнитивным доменам не изменились и оставались в пределах нормативных значений (табл. 3.2).

Как следует из рис. 3.4, нивелирования когнитивных нарушений (медиана интегративного балла по шкале MoCa ≥ 26) достигли 66 (88,0%) пациентов основной подгруппы, и этот показатель оказался статистически значимо выше подгруппы сравнения как к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) (ОШ 0,197; 95% ДИ 0,084-0,462, $p = 0,001$), так и через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга (отношение шансов 0,194; 95% ДИ 0,081-0,460, $p = 0,001$).

Таблица 3.2 – Динамика оценок по когнитивным доменам шкалы MoCa (медианных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Показатель	Основная подгруппа (n=75)			Подгруппа сравнения (n=75)			p ₂₋₅ , p ₃₋₆
	до терапии	через 30 дней	через 3 месяца	до терапии	через 30 дней	через 3 месяца	
	1	2	3	4	5	6	
Исполнительная компетентность	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	5,0 [5,0;5,0]	1,000
Называние	3,0 [3,0;3,0]	3,0 [3,0;3,0]	3,0 [3,0;3,0]	3,0 [3,0;3,0]	3,0 [3,0;3,0]	3,0 [3,0;3,0]	1,000
Внимание	3,4 [3,2;4,0]	5,4 [5,2;6,0]	5,4 [5,2;6,0]	3,3 [3,1;3,9]	4,0 [3,5; 4,2]	4,0 [3,5; 4,2]	63,6%/ 0,001, 0,001
	$\Delta \uparrow 58,8\%$, p ₂₋₁ =0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \uparrow 21,2\%$, p ₅₋₄ =0,056		p ₆₋₅ =1,000	
Речь	2,5 [2,3;2,6]	3,0 [3,0;3,0]	3,0 [3,0;3,0]	2,4 [2,1;2,5]	2,8 [2,7;3,0]	2,8 [2,7;3,0]	7,1%/ 0,078, 0,078
	$\Delta \uparrow 20,0\%$, p ₂₋₁ =0,021		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \uparrow 16,7\%$, p ₅₋₄ =0,034		p ₆₋₅ =1,000	
Абстракция	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;2,0]	2,0 [2,0;2,0]	1,000
Отсроченное воспроизведение	2,3 [2,1;3,0]	4,5 [4,3;5,0]	4,5 [4,3;5,0]	2,4 [2,2;3,2]	2,7 [2,4;3,6]	2,7 [2,4;3,6]	66,7%/ 0,001, 0,001
	$\Delta \uparrow 95,7\%$, p ₂₋₁ <0,001		p ₃₋₂ =1,000	$\Delta \uparrow 12,5\%$, p ₅₋₄ =0,054		p ₆₋₅ =1,000	
Ориентировка	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	6,0 [6,0;6,0]	1,000

Примечания: Δ – разность изменений показателей, p – значимость различий между показателями.

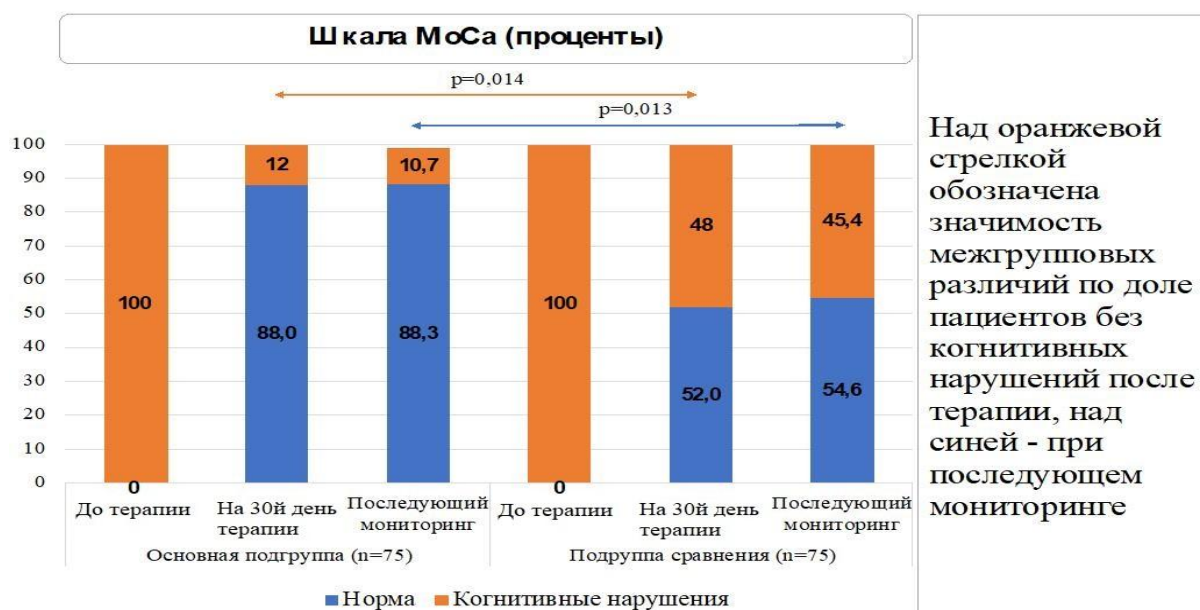


Рисунок 3.4 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно отсутствию/наличию когнитивных нарушений по шкале MoCa в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Интерес вызывало и рассмотрение динамики оценки нарушений сна по индексу ISI и шкале ESS (рис. 3.5). Определено, что к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) медианные интегральные баллы по индексу ISI статистически значимо уменьшились в обеих подгруппах, однако разница в снижении была весьма существенной: в основной подгруппе этот показатель уменьшился с 18,1 [16,2; 19,0] до 5,0 [3,6; 7,4] ($\Delta \downarrow 81,4\%$, $p < 0,001$) против с 17,8 [16,1; 18,6] до 10,0 [9,4; 11,8] в подгруппе сравнения ($\Delta \downarrow 43,0\%$, $p = 0,003$).

Средняя разница изменений между подгруппами по медианным интегральным баллам индекса ISI составила 50,6% и была статистически значимой ($p = 0,001$). Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца последующего мониторинга.

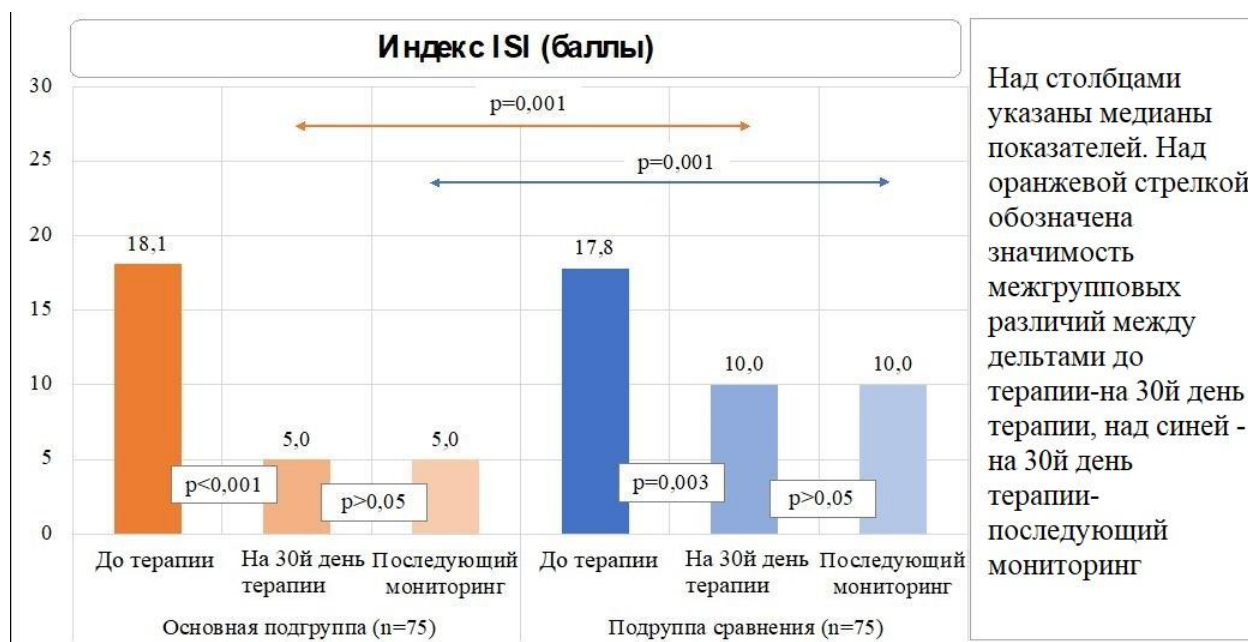


Рисунок 3.5 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по индексу ISI (медианных интегральных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту восстановительной завершения терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинг

Естественно, редуцирование медианных интегральных баллов отразилось в динамике изменений распределения пациентов по категориям тяжести инсомнии (рис. 3.6). Можно отметить, что исходно в обеих подгруппах по данным индекса ISI доминировали пациенты, относящиеся к категории «умеренно выраженная инсомния»: в основной подгруппе – 56 (74,6%), в подгруппе сравнения – 54 (72,0%). Но к моменту завершения терапии – на 30-й день преобладающими стали пациенты «без признаков инсомнии». При этом в основной подгруппе их доля составила 70 (93,3%), а в подгруппе сравнения лишь 41 (54,7%), при имеющихся статистически значимых различиях между подгруппами (ОШ 0,086; 95% ДИ 0,031-0,238, $p=0,001$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца последующего мониторинга.

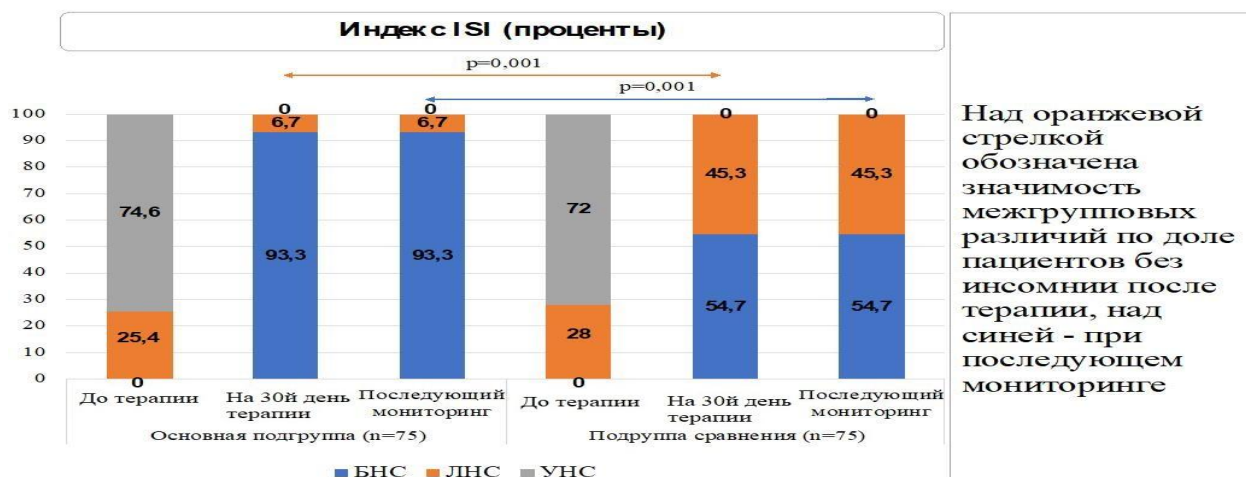


Рисунок 3.6 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно выраженности нарушений сна по индексу ISI в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Примечания: БНС – без нарушений сна, ЛНС – легкие нарушения сна, УНС – умеренные нарушения сна

Динамика изменений оценки дневной сонливости по шкале ESS отображена на рис. 3.7. Как показано, к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе медианные интегральные баллы по шкале ESS снизились статистически значимо с 11,4 [11,2; 12,2] до 3,5 [3,0; 4,2] ($\Delta \downarrow 69,3\%$, $p=0,001$), а в подгруппе сравнения снижение было с тенденцией к статистической значимости – с 11,8 [11,0; 12,3] до 9,8 [9,2; 11,2] ($\Delta \downarrow 17,0\%$, $p=0,057$), разница между подгруппами была значимой (65,3%) и статистически подтверждена ($p=0,001$). Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга. Привлекает внимание тот факт, что к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе почти у всех – 74 (94,4%) пациентов было достигнуто нивелирование патологической дневной сонливости, а в подгруппе сравнения лишь у 48 (64,0%).

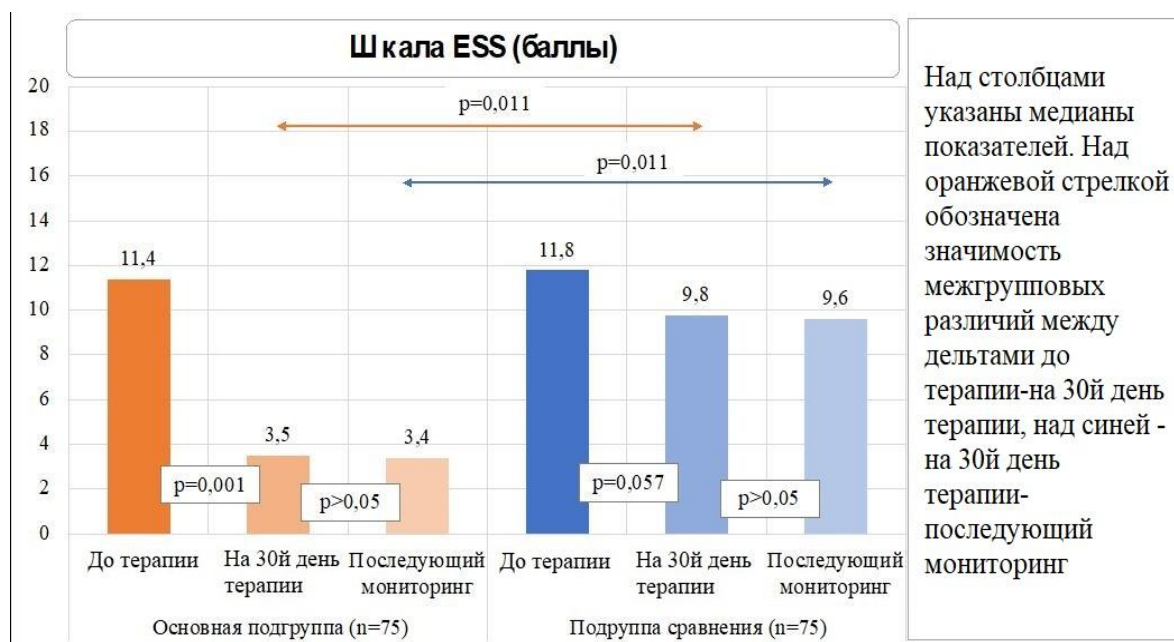


Рисунок 3.7 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по шкале ESS (медианных интегральных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Различия между подгруппами достигали статистической значимости (ОШ 0,024; 95% ДИ 0,003-0,183, $p=0,024$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга (рис. 3.8). Кроме того, значимым являлся и анализ динамики изменений в оценке тревоги по шкале НАМ-А, демонстрируемой на рисунке 3.9. Как следует из рис. 3.9, к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в обеих подгруппах достигнуто снижение медианных интегральных баллов, статистически значимое в основной подгруппе – с 21,1 [19,0; 22,8] до 5,7 [4,3; 7,2] ($\Delta \downarrow 72,9\%$, $p<0,001$) и только тенденция к снижению в подгруппе сравнения – с 20,8 [18,9; 23,0] до 15,8 [12,2; 17,0] ($\Delta \downarrow 23,7\%$, $p=0,056$). Средняя разница изменений между подгруппами по медианным интегральным баллам шкалы НАМ-А составила 63,9% и была статистически значимой ($p=0,001$).

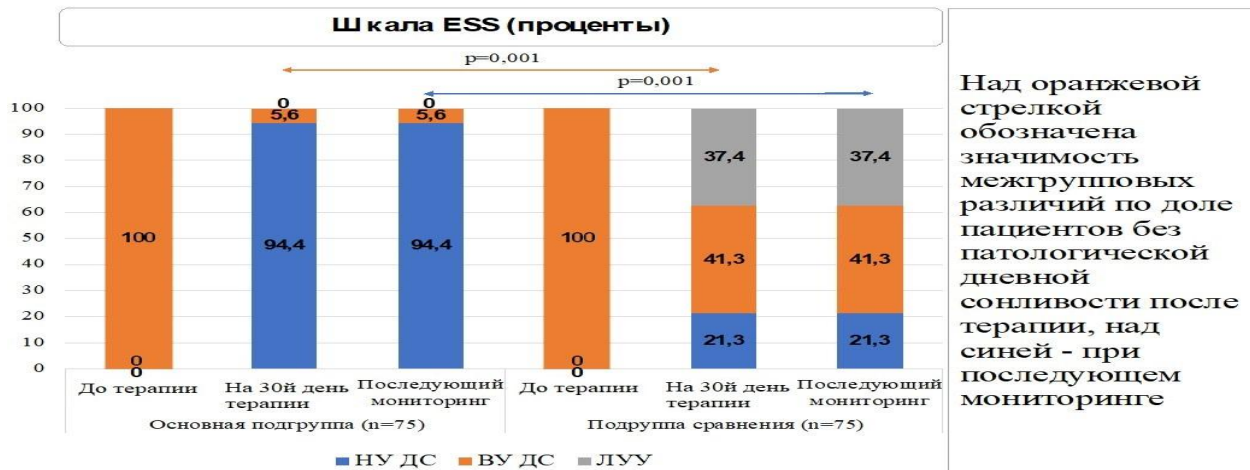


Рисунок 3.8 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно выраженности дневной сонливости по шкале ESS в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Примечания: НУ ДС – низкий уровень дневной сонливости, ВУ ДС – высокий уровень дневной сонливости, ЛУУ – легкий умеренный уровень дневной сонливости

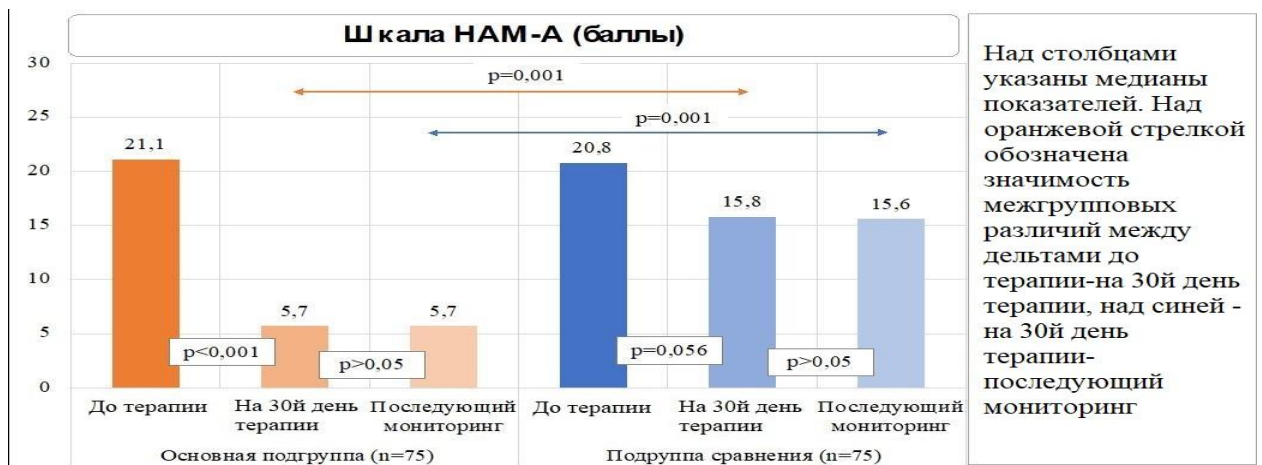


Рисунок 3.9 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по шкале НАМ-А (медианных интегральных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга.

Аналогичная картина зафиксирована в динамике отдельных групп патологических признаков тревоги по шкале НАМ-А (рис. 3.10). Так, в основной подгруппе медиана баллов по симптомам психической тревоги снизилась с 11,0 [10,3; 12,0] до 3,4 [2,3; 3,9] ($\Delta \downarrow 69,1\%$, $p < 0,001$), соматической тревоги – с 10,1 [8,7; 10,8] до 2,3 [2,0; 2,8] ($\Delta \downarrow 77,2\%$, $p < 0,001$) и достигнутые к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) показатели были статистически значимо ниже относительно подгруппы сравнения (9,3 [7,3; 9,7], 6,5 [4,9; 7,3]) ($p < 0,001$, $p = 0,001$) соответственно. Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца последующего мониторинга.

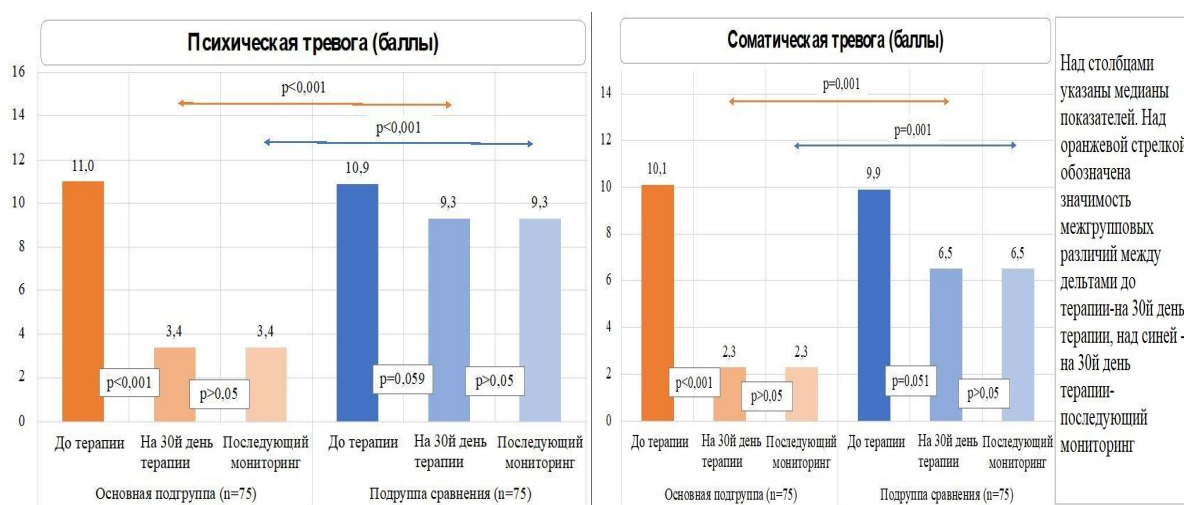


Рисунок 3.10 – Динамика оценок по показателям соматической и психической тревоги шкалы НАМ-А (медианных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

В конечном счете к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) нивелирование тревоги засвидетельствовали у 68 (90,6%) пациентов основной подгруппы и лишь у 37 (44,0%) подгруппы сравнения, и различия статистически значимы (ОШ 0,100; 95% ДИ 0,041-0,247, $p = 0,020$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца последующего мониторинга (рис.3.11).

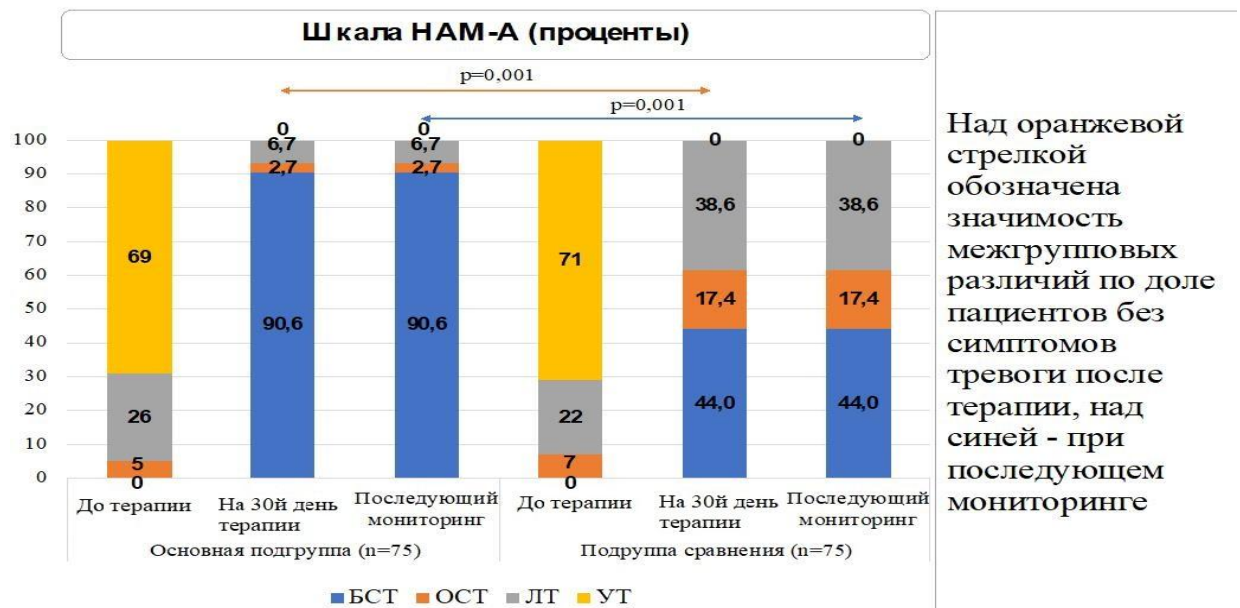


Рисунок 3.11 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно выраженности тревоги по шкале HAM-A в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Примечания: БНС – без симптомов тревоги, ОСТ – отдельные симптомы тревоги, ЛТ – легкая тревога, УТ – умеренная тревога.

Приведенные данные также нашли отражение в динамике тяжести психического состояния пациентов по шкале CGI. Как видно (рис. 3.12), к моменту завершения терапии – на 30-й день в обеих подгруппах достигнуто снижение медианных интегральных баллов, статистически значимое в основной подгруппе – с 4,4 [4,1; 4,8] до 1,3 [1,0; 1,6] ($\Delta \downarrow 70,4\%$, $p < 0,001$) и только тенденция к снижению в подгруппе сравнения – с 4,2 [4,0; 4,7] до 2,7 [2,3; 3,2] ($\Delta \downarrow 35,7\%$, $p = 0,056$).

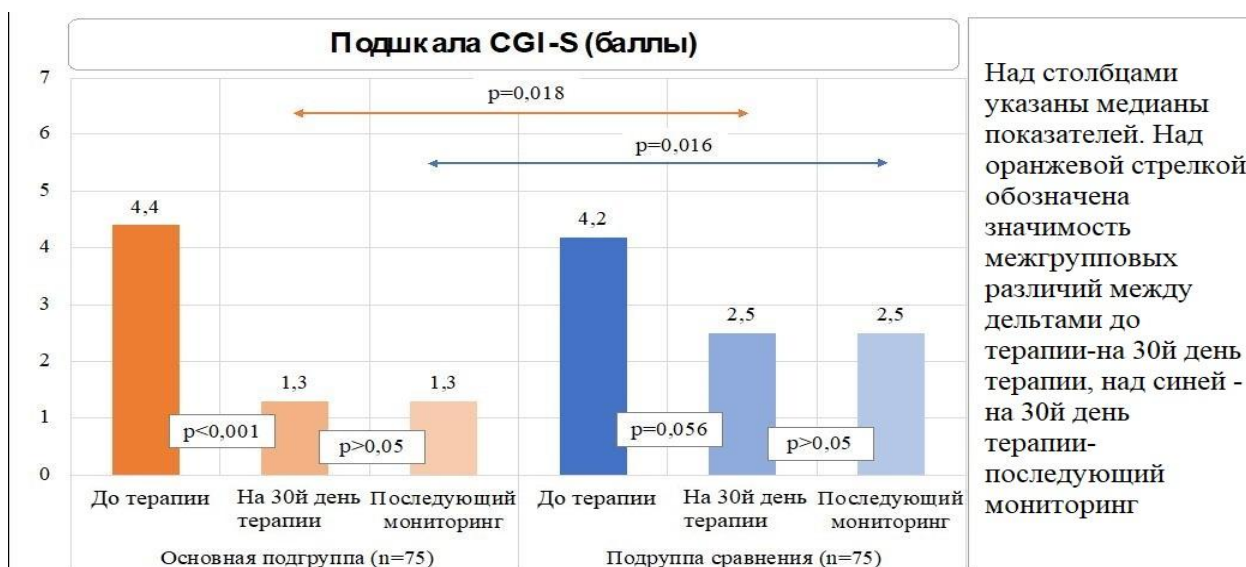


Рисунок 3.12 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по подшкале CGI-S (медианных интегральных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Средняя разница изменений между подгруппами по медианным интегральным баллам подшкалы CGI-S составила 51,8% и была статистически значимой ($p=0,018$). Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца последующего мониторинга (рис. 3.12).

В результате на основе оценки медианных интегральных баллов по подшкале CGI-S можно констатировать, что к моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) доля пациентов, достигших снижения тяжести состояния, статистически значимо превосходила число пациентов без клинически значимых изменений ($p=0,028$). Так, исходно в основной подгруппе и подгруппе сравнения по данным подшкалы CGI-S доминировали пациенты, относящиеся к категории «умеренно выраженное расстройство» – 41 (54,6%) и 43 (57,3%) соответственно, а к моменту завершения терапии – на 30-й день такие пациенты не регистрировались. При этом в основной подгруппе число пациентов с «отсутствием заболевания» составило 67 (89,3%), а в подгруппе сравнения 41 (54,6%). Различия между подгруппами являлись статистически значимыми (ОШ

0,144; 95% ДИ 0,061-0,341, $p=0,018$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца последующего мониторинга (рис. 3.13).

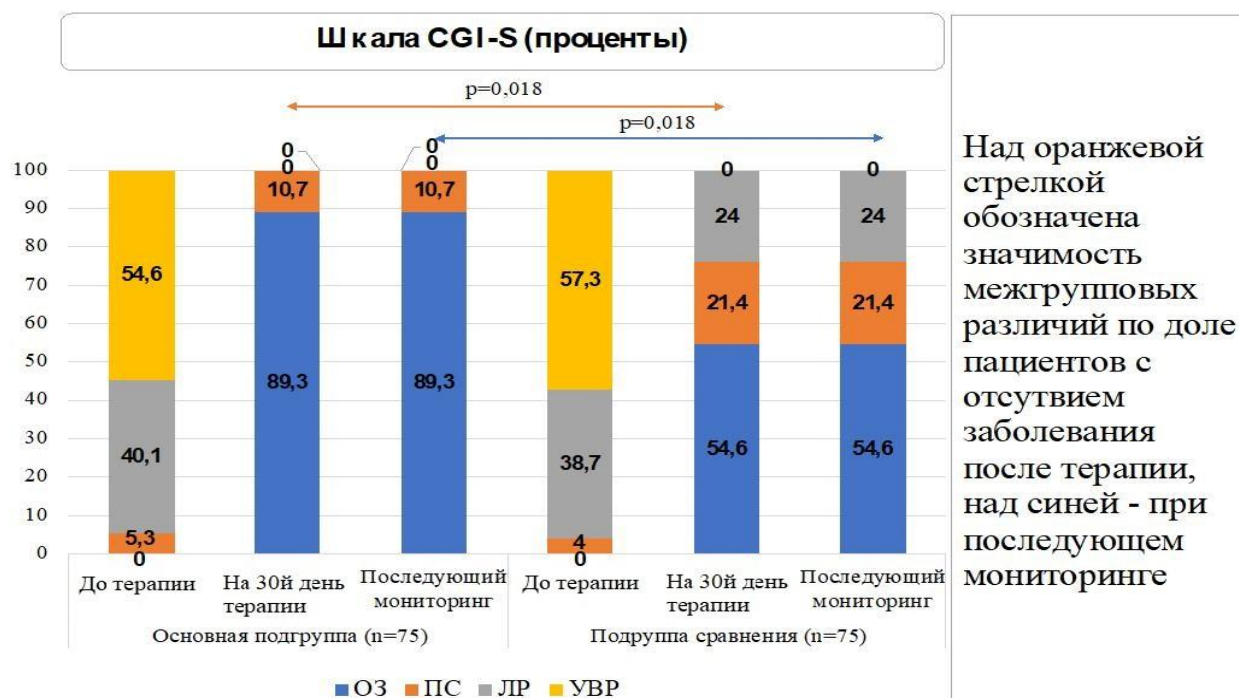


Рисунок 3.13 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно оценке психического состояния по шкале CGI-S в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Примечания: ОЗ – отсутствие заболевания, ПС – пограничное расстройство, ЛР – легкое расстройство, УВР – умеренно выраженное расстройство.

Аналогичные данные получены при анализе динамики изменений по подшкале CGI-I (рис. 3.14). К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) оценка «общего улучшения» состояния соответствовала категориям «значительное улучшение» и «очень значительное улучшение» у 72 (96,0%) пациентов основной подгруппы относительно 48 (64,0%) пациентов подгруппы сравнения, и различия были статистически значимыми (ОШ 0,074; 95% ДИ 0,021 – 0,258, $p=0,033$). Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца последующего мониторинга.

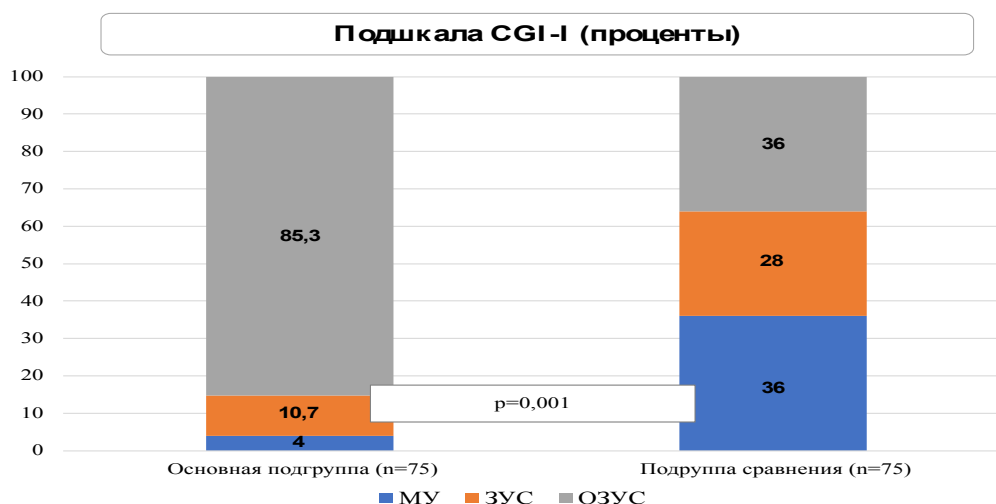


Рисунок 3.14 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно оценке улучшения психического состояния по подшкале CGI-I в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

Примечания: МУ – минимальное улучшение, ЗУС – значительное улучшение состояния, ОЗУС – очень значительное улучшение состояния.

При этом целесообразно подчеркнуть, что обнаружены статистически значимо высокие положительные корреляции между показателями: CGI-S и MFI-20 ($r=0,87$; $p<0,001$), ISI ($r=0,77$; $p=0,001$), ESS ($r=0,75$; $p<0,001$), HAM-A ($r=0,82$; $p=0,001$), а также статистически значимо высокая отрицательная корреляция между CGI-S и MoCa ($r=-0,88$; $p<0,001$).

3.2 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели функционального статуса и качества жизни у пациентов с постковидным астеническим синдромом

Мониторинг функциональных резервов (возможностей) рассматривается и как элемент прогноза – формирования объективного и целостного клинического портрета пациента, и как элемент оценки эффективности проводимой терапии [10]. Поэтому особого внимания заслуживает тот факт, что к моменту завершения терапии (на 30 ± 2 -й день) в обеих подгруппах зафиксировано снижение класса

функциональных ограничений по данным шкалы PCFS, но более выраженные изменения были отмечены в основной подгруппе (рис. 3.15) – с медианы 3,5 [3,1; 3,8] до 0,4 [0,2; 0,9] баллов ($\Delta \downarrow 88,6\%$, $p < 0,001$) против с медианы 3,3 [3,0; 3,7] до 1,3 [1,1; 1,6] баллов ($\Delta \downarrow 60,6\%$, $p = 0,002$). Безусловно, в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения медианный интегративный балл по шкале PCFS был статистически значимо ниже (средняя разница составила 0,9 баллов, $69,2\%$, $p = 0,002$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца последующего мониторинга.

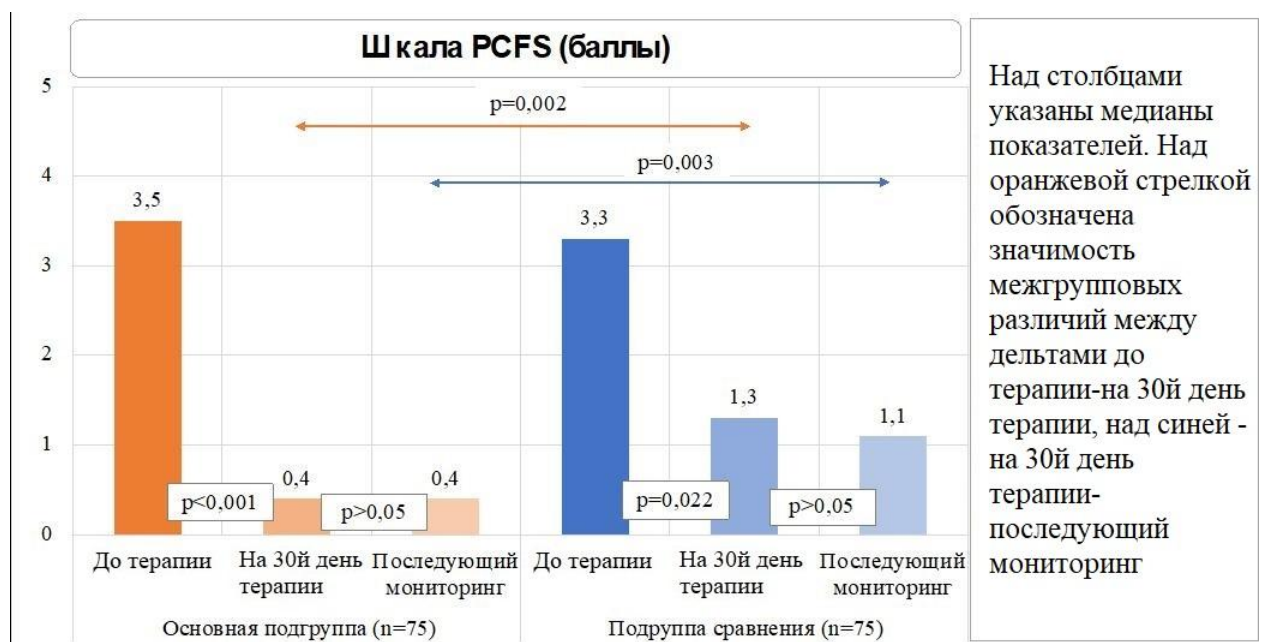


Рисунок 3.15 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по шкале PCFS (медианных интегративных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день (± 2 дня) и через 3 месяца последующего мониторинга

Исходно у 54 (72,0%) пациентов основной подгруппы и 53 (70,7%) пациентов подгруппы сравнения установлен класс «умеренные ограничения», а к моменту завершения терапии (на 30 ± 2 -й день) такие пациенты не наблюдались. При этом в основной подгруппе доля пациентов, у которых засвидетельствован

класс «без функциональных ограничений» достигла 69 (92,0%), а в подгруппе сравнения лишь у 44 (58,6%) (ОШ 0,123; 95% ДИ 0,048-0,320, $p=0,029$), и 31 (41,4%) пациентов по-прежнему испытывали «незначительные» и «легкие ограничения». Отмеченные положительные сдвиги сохранялись и через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга (рис. 3.16). Явственные преимущества системной озонотерапии позволяют предположить, что ее применение имеет существенное значение для улучшения прогноза у пациентов с ПКАС.

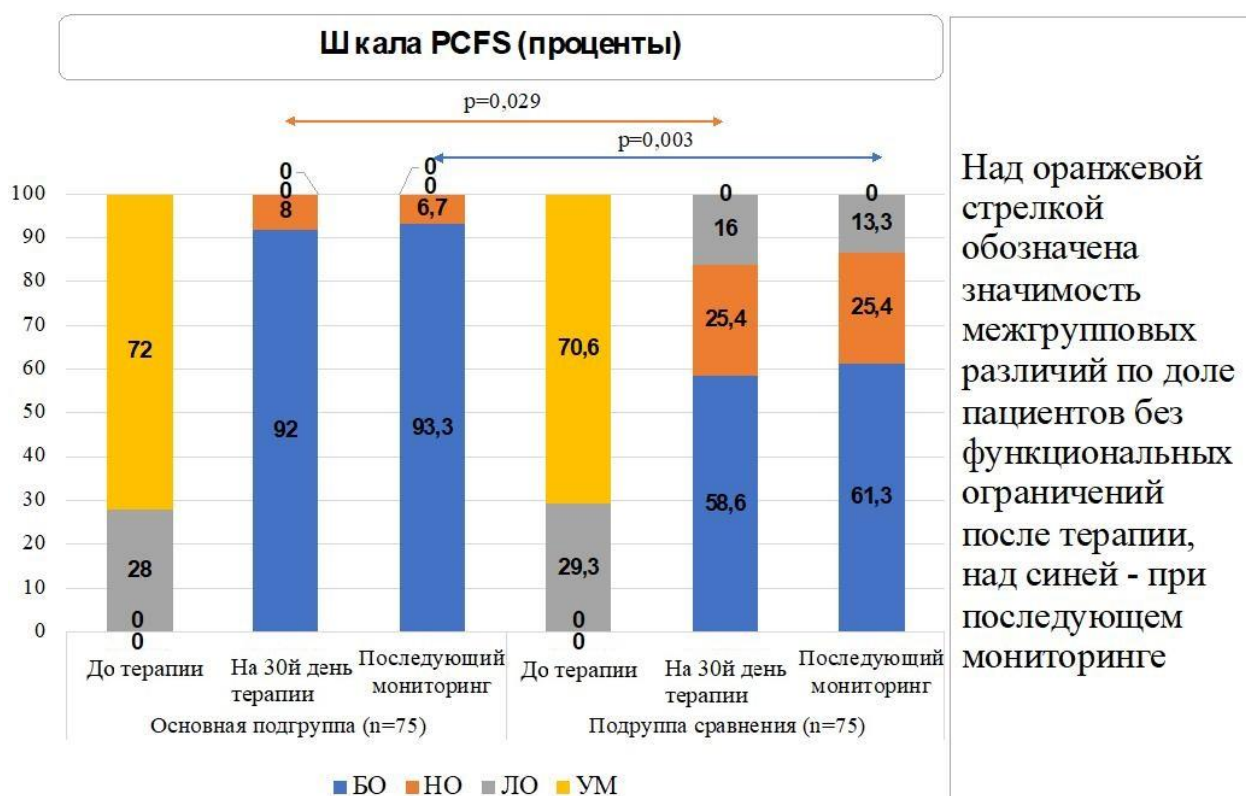


Рисунок 3.16 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – распределения пациентов согласно классу функциональных ограничений по шкале PCFS в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Концептуальная направленность терапевтических стратегий у пациентов с ПКАС заключается не только в восстановлении функционального статуса, но и в достижении максимально возможного уровня психологического и социального

функционирования пациентов, т. е. эскалации качества жизни [6, 10]. В настоящее время качество жизни рассматривают как ключевой интегральный показатель физической и психосоциальной компетенции пациента, позволяющий объективизировать эффективность проводимой терапии. Учитывая эти факты, весьма значительным считаем сопутствующее достижение более высокого качества жизни в основной подгруппе, что аргументировано в динамике изменений показателей по опроснику SF-36 (рис. 3.17-3.19).

На основании данных рис. 3.17 можно заключить, что к моменту завершения терапии (на 30 ± 2 -й день) в обеих подгруппах наблюдался статистически значимый прирост медианных баллов по всем 8 концептам опросника SF-36, однако в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения были отмечены более выраженные и статистически подтвержденные улучшения по 6 из них: интенсивности боли – ВР (средняя разница изменений составила 19,5 [19,6; 21,1] баллов, 28,0%, $p=0,011$); совокупному статусу здоровья – GH (средняя разница изменений составила 18,4 [16,1; 18,7] баллов, 26,3%, $p=0,014$); жизненной активности – VT (средняя разница изменений составила 15,4 [13,9; 15,6] баллов, 20,1%, $p=0,018$); социального функционирования – SF (средняя разница изменений составила 17,3 [15,7; 15,8] баллов, 23,9%, $p=0,012$); ролевой активности, определяемой аффективным статусом – RE (средняя разница изменений составила 16,2 [14,7; 16,4] баллов, 21,5%, $p=0,002$); психического состояния – MH (средняя разница изменений составила 13,5 [13,6; 14,8] баллов, 17,4%, $p=0,009$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга.

Как следствие, в основной подгруппе было зафиксировано более значительное и статистически подтвержденное улучшение по показателям физического и психологического компонента здоровья.

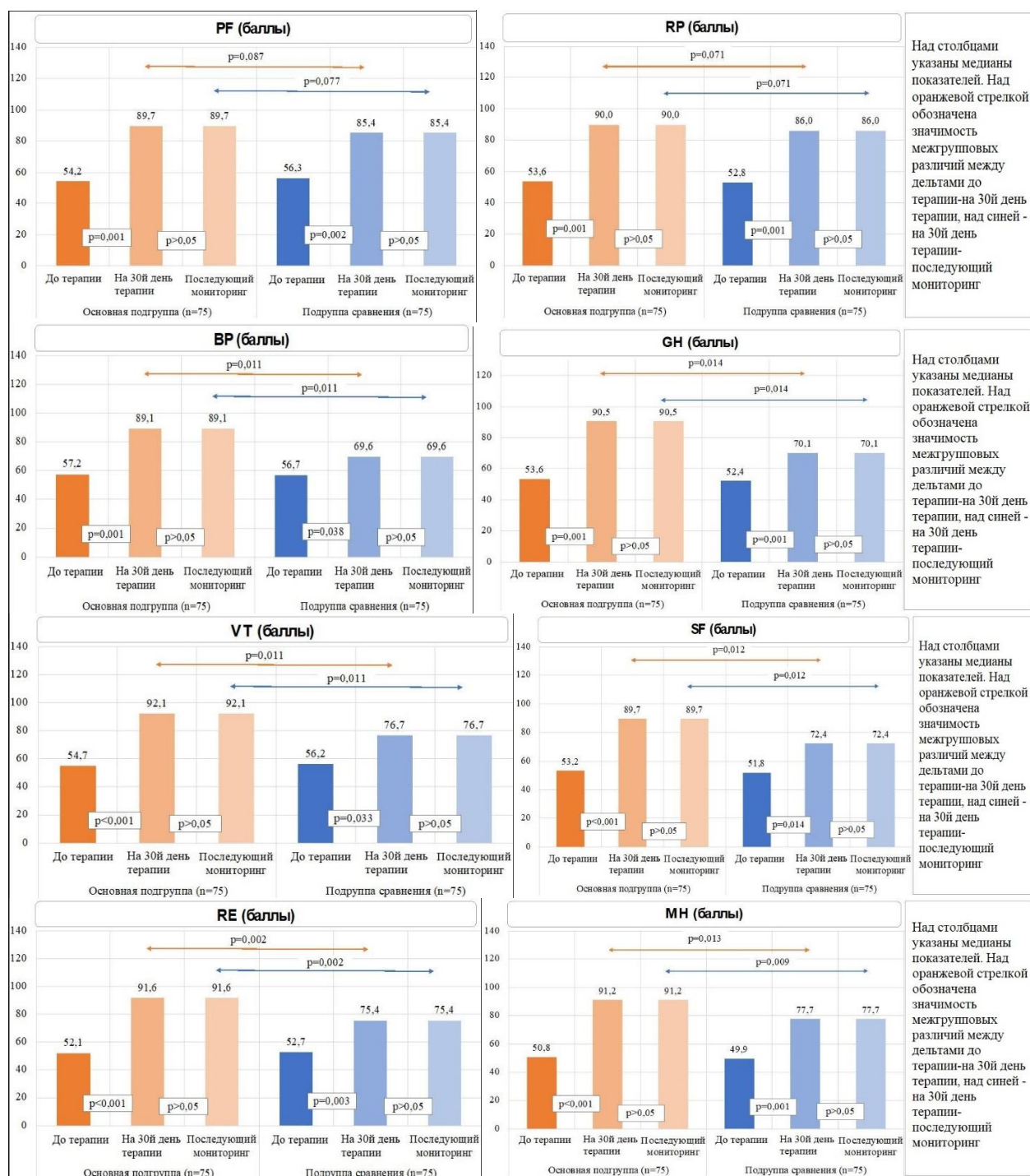


Рисунок 3.17 – Динамика оценок по концептам опросника SF-36 (медианных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Примечания: PF – концепт физической активности, RP – концепт ролевой активности, определяемой физическим статусом, BP – концепт интенсивности боли, GH – концепт совокупного статуса здоровья, VT – концепт жизненной активности, SF – концепт социального функционирования, RE – концепт ролевой активности, определяемой аффективным статусом, MH – концепт психического состояния

Непосредственно, медиана баллов по физическому компоненту (PF+ RP + BP + GH) увеличилась с исходных 54,6 [51,2; 58,7] до 89,8 [87,0; 91,7] ($\uparrow 64,5\%$, $p=0,001$), а по психологическому компоненту (VT+ SF+ RE + MH) – с 53,1 [51,1; 58,3] до 91,1 [89,2; 93,2] ($\uparrow 66,7\%$, $p=0,001$). В подгруппе сравнения соответствующий прирост составил 41,9% – с 53,5 [52,0; 57,7] до 77,7 [75,0; 81,3] баллов ($p=0,012$) и 36,2% – с 55,5 [49,6; 59,4] до 75,6 [73,0; 78,8] баллов ($p=0,042$). Статистическая значимость различий между подгруппами по медианным баллам показателей физического и психологического компонента здоровья засвидетельствована ($p=0,046$; 0,034 соответственно). Акцентированные положительные изменения удерживались и через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга (рис. 3.18).

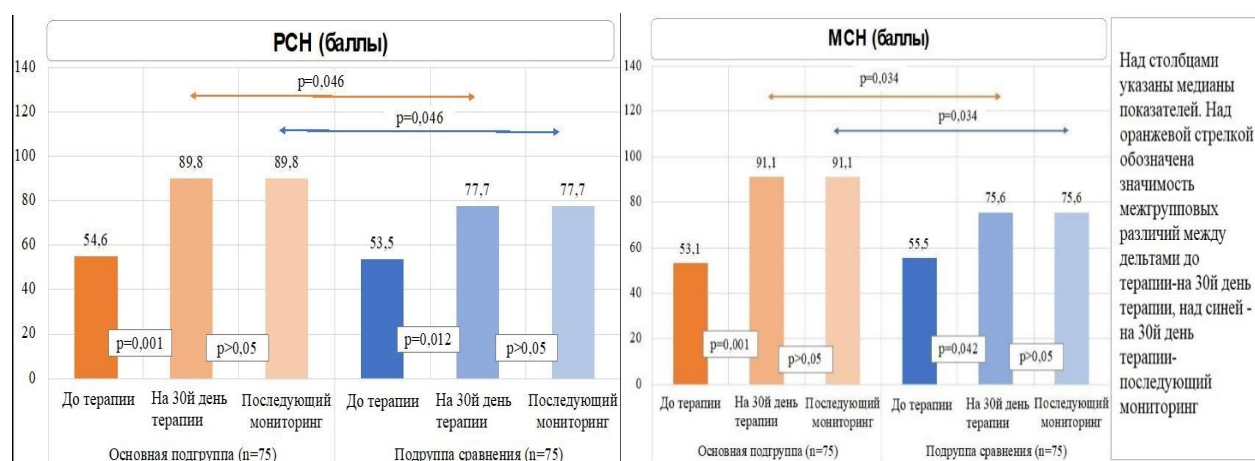


Рисунок 3.18 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок по показателям физического и психического здоровья опросника SF-36 (медианных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Примечания: РСН – физическое здоровье, МСН – психологическое здоровье

Несомненно, это ассоциировалось со статистически более выраженным повышением в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения медианного интегративного балла по опроснику SF-36 – с 53,9 [51,1; 58,5] до 90,4

[88,1; 92,4] ($\Delta \uparrow 67,7\%$, $p=0,001$) и с 54,5 [50,8; 58,6] до 76,7 [74,0; 79,3] ($\Delta \uparrow 40,7\%$, $p=0,036$) (средняя разница изменений составила 13,7 [13,1; 14,1] баллов, $p=0,031$). Выявленная динамика была стабильной через 3 месяца (± 7 дней) последующего мониторинга (рис. 3.19).

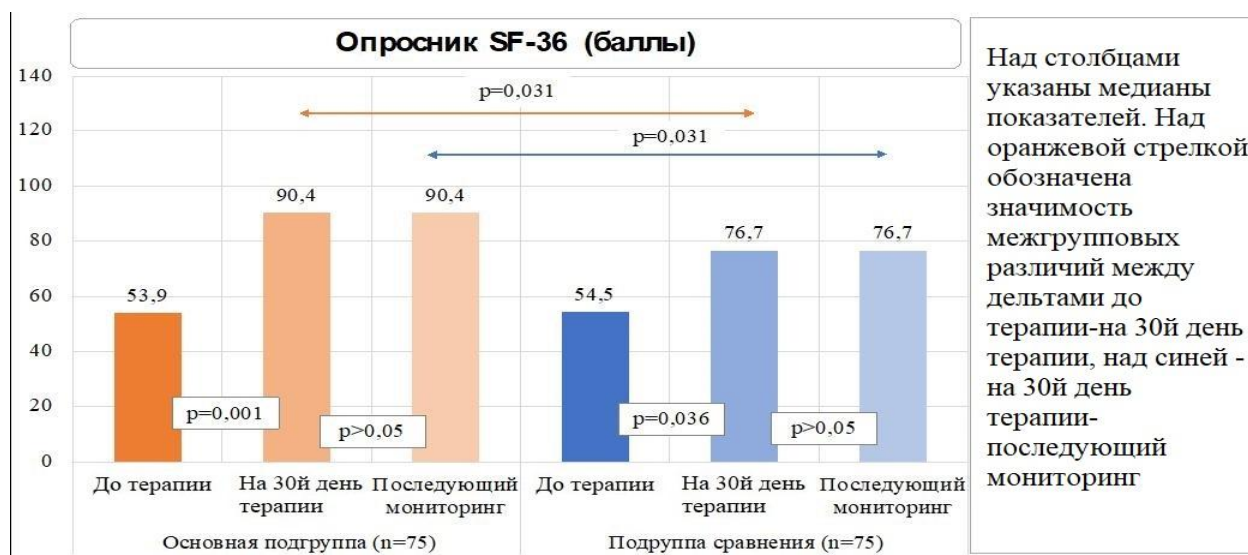


Рисунок 3.19 – Динамика вторичной многокомпонентной контрольной точки – оценок качества жизни по опроснику SF-36 (медианных интегративных баллов) в основной подгруппе относительно подгруппы сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день и через 3 месяца последующего мониторинга

Особенно важно, что в основной подгруппе не было зафиксировано случаев возникновения нежелательных явлений. В свою очередь в подгруппе сравнения нежелательные явления отмечены в 22 (29,3%) случаев, среди них: цефалгия – в 9/22 (41%), нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта, в основном, тошнота – в 8/22 (36,3%), рвота – в 5/22 (22,7%), при этом в 31,9% случаев они были умеренные по выраженности. Развитие цефалгии регистрировалось на сроке 3,3 [2,0; 5,0] суток после начала фармакологической коррекции, компенсировалась приемом анальгетиков. Медиана срока развития нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта после начала фармакологической коррекции составила 6,4 [5,0; 8,0] суток. Нарушения со стороны желудочно-

кишечного тракта характеризовались продолжительностью от 4 до 6 дней (медиана – 5 дней) и полной обратимостью симптомов.

После завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) оценки переносимости получаемой терапии в основной подгруппе распределись следующим образом: «отлично» – 63 (84,0%) пациентов, «хорошо» – 12 (16,0%) пациентов. В подгруппе сравнения: «отлично» – 33 (44,2%), «хорошо» – 20 (26,6%), «удовлетворительно» – 17 (22,6%) и «плохо» – 5(6,6%) пациентов.

ГЛАВА 4

МЕТАБОЛИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ СИСТЕМНОЙ ОЗОНОТЕРАПИИ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ АСТЕНИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

4.1 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели окислительного стресса у пациентов с постковидным астеническим синдромом

Как нами уже отмечалось с доказательствами, целенаправленная коррекция системного окислительного стресса – снижение избыточного генерирования АФК и повышение активности факторов антиоксидантной защиты является одной из критических задач при лечении пациентов с ПКАС. Наиболее доступным и информативным биомаркером системного окислительного стресса можно считать повышенный уровень MDA в плазме крови, снижение которого, традиционно, отражает тренд в сторону выздоровления. Исходно медиана уровня MDA была более чем в 3 раза выше значения группы контроля в обеих подгруппах. К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе уровень MDA статистически значимо снизился – с медианы 4,3 [3,4; 5,4] до 1,3 [0,8; 1,5] нмоль/мл ($\downarrow 3,3$ раза, $p=0,001$), то есть достиг показателя контроля ($p=0,078$). В подгруппе сравнения снижение медианы MDA было менее выраженным с тенденцией к статистической значимости ($p=0,054$) и достигнутый уровень 2,5 [1,7; 3,7] нмоль/мл по-прежнему в 2,3 раза превышал показатель контроля ($p=0,038$) и статистически значимо уступал значению в основной подгруппе ($p=0,028$). Данные представлены на рисунке 4.1.

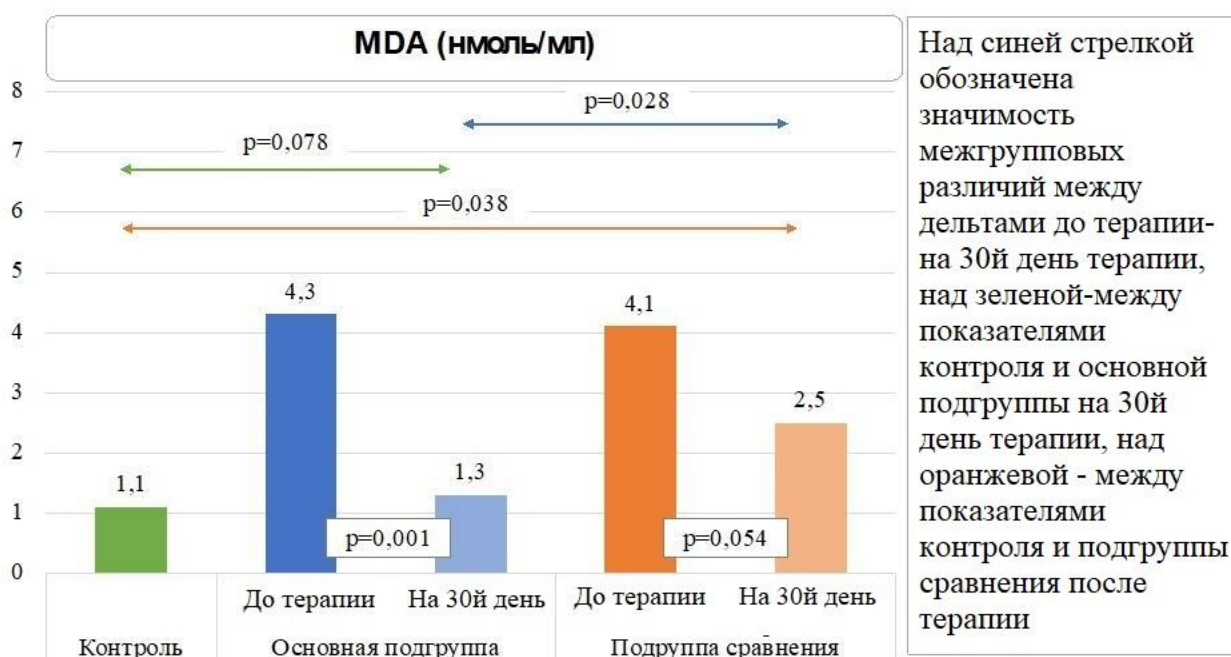


Рисунок 4.1 – Изменения уровня (Me) MDA (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

Активность факторов системной антиоксидантной защиты можно оценить по содержанию антиоксидантных ферментов и неферментативных компонентов (молекул). В контексте ПКАС разговор прежде всего идет о SOD, GPx и мелатонине. На рис. 4.2 представлена динамика медианы уровня SOD. Как видно из рис. 4.2 исходно медиана уровня SOD была более в 2,0 – 2,2 раза ниже показателя группы контроля в обеих подгруппах. К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) медиана уровня SOD статистически значимо возросла в обеих подгруппах, но разница в приросте была весьма значительной. Так, в основной подгруппе уровень SOD нормализовался (медиана 4,2 [3,6; 5,5] ЕД/мл против 4,6 [3,9; 5,8] ЕД/мл в контроле, $p=0,088$), а в подгруппе сравнения остался в рамках дефицита (медиана $\downarrow$ в 1,4 раза) нижней границы показателя контроля ($p=0,039$). Различия между основной подгруппой и подгруппой сравнения по медиане уровня SOD достигали статистической значимости ($p=0,039$).

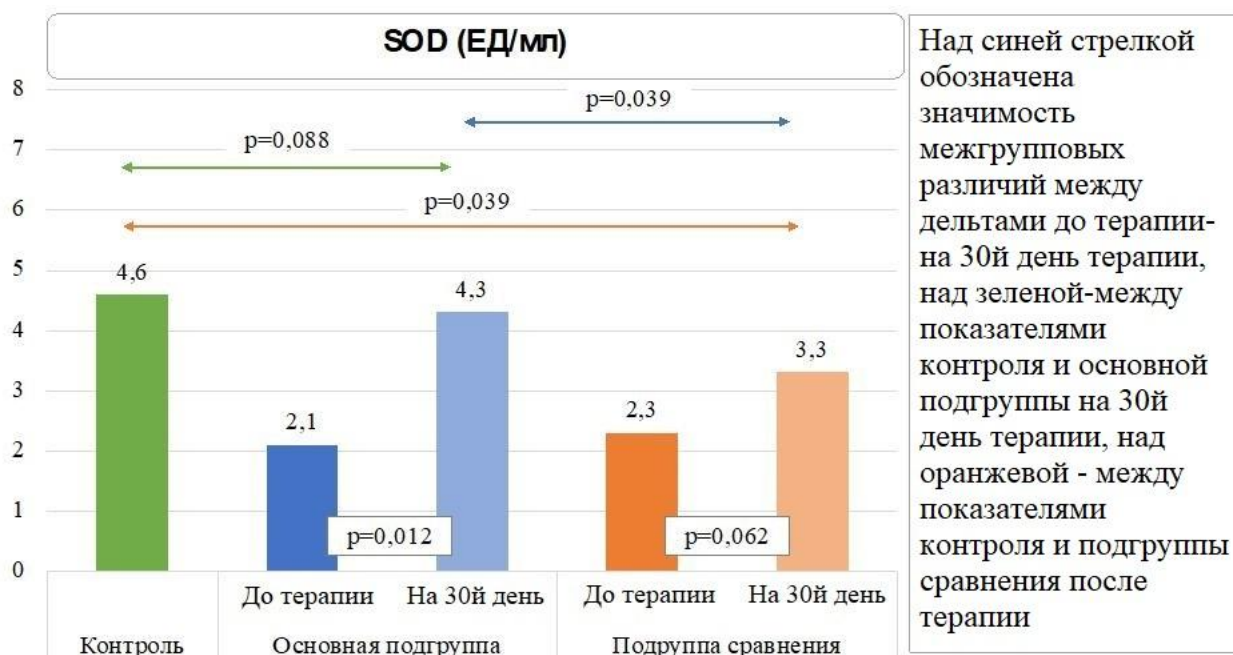


Рисунок 4.2 – Изменения уровня (Me) SOD (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

Как следует из рис. 4.3, исходно медиана уровня GPx (основная вторичная точка исследования) также оказалась ниже показателя контроля в обеих подгруппах: в основной подгруппе в среднем 2,2 раза, в подгруппе сравнения – в 2,3 раза.

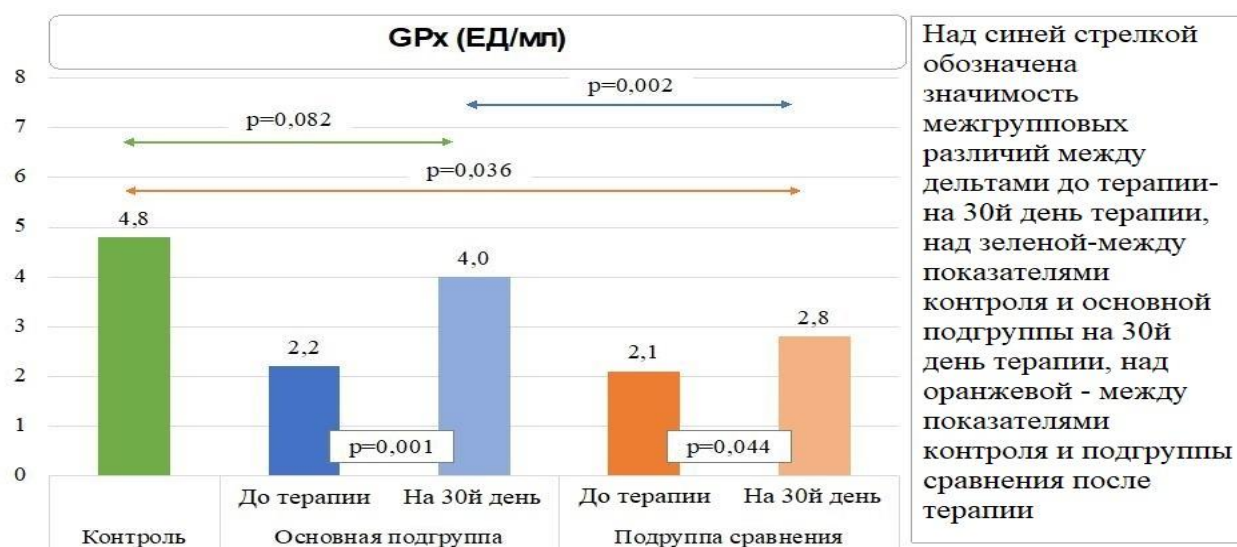


Рисунок 4.3 – Изменения уровня (Me) GPx (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе уровень GРх увеличился в 1,8 раза – с медианы 2,2 [1,6; 2,4] до 4,0 [3,7; 5,4] ЕД/мл ($p=0,001$), и этот показатель не имел статистически значимых различий с показателем контроля ($p=0,082$), а также был значимо выше (в 1,7 раза) относительно подгруппы сравнения ($p=0,020$).

Косвенно оценить уровень мелатонина в крови позволяет изучение содержания его метаболита 6-COMT в моче. Исходно нами установлено (рис. 4.4) статистически значимое снижение уровня 6-COMT в основной подгруппе до медианы 14,5 [12,7; 17,1] мкг/24 ч, в подгруппе сравнения до 14,8 [13,0; 17,4] мкг/24ч, при уровне 31,1 [20,4; 46,8] мкг/24ч в контроле ($p<0,001$). К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в обеих подгруппах этот показатель статистически значимо возрос. В основной подгруппе прирост был в 1,6 раза выше, чем в подгруппе сравнения (медиана 28,9 [19,2; 44,3] мкг/24ч против 20,5 [19,0; 25,7] мкг/24ч соответственно, $p=0,024$). При этом в основной подгруппе медиана уровня 6-COMT не имела статистически значимых различий с показателем контроля ($p=0,082$).

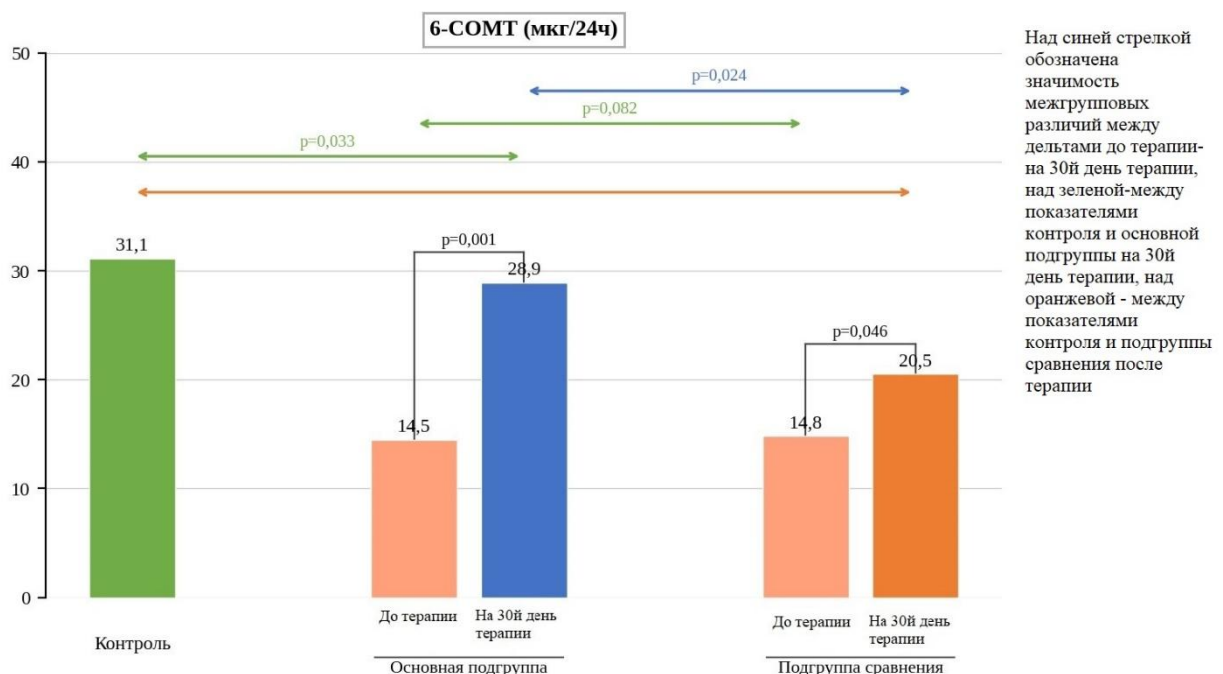


Рисунок 4.4 – Изменения уровня (Ме) 6-COMT (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

В то же время обнаружены статистически значимые высокие корреляции показателей уровня SOD с показателями MFI-20 ($r=-0,74$; $p=0,001$) и показателями HAM-A ($r=-0,74$; $p=0,001$). Кроме того, показатели 6-COMT статистически значимо коррелировали с показателями MFI-20 ($r=-0,77$; $p=0,001$) и MoCa ($r=0,85$; $p<0,001$), показателями ISI ($r=-0,81$; $p<0,001$) и ESS ($r=-0,75$; $p=0,001$).

4.2 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на показатели цитокинового профиля у пациентов с постковидным астеническим синдромом

На рисунке 4.5 представлена динамика медианы уровня TNF- α . Как видно из него, исходно медиана уровня TNF- α (основная вторичная точка исследования) была более чем в 2,0-2,2 раза выше показателя группы контроля в обеих подгруппах.

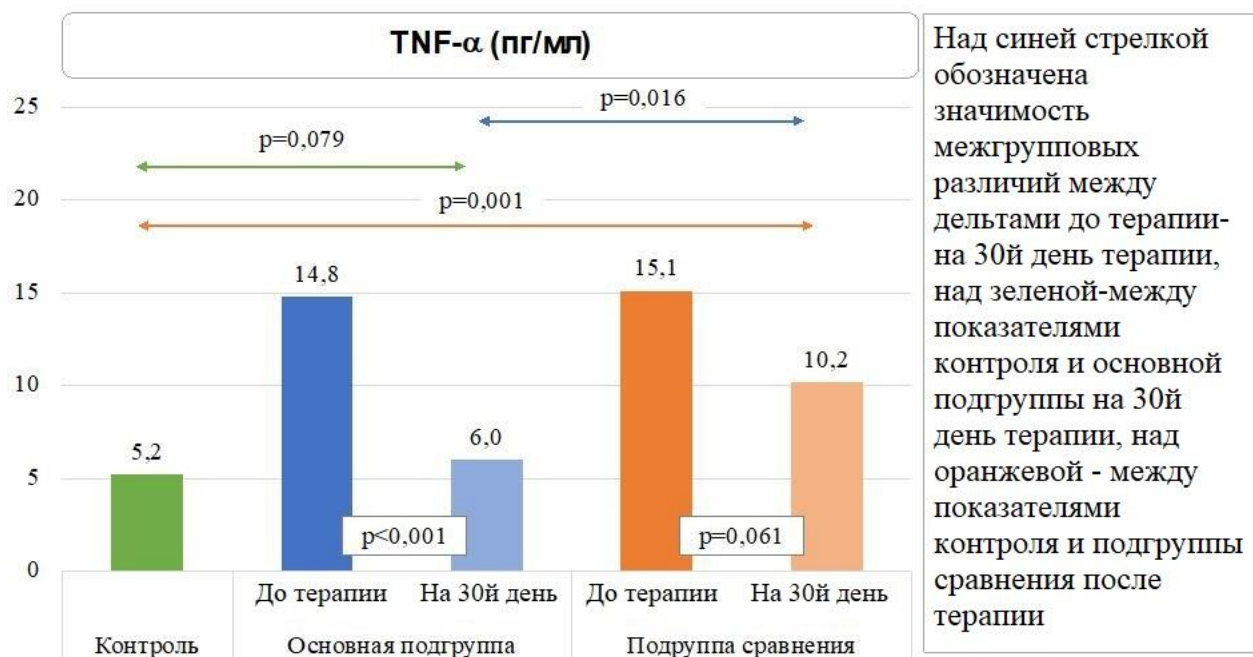


Рисунок 4.5 – Изменения уровня (Ме) TNF- α (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе уровень TNF- α статистически значимо снизился – с медианы 14,8 [9,2; 15,3] до 6,0 [3,5; 8,1] пг/мл ($\downarrow$ 2,5 раза, $p < 0,001$), то есть нормализовался ($p = 0,079$ по отношению к контролю). В подгруппе сравнения снижение медианы TNF- α было менее выраженным с тенденцией к статистической значимости ($p = 0,061$) и достигнутый уровень 10,2 [7,6; 12,9] пг/мл по-прежнему в 2 раза превышал показатель контроля ($p = 0,001$) и статистически значимо уступал значению в основной подгруппе ($p = 0,016$).

Аналогичную картину фиксировали в динамике уровня IL-1 β (рис. 4.6). Исходно нами установлено статистически значимое повышение уровня IL-1 β в основной подгруппе до медианы 8,3 [6,7; 10,4] пг/мл, в подгруппе сравнения до 8,1 [6,3; 10,0] пг/мл, при уровне 2,9 [1,5; 4,1] пг/мл в контроле ($p < 0,001$). К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) изменение показателя TNF- α было статистически значимым в обеих подгруппах.

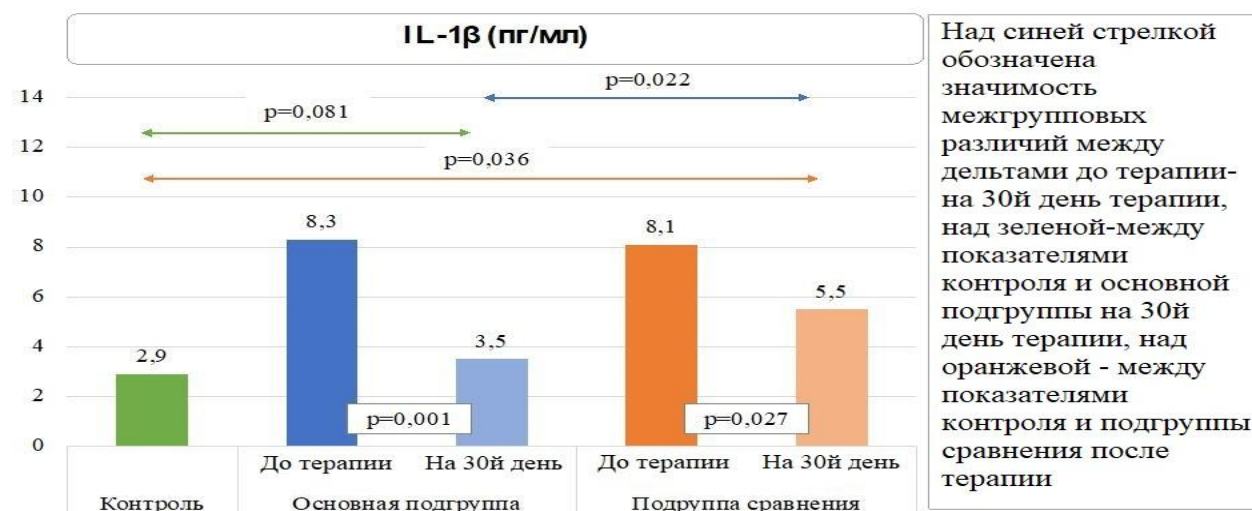


Рисунок 4.6 – Изменения уровня (Me) IL-1 β (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

Однако уровень TNF- α в основной подгруппе практически достиг показателя контроля (медиана 3,5 [2,4; 4,9] пг/мл, $p = 0,081$), а в подгруппе

сравнения он оставался почти вдвое повышенным (медиана 5,5 [4,2; 7,1] пг/мл), и разница была статистически подтверждена ($p=0,036$).

Медиана уровня IL-6 исходно в основной подгруппе составила 9,8 [6,6; 12,3] пг/мл, в подгруппе сравнения 9,6 [6,4; 13,0] пг/мл, и эти показатели в среднем были в 2,5-2,6 раза выше значения контроля (3,8 [2,0; 5,6] пг/мл, $p<0,001$, соответственно). Данные представлены на рисунке 4.7.

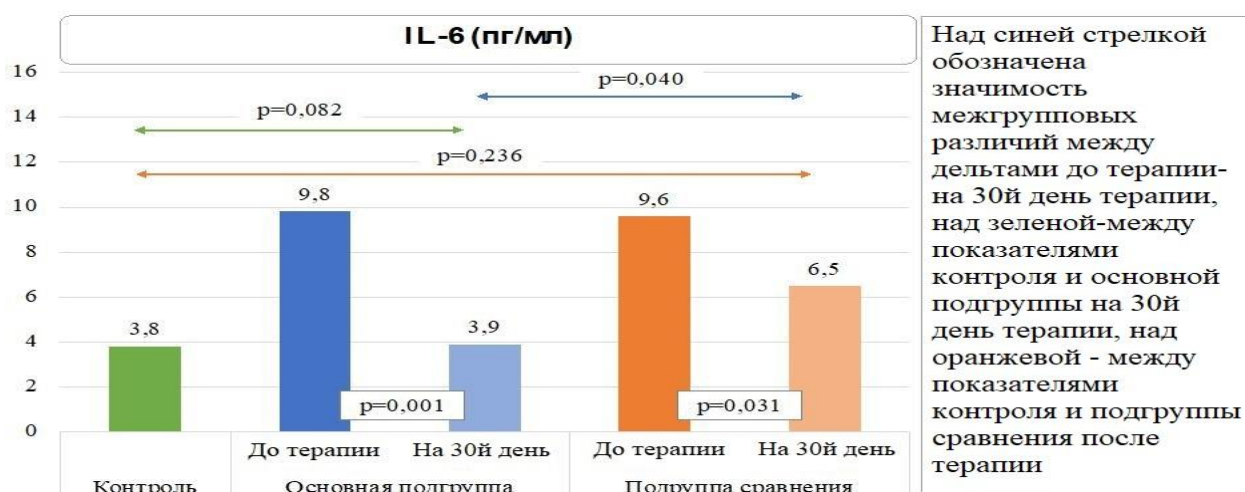


Рисунок 4.7 – Изменения уровня (Me) IL-6 (суррогатная комбинированная контрольная точка) в основной подгруппе и подгруппе сравнения к моменту завершения восстановительной терапии – на 30-й день

К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) уровень IL-6 статистически значимо снизился в обеих подгруппах, но в основной подгруппе в 2,5 раза до медианы 3,9 [2,7; 6,2] пг/мл ($p=0,001$), в подгруппе сравнения в 1,5 раза до медианы 6,5 [5,5; 9,3] пг/мл ($p=0,031$). В итоге уровень IL-6 в основной подгруппе не имел статистически значимых различий с показателем контроля и был статистически значимо ниже относительно подгруппы сравнения (средняя разность изменений с подгруппой сравнения составила 1,6 раза, $p=0,040$).

Кроме того, установлены статистически значимые прямые корреляции между показателями уровня IL-6 и показателями MFI-20 ($r=0,072$; $p=0,001$), ISI ($r=0,068$; $p<0,001$), ESS ($r=0,070$; $p=0,001$), HAM-A ($r=0,074$; $p<0,001$). При этом,

показатели уровня IL-1 β отрицательно высоко коррелировала с показателями MoCa ($r=-0,076$; $p=0,001$).

4.3 Оценка действия системной озонотерапии и фармакологической коррекции на уровень мозгового нейротрофического фактора у пациентов с постковидным астеническим синдромом

В качестве объективного биологического маркера эффективности проводимой терапии в отношении когнитивных нарушений у пациентов с ПКАС нами изучен плазменный уровень BDNF, отражающий его экспрессию в мозге. Исходно нами установлено статистически значимое снижение уровня BDNF в основной подгруппе и подгруппе сравнения до медианы 15,1 [12,7; 17,1] нг/мл, при уровне 27,8 [20,4; 46,8] нг/мл в контроле ($p<0,001$). К моменту завершения терапии – на 30-й день (± 2 дня) в основной подгруппе уровень BDNF (рис.4.8) статистически значимо повысился (в 1,8 раза) до медианы 27,2 [26,0; 29,6] нг/мл ($p=0,001$), а в подгруппе сравнения повышение было незначительным – до 18,0 [16,5; 20,6] ($p=0,084$), разница между подгруппами была значительной и статистически подтверждена ($p=0,024$).

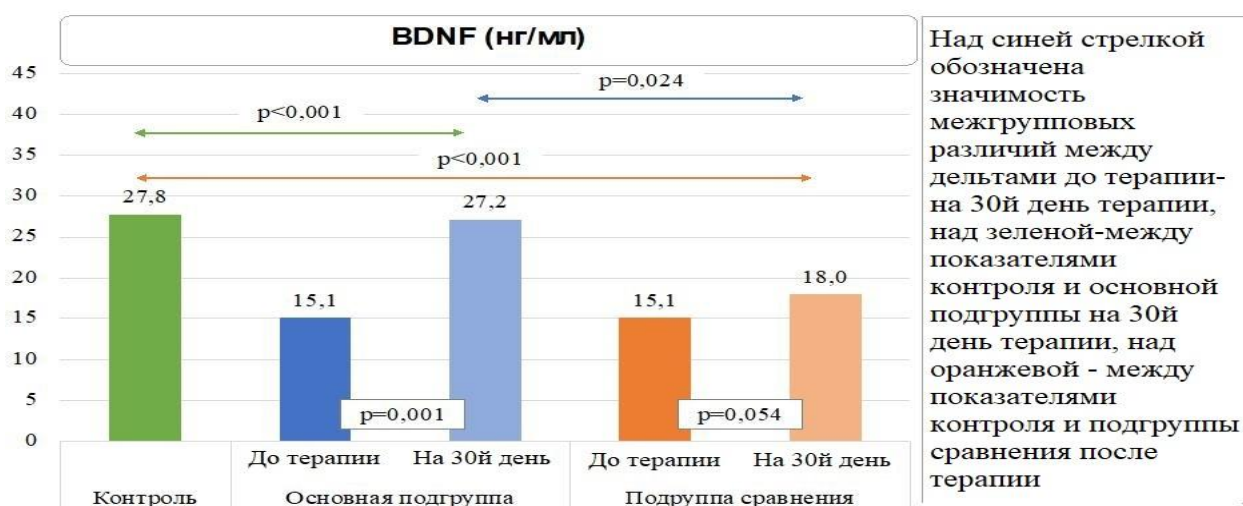


Рисунок 4.8 – Уровень (Me) в плазме крови BDNF (суррогатная комбинированная контрольная точка) у пациентов основной подгруппы, подгруппы сравнения и контроля

При этом в основной подгруппе медиана уровня BDNF не имела статистически значимых различий с показателем контроля ($p=0,088$). При корреляционном анализе обнаружено, что показатель уровня BDNF статистически значимо высоко коррелирует с показателями MoCa ($r=0,89$; $p<0,001$).

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Определяющий метод лечения ПКАС – фармакологическое воздействие – недостаточно эффективно: терапевтический ответ не достигается у 30-39% пациентов [337]. Для решения этой проблемы перспективным представляется комплексный подход, а именно использование методов физиотерапевтического воздействия и фармакологической коррекции, что может иметь критическую значимость для повышения эффективности терапии ПКАС и минимизации риска полипрагмазии. Мы предположили, что в данном контексте одним из таких потенциально эффективных методов может быть системная озонотерапия. В связи с этим инициировали проведение настоящего проспективного рандомизированного контролируемого клинического исследования, в котором проверяли гипотезу о более высокой эффективности и безопасности добавления системной озонотерапии к фармакологической коррекции по сравнению с ФК без СОТ у пациентов с ПКАС в условиях амбулаторного сегмента оказания помощи. Чем обусловлен выбор именно системной озонотерапии? Значимым аргументом был прежде всего тот факт, что, обладая мультимодальными нейропротекторными эффектами, и прежде всего, антиоксидантным и противовоспалительным, системная озонотерапия отвечает патогенетическому профилю ПКАС. Это аргументировано результатами РКИ, подтвердившего, что добавление системной озонотерапии к стандартному комплексу СКЛ у пациентов с постковидным синдромом, характеризующимся снижением толерантности к физическим нагрузкам, хронической усталостью и расстройствами сна, приводит к повышению эффективности лечения [10]: значительного улучшения клинического состояния и качества жизни удалось достичь у 94,5% пациентов (против 62,3% в группе стандартного СКЛ). Это происходило на фоне нормализации уровней MDA и IL-6, а также повышении активности GPx. Также весомыми доводами в пользу целесообразности применения системной озонотерапии у пациентов с ПКАС стали высокий профиль безопасности, возможность эффективного комбинирования с препаратами различных

фармакологических классов, доступность и высокая экономичность [338]. Далее перед нами встал вопрос о выборе параметров процедуры системной озонотерапии (методика, концентрация озона, частота проведения, длительность курса). Основываясь на доступных научных данных, анализ опыта коллег [10, 33, 307, 310] пришел к выводу, что наиболее целесообразным для пациентов с ПКАС является реализация системной озонотерапии путем внутривенного капельного введения 200 мл озонированного 0,9% изотонического раствора хлорида натрия, ежедневно, курсом 10 процедур. При этом для сбалансированной равномерной адаптации организма к окислительным процессам и активации антиоксидантных механизмов без риска их «перегрузки», инициацию терапии проводили минимальными уровнями концентрации озона с последовательным наращиванием: первые 3 процедуры – 2,0 мг/л, 4-я и 5-я процедуры – 3,0 мг/л, с 6-й по 10-ю процедуры – 4,0 мг/л, что определяет аугментацию эффективности системной озонотерапии за счет строго «дозированного» окислительного стресса, минимизируя при этом побочные реакции (повреждение эритроцитов и других клеток не наблюдается: гемолиз минимален – от 0,4 до 1,2%, утечка калия (K⁺) отсутствует, а уровень метгемоглобина остается в пределах нормы) [339]. Решение о назначении процедур системной озонотерапии с 1-го дня фармакологической коррекции было принято, во-первых, в соответствии с парадигмой о ее кумулятивном эффекте и продлении фазы последствий. Во-вторых, с целью усиления клинического эффекта проводимой терапии (скорость и эффективность). И, в-третьих, известно, что системная озонотерапия может смягчить нежелательные явления фармакологической коррекции в критический период ее применения (первые 4-8 дней) [338]. Следует напомнить, что озон действует как пролекарство, поскольку в ходе быстрых реакций он разрушается, образуя два ключевых посредника: первый – это пероксид водорода (H₂O₂), а второй – комплекс липидных окислительных продуктов, включая 4-гидроксиноненаль (4-HNE) из омега-6 полиненасыщенных жирных кислот и транс-4-гидрокси-2-гексенал (4-HNE) из омега-3 полиненасыщенных жирных кислот, которые и опосредуют биологические эффекты озонотерапии [309].

Насколько можно судить по данным доступных публикаций, в настоящем исследовании транслируется первый клинический опыт применения системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции в условиях амбулаторного сегмента оказания помощи пациентам с ПКАС, сопровождающегося астенией/хронической усталостью, когнитивной дисфункцией, нарушениями сна и тревогой. Кумуляция пациентов в рамках одного клинического центра позволила унифицировать подходы к диагностике и минимизировать риски невыполнения протокола терапии, а сопоставимость пациентов сравниваемых подгрупп по основным параметрам – объективно оценить полученные результаты.

Как указывалось ранее, ожидания эффективности добавления системной озонотерапии к фармакологической коррекции у пациентов с ПКАС мы связывали, прежде всего, с ее мощным системным антиоксидантным и противовоспалительным потенциалом, что в полной мере доказано в исследовании. Действительно, к моменту завершения терапии уровень MDA снизился с медианы 4,3 нмоль/мл до 1,3 нмоль/мл ($p=0,001$), то есть абсолютно нормализовался и был значительно, практически в 2 раза, ниже относительно подгруппы фармакологической коррекции без системной озонотерапии ($p=0,028$). Статистически значимо, практически до нормы, возросла активность антиоксидантных ферментов: SOD до медианы 4,2 ЕД/мл ($p=0,012$), GPx до медианы 4,0 ЕД/мл ($p=0,001$), и их уровни были выше, чем в подгруппе без системной озонотерапии ($p=0,039$, $p=0,020$). Повышение показателя метаболита мелатонина также было статистически значимым ($p=0,001$). Достигнутый уровень 6-COMT (28,9[19,2; 44,3] мкг/24ч) был значимо выше относительно подгруппы фармакологической коррекции без системной озонотерапии ($p=0,024$). Параллельно снизились уровни TNF- α с медианы 14,8 пг/мл до 6,0 пг/мл ($p<0,001$), IL-1 β – с медианы 8,3 пг/мл до 3,5 пг/мл ($p=0,001$), IL-6 – с медианы 9,8 пг/мл до 3,9 пг/мл ($p=0,001$), то есть полностью нормализовались и были существенно, более чем в 1,5 раза ниже относительно подгруппы фармакологической коррекции без системной озонотерапии ($p<0,05$).

Вышеперечисленные результаты подтверждают, что применение системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции не только высоко эффективно, но и максимально патогенетически обосновано.

В результате мы зарегистрировали превосходство применения системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции относительно фармакологической коррекции без системной озонотерапии по влиянию на весь комплекс ключевых симптомов ПКАС, что нашло отражение в динамике изменений по клиническим индексам MFI-20, MoCa, ISI, ESS и HAM-A.

В частности, к моменту завершения восстановительного лечения в подгруппе системной озонотерапии интегральная оценка тяжести астении/хронической усталости по шкале MFI-20 статистически значимо снизилась (в среднем на 70,2%) с медианы 82,0 баллов «выраженная» до 24,4 баллов «симптомы отсутствуют». Обращает на себя внимание, что антиастеническое действие системной озонотерапии затрагивает весь спектр компонентов астенического состояния: общую астению, сниженную активность, ослабление мотивации, физическую и психическую астению, что аргументировано нормализацией показателей по всем 5 доменам MFI-20 (медиана < 6 баллов). Все достигнутые показатели оказались статистически значимо лучше, чем в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии ($p < 0,01$). В итоге добавление системной озонотерапии к фармакологической коррекции позволило нивелировать симптомы астении/хронической усталости у 92% пациентов против 58,6% в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии (ОШ 0,123; 95% ДИ 0,048-0,320, $p = 0,020$). Антиастеническое действие системной озонотерапии прежде всего объясняется сочетанием антиоксидантного, метаболического и антигипоксического эффектов. Антиоксидантный эффект системной озонотерапии связан с восстановлением активности антиоксидантной защиты и ингибированием избыточного генерирования АФК, влияющих, в том числе в головном мозге, на сопряженность информационных и энергетических метаболических процессов. Метаболический эффект сопряжен с повышением

активности митохондриальных комплексов I, IV и фермента NO-синтазы, оптимизацией аэробного гликолиза, синтеза аденозинтрифосфата (АТФ), восстановлением активности Na^+/K^+ -АТФ-азы и тканевого дыхания, и, как следствие, коррекцией митохондриальной дисфункции и системного энергодефицита. Антигипоксический эффект системной озонотерапии вызывает активацию транскрипционной активности HIF-1 α , аэробных процессов (гликолиза, β -окисления жирных кислот и цикла Кребса) и фактора роста эндотелия сосудов, воздействующих на функциональное состояние сосудистого эндотелия. тем самым способствуя дальнейшей активации биоэнергетических процессов в нейронах. Таким образом, антигипоксический эффект системной озонотерапии, дополняя ее антиоксидантное и метаболическое действие, усиливает нейропротективную активность. Суммирование вышеперечисленных эффектов системной озонотерапии обеспечивает синергичное влияние на нейрональную пластичность и интегративную деятельность мозга, то есть влияет на ключевые механизмы развития астении/хронической усталости. Полученные нами результаты подтверждают значительный антиастенический потенциал системной озонотерапии при ПКАС и согласуются с данными исследования U. Tirelli et al. [320]: применение системной озонотерапии в виде внутривенной капельной инфузии озонированного физиологического раствора с концентрацией озона 2,0 мг/л, 6-9 процедур, по алгоритму 2-3 процедуры в неделю у 100 пациентов с постковидным синдромом сопровождалась нивелированием астении/хронической усталости (согласно оценке по шкале «Fatigue Severity Scale») в 80% и значительным снижением ее выраженности в 20% случаев. В исследовании итальянских коллег было показано преимущество лечения системной озонотерапией 200 пациентов с синдромом хронической усталости/миалгического энцефаломиелимита: клинический ответ 95% за счет полной редукции симптомов утомляемости [320].

В нашем исследовании добавление системной озонотерапии к фармакологической коррекции привело не только к нивелированию астении/хронической, но и улучшению когнитивного статуса, что проявлялось в

виде значительного и статистически значимого прироста интегральной оценки по шкале MoCa с 24,2 баллов до 28,9 баллов (медианы значений $p < 0,001$). Это отвечает улучшению когнитивного статуса с категории «когнитивные нарушения» до «когнитивные нарушения отсутствуют» (норма). К моменту завершения терапии различия между достигнутыми интегральными оценками по MoCa в подгруппе системной озонотерапии и фармакологической коррекции без системной озонотерапии были статистически значимыми (в последней медиана 25,5 баллов, то есть сохранялись когнитивные нарушения, $p < 0,001$). Наиболее подверженными влиянию системной озонотерапии оказались такие когнитивные функции, как внимание ($p = 0,001$) и память (отсроченное воспроизведение) ($p < 0,001$). Это важно, поскольку именно эти симптомы вне зависимости от пола, возраста и тяжести острой COVID-19 наиболее часто регистрируются в структуре ПКАС [89, 100]. В итоге к моменту завершения терапии в подгруппе системной озонотерапии число пациентов, достигших нивелирования когнитивных нарушений, составило 88%, и к моменту завершения терапии их было намного больше, чем в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии (ОШ 0,086; 95% ДИ 0,031 – 0,238, $p = 0,001$). Эти данные о высокой эффективности системной озонотерапии в улучшении когнитивных функций у наших пациентов объективно поддерживаются тем фактом, что к моменту завершения терапии уровень BDNF, рассматриваемый как объективный биологический маркер когнитивных процессов [34], повысился с медианы 15,1 нг/мл до 27,2 нг/мл ($p = 0,001$), то есть нормализовался и был в 1,4 раза выше относительно подгруппы фармакологической коррекции без системной озонотерапии ($p = 0,034$). Более того, дельта уровня BDNF высоко значимо положительно коррелировала с дельтой MoCa на протяжении всего периода наблюдения. Ввиду того, что снижение выработки BDNF служит маркером нейрональной дисфункции, тесно сопряженной с когнитивными нарушениями, нормализация его уровня является свидетельством восстановления процессов адаптивной нейропластичности [270], вызванной системной озонотерапией, так как BDNF, фосфорилируя синапсин, усиливает высвобождение глутамата и γ -

аминомасляной кислоты и, как следствие, индуцирует резкие изменения в синаптической пластичности. Воздействие системной озонотерапии на выработку этого нейротрофина может быть прежде всего опосредовано ее противовоспалительным действием и, в частности, ингибирующим влиянием на экспрессию IL-1 β , что сопровождается усилением синтеза мРНК BDNF в различных областях гиппокампа – регионе мозга, тесно сопряженного с реализацией когнитивных функций [339]. Кроме того, нормализация секреции мелатонина, которую мы отмечали к моменту завершения терапии у пациентов подгруппы системной озонотерапии, также могла через активацию внутриклеточного сигнального пути фосфатидилинозитол-3-киназы/белка киназы повлиять на индукцию выработки BDNF [340]. Ранее во многих экспериментальных и клинических исследованиях представлены доказательства потенциального нейропропластического эффекта системной озонотерапии при ряде патологических состояний, часто сопровождающихся развитием когнитивных нарушений. Например, в эксперименте на мышах с индуцированным рассеянным склерозом, на фоне применения системной озонотерапии (объем вводимого раствора 4 – 5 мл с концентрацией озона 25 мкг/мл в течение семи дней с последующим наращиванием до 50 мкг/мл на второй неделе, 5 процедур в неделю) у животных было зафиксировано уменьшение выраженности когнитивных и двигательных нарушений, сопровождающееся повышением экспрессии BDNF. В клиническом исследовании L. Coppola et al. [22] эффективность системной озонотерапии оценивалась у пациентов в возрасте от 62 до 81 лет (средний возраст 73,9 $\pm$ 6,7 лет) при легких когнитивных нарушениях, которые возникли на фоне легкой/умеренной депрессии. Процедуры системной озонотерапии проводили в виде внутривенных капельных инфузий 200 мл озонированного 0,9% изотонического раствора хлорида натрия с концентрацией озона 3,0 мг/л, 1 раз в 3 дня, курс включал 12 процедур. Было обнаружено существенное улучшение внимания, памяти, способности к самообслуживанию. Эти сдвиги сочетались с увеличением (в 2,5 раза) уровня BDNF.

Еще одним интересным результатом исследования явилось то, что к моменту завершения терапии в подгруппе системной озонотерапии интегральная оценка тяжести инсомнии по шкале ISI статистически значимо снизилась (в среднем на 81,4%) с медианы 18,1 баллов «умеренные нарушения сна» до 5 баллов «норма», а в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии лишь до 10 баллов, т.е. у пациентов сохранялись «легкие нарушения сна». Этот эффект системной озонотерапии принято объяснять стимуляцией синтеза BDNF и высвобождения γ -аминомасляной кислоты [341], наряду с ее собственно антиоксидантным и противовоспалительным эффектами. В результате более чем у 90% пациентов подгруппы системной озонотерапии было зафиксировано нивелирование всех проявлений инсомнии, тогда как в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии лишь у 54,7% (ОШ 0,086; 95% ДИ 0,031-0,238, $p=0,001$). Подобные закономерности получены и по динамике интегральной оценки дневной сонливости. Фактически, к моменту завершения терапии в обеих сравниваемых подгруппах медианные баллы по шкале ESS соответствовали «норме», но количественно более значимый эффект (в среднем на 65,3%, $p=0,001$) обнаружен при применении системной озонотерапии: достигнутый показатель составил 3,5 баллов, что свидетельствует о «низком уровне дневной сонливости», а в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии 9,8 баллов – «высокий уровень дневной сонливости». Естественно, это отразилось в статистически значимых различиях между сравниваемыми подгруппами по числу пациентов, достигших нивелирования патологической дневной сонливости: 94,4% против 64,0% соответственно (ОШ 0,024; 95% ДИ 0,003-0,183, $p=0,024$). Этот феномен может быть обусловлен, по крайней мере, частично, нивелированием инсомнии, поскольку последняя считается не только фактором риска развития чрезмерной дневной сонливости, но и определяет ее выраженность [131, 132]. Перечисленные выше данные подтверждают, что применение системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции относительно ФК без СОТ значительно эффективней в отношении нивелирования нарушений сна у

пациентов с ПКАС. Мы считаем, что это весомо. Поскольку убедительно показано, что нарушения сна тесно связаны с прогнозом течения ПКАС и значительным ухудшением качества жизни пациентов [108], а также служат независимыми предикторами прогрессирования астенизации [109], когнитивного снижения [342] и тревоги [110]. Более того, в проспективных исследованиях показано, что сокращение продолжительности сна может приводить к усилению системного воспаления [27-29]. Этот факт подкрепляется данными о том, что у здоровых лиц даже одна ночь частичной депривации сна вызывает активацию NF- κ B и амплифицирует моноцитарную выработку TNF- α на фоне ингибирования секреции BDNF [24, 25]. В доступной нам литературе не удалось найти сообщений о применении озонотерапии для коррекции нарушений сна у пациентов с ПКАС. Вместе с тем в клиническом исследовании Y. Li et al. [341] продемонстрирована высокая эффективность озонотерапии в отношении нарушений сна у пациентов с ишемической болезнью сердца II–III степени. Курс озонотерапии состоял из 30 ежедневных часовых ингаляций (с 7.00 до 8.00 часов) газовой смеси, содержащей озон. Существенное улучшение качества сна, верифицированное при помощи психометрической шкалы «Sleep Rating Scale for Sleep Disorders», наступало в первую же неделю лечения и сохранялось в течение последующих трех месяцев.

Кроме того, в нашем исследовании применение системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции сопровождалось значительным и статистически значимым снижением интегральной оценки тревоги по шкале HAM-A с 21,1 баллов до 5,7 баллов (медианы значений $p < 0,001$). Это свидетельствует о трансформации тревожного аффекта с ранга «умеренная тревога» к рангу «отсутствие симптомов тревоги». К моменту завершения терапии различия между достигнутыми интегральными оценками по HAM-A в подгруппе системной озонотерапии и фармакологической коррекции без системной озонотерапии были значительными (в последней медиана 15,6 баллов, а значит продолжала сохраняться тревожная симптоматика, $p = 0,001$). Этот эффект системной озонотерапии может быть обусловлен не только антиоксидантным и

противовоспалительным действием, но и ее влиянием на эндогенную опиоидную систему, в том числе секрецию β -эндорфина и нейротрансмиссию серотонина [343]. Обращает на себя внимание сбалансированное и выраженное воздействие системной озонотерапии на ключевые проявления тревоги с синхронным воздействием на ее психические и соматические компоненты, что аргументировано нормализацией показателей по соответствующим субшкалам НАМ-А (медиана <4 баллов). Возможно, что важным параметром, предопределяющим этот эффект системной озонотерапии, является не столько потенциал анксиолитического действия, сколько гармоничность спектра терапевтической активности при отсутствии миорелаксации, гипноседации и «поведенческой токсичности». Это подкрепляется результатами, представленными РКИ по изучению применения системной озонотерапии при тревожных расстройствах [327]. Приведенные нами показатели шкалы НАМ-А дали основание для констатации у большинства (90,6%) пациентов подгруппы системной озонотерапии к моменту завершения терапии полного нивелирования тревожной симптоматики, и их было намного больше, чем в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии (ОШ 0,100; 95% ДИ 0,041-0,247, $p=0,020$). Аналогичные выводы были сделаны в процессе недавно завершеного РКИ, выполненного отечественными коллегами, в процессе которого сравнивалась эффективность добавления системной озонотерапии (внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора в объеме 200 мл с дозой озона 2,0 мг/л, всего 10 процедур, ежедневно) к стандартизированному комплексу СКЛ и того же стандартизированного комплекса СКЛ без системной озонотерапии у 140 пациентов, которые через 7 месяцев после перенесенной COVID-19, среди прочих симптомов, испытывали тревогу; продолжительность СКЛ составила 14 дней [10]. Полученные результаты продемонстрировали возможность нивелировать тревожный аффект на фоне применения системной озонотерапии: интегральная оценка тревоги по шкале «Hospital Anxiety and Depression Scale» снизилась на 41,9% и не изменилась в группе стандартного комплекса СКЛ. Подобные данные были получены при

применении системной озонотерапии у пациентов с легкой и умеренной депрессией [327], фибромиалгией [344], рефрактерным раком и хроническими соматическими заболеваниями [327].

Мы провели корреляционный анализ динамики MFI-20, MoCa, ISI, ESS, HAM-A и изменений показателей биологических маркеров окислительного стресса и цитокинового звена, которые могут отражать реальную оценку тяжести релевантных симптомов астении/хронической усталости, когнитивных нарушений, расстройств сна, тревоги и эффективность проводимой терапии у пациентов с ПКАС. В этом отношении хочется отметить следующие показатели: уровень SOD (сопряженность показателей с показателями MFI-20, $r=-0,74$; $p=0,001$ и показателями HAM-A, $r=-0,74$; $p=0,001$); содержание 6-COMT (сопряженность показателей с показателями MFI-20, $r=-0,77$; $p=0,001$, показателями MoCa, $r=0,85$; $p<0,001$, показателями ISI, $r=-0,81$; $p<0,001$ и показателями ESS, $r=-0,75$; $p=0,001$); уровень IL-1 β (сопряженность показателей с показателями MoCa, $r=-0,076$; $p=0,001$); уровень IL-6 (сопряженность показателей с показателями MFI-20, $r=0,072$; $p=0,001$, показателями ISI, $r=0,068$; $p<0,001$, показателями ESS, $r=0,070$; $p=0,001$ и показателями HAM-A, $r=0,074$; $p<0,001$).

Основным результатом нашего исследования следует считать достижение у подавляющего большинства (89,3%) пациентов подгруппы системной озонотерапии нормализации психического состояния по данным подшкалы CGI-S (первичная основная конечная точка эффективности), и их было намного больше, чем в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии (ОШ 0,144; 95% ДИ 0,061 – 0,341, $p=0,018$). В основе превосходства добавления системной озонотерапии к фармакологической коррекции в эффективности терапии ПКАС, безусловно, лежало параллельное нивелирование всего комплекса его ключевых клинических проявлений (астении/хронической усталости, когнитивных дисфункций, нарушений сна, тревоги). Именно на это указывают обнаруженные нами ассоциации между изменением тяжести психического состояния по шкале CGI-S и изменениями интегральных оценок по клиническим

индексам MFI-20 ($r=0,87$; $p<0,001$), MoCa ($r=-0,88$; $p<0,001$), ISI ($r=0,77$; $p=0,001$), ESS ($r=0,75$; $p<0,001$), HAM-A ($r=0,82$; $p=0,001$), достигнутыми в ходе терапии.

Следует подчеркнуть, что данные анализа эффективности применения сравниваемых терапевтических стратегий по подшкале CGI-I также свидетельствовали о более высокой результативности системной озонотерапии: клинический эффект проявлялся в «значительном» либо «очень значительном» улучшении состояния у 96,0% пациентов против 64,0% пациентов в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии, и различия были статистически значимыми (ОШ 0,074; 95% ДИ 0,021-0,258, $p=0,033$). Эти результаты принципиально соотносятся с данными оценки других показателей эффективности и также являются ценным аргументом в пользу того, что системная озонотерапия оказывает воздействие на патогенетические основы ПКАС, выходя за рамки лишь симптоматического облегчения. При этом, что очень значимо, таких показателей эффективности у данной категории пациентов на сегодня не обнаруживает ни одна предложенная терапевтическая стратегия.

Наряду с показателями психического статуса, большое значение для характеристики эффективности сравниваемых терапевтических стратегий у пациентов с ПКАС имела оценка функционального статуса. В качестве инструмента для оценки этого показателя мы использовали комплексную шкалу PCFS, объединяющую функциональные возможности (повседневная активность и самообслуживание); необходимость и тип посторонней помощи; симптоматическую нагрузку (наличие/отсутствие таких симптомов, как одышка, боль, усталость, нарушения памяти, внимания, настроения и сна); социально-психологическую адаптацию (влияние симптомов на трудоспособность, социальную и спортивную активность). Ранее шкала PCFS успешно применялась для оценки результатов лечения пациентов с постковидным синдромом посредством реабилитационной программы, включающей лечебную физкультуру, образовательные вмешательства и психотерапию [345], персонифицированной комплексной реабилитации, которая состояла из механотерапии, дыхательной гимнастики, психологического сопровождения [346] и программы лечебных

тренировок в сочетании с нутриционной поддержкой [347]. В нашем исследовании применение системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции сопровождалось значительным и статистически значимым снижением интегральной оценки по шкале PCFS с 3,5 баллов до 0,4 баллов (медианы значений $p < 0,001$). Это соответствует улучшению функционального статуса с класса «умеренные ограничения» до «функциональные ограничения отсутствуют» и свидетельствует о восстановлении социально-психической активности, трудоспособности, возможности выполнять в полном объеме бытовые и другие межличностные роли, а также возобновлении прежних социальных связей и взаимодействий. То есть пациенты преодолели функциональные ограничения, связанные с перенесенной COVID-19, и успешно реинтегрировались в привычную социальную среду до болезни. К моменту завершения терапии различия между достигнутыми интегральными оценками по PCFS в подгруппе системной озонотерапии и фармакологической коррекции без системной озонотерапии были статистически значимыми (в последней медиана 1,3 баллов, то есть сохранялись «незначительные ограничения», $p = 0,002$). Приведенные показатели дали основание для оценки функционального статуса 92% пациентов подгруппы системной озонотерапии к моменту завершения терапии как полного восстановления функциональных возможностей (против 58,6% в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии, $p = 0,002$). Эти данные подчеркивают высокую эффективность применения системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции в контексте долгосрочного управления последствиями ПКАС.

Конгруэнтная позитивная динамика психического состояния и восстановление функционального статуса в подгруппе системной озонотерапии, естественно, отразились на достижении высокого уровня качества жизни пациентами, что аргументировано в динамике оценок по опроснику SF-36. Так, к моменту завершения терапии установлено статистически значимое повышение медианных баллов по концептам опросника SF-36, отражающих физическое здоровье: PF, RP, BP, GH (в целом, более чем на 60%) и психическое здоровье: VT,

SF, RE, MH (более чем на 70%). Это было сопряжено с весомым приростом медианных баллов по физическому компоненту здоровья на 64,5% и психическому компоненту здоровья на 66,7%, и достигнутые параметры статистически значимо отличались в лучшую сторону от подгруппы фармакологической коррекции без системной озонотерапии ($p=0,046$ и $p=0,034$ соответственно). Полученные результаты позволили нам обоснованно утверждать об исключительной возможности системной озонотерапии восстанавливать физический, и, что особо значимо, психологический компонент здоровья пациентов с ПКАС. В итоге к моменту завершения терапии средняя разность изменений между подгруппой системной озонотерапии и подгруппой фармакологической коррекции без системной озонотерапии по показателю интегральной оценки опросника SF-36 составила 13,6 баллов и была статистически значимой ($p=0,031$). Представленные данные демонстрируют новые перспективы по улучшению прогноза и качества жизни пациентов с ПКАС, сопровождающегося астенией/хронической усталостью, когнитивной дисфункцией, нарушениями сна и тревогой. Ранее мы уже подтверждали эффективность системной озонотерапии (10-дневных внутривенных капельных инфузий озонированного физиологического раствора в объеме 200 мл с дозой озона 2,0 мг/л, в режиме 1 процедура в день) в составе стандартного комплекса СКЛ в отношении качества жизни пациентов с постковидным синдромом, в структуре которого преобладали такие симптомы, как непереносимость физических нагрузок, одышка, хроническая усталость, снижение настроения [10].

Важно акцентировать, что все достигнутые клинические эффекты в подгруппе системной озонотерапии оказались устойчивыми, сохранялись через 3 месяца после завершения терапии и оставалось заметно (статистически значимо) лучше подгруппы фармакологической коррекции без системной озонотерапии.

Существенным научным и практическим результатом настоящего исследования, на наш взгляд, является обнаружение способности системной озонотерапии нивелировать ряд нежелательных явлений, вызванных фармакологической коррекцией (цефалгию и диспепсические симптомы –

тошноту и рвоту). Так, в рамках исследования мы не выявили ни одного нежелательного явления терапии в подгруппе системной озонотерапии против в 29,3% в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии. Полученный анальгезирующий эффект системной озонотерапии, по всей видимости, опосредован усилением секреции β -эндорфина [348]. В свою очередь контроль симптомов диспепсии может быть связан со способностью системной озонотерапии обеспечивать гастропротекторный эффект, оказывая антихеликобактерное, антигипоксическое и противовоспалительное действие, а также улучшая микроциркуляцию и стимулируя процессы регенерации слизистой оболочки желудка [349]. Преимущественное большинство (84,0%) пациентов в подгруппе системной озонотерапии оценили переносимость получаемой терапии как отличную, что на 90,9% выше аналогичного показателя в подгруппе фармакологической коррекции без системной озонотерапии. Данные факты свидетельствуют в пользу безопасности и хорошей переносимости системной озонотерапии при добавлении ее к фармакологической коррекции у пациентов с ПКАС.

Таким образом, предложенное нами применение системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции продемонстрировало высокую эффективность в терапии пациентов с ПКАС в амбулаторных условиях, позволяет блокировать окислительный стресс и патологическую экспрессию ключевых провоспалительных цитокинов и обеспечить нивелирование клинико-лабораторных признаков ПКАС у преимущественного числа пациентов.

Добавление системной озонотерапии к фармакологической коррекции, позволяющее компенсировать патофизиологические процессы системного окислительного стресса и изменений цитокинового звена, что в клинической практике проявляется восстановлением функциональных резервов и улучшением качества жизни за счет стабилизации психического статуса пациентов, является высокоэффективной, патогенетически обоснованной опцией в терапии ПКАС. Кроме того, системная озонотерапия нивелирует нежелательные эффекты фармакологической коррекции. Вышеописанные обстоятельства дают основание

рассматривать перспективность применения системной озонотерапии в дополнение к фармакологической коррекции у пациентов с ПКАС, что позволит существенно улучшить результаты терапии данного контингента в амбулаторных условиях.

Настоящее исследование вносит дополнительный вклад в понимание целесообразности применения системной озонотерапии в терапии ПКАС, наряду с ранее опубликованными данными.

Результаты настоящего исследования доказали патогенетическую обоснованность применения системной озонотерапии в восстановительном лечении у пациентов с ПКАС. Комплексное применения СОТ и препарата брайнмакс обеспечивает снижение системного окислительного стресса до нормальных значений и коррекцию цитокинового дисбаланса, повышение нейропластичности, что позволяет оптимизировать восстановительное лечение у пациентов с ПКАС.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с постковидным астеническим синдромом выявлено достоверное снижение функционального статуса и качества жизни, повышение уровня окислительного стресса: MDA в 3 раза ($p<0,001$), снижение активности SOD и GPX ($p<0,001$); увеличение содержания цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-6 в 1,5-3 раза ($p<0,001$); снижение уровня 6-сульфатоксимелатонина ($p<0,001$), нейротрофического фактора мозга (BDNF) в 1,9 раза ($p<0,001$) в сравнение со здоровыми лицами.

2. Установленная клиническая эффективность комплексного применения системной озонотерапии и фармакологической коррекции характеризовалась «очень значительным/значительным» улучшением клинического состояния по данным CGI-I у 96,0% ($p<0,001$) и стабилизацией психического статуса по данным CGI-S у 89,3% ($p<0,001$) пациентов с постковидным астеническим синдромом. Восстановление функциональных резервов и улучшение качества жизни пациентов с постковидным астеническим синдромом проявлялось снижением интегральных оценок по шкале PCFS с класса «умеренные ограничения» до «функциональные ограничения отсутствуют», значимым приростом интегральных оценок и показателей физического и психического компонента здоровья по опроснику SF-36.

3. Применение системной озонотерапии в комплексе с фармакологической коррекцией у пациентов с постковидным астеническим синдромом способствовало повышению метаболической эффективности, характеризующейся подавлением системного окислительного стресса и нормализацией значений MDA, SOD, GPx, 6-COMT, снижением уровня TNF- α , IL-1 β , IL-6 до нормальных значений и коррекцией степени цитокинового дисбаланса, повышением нейропластичности за счет увеличения уровня нейротрофического фактора мозга (BDNF).

4. Выявленная тесная сопряженность между изменениями показателей окислительного стресса, цитокинового профиля и динамикой показателей

психического статуса, а также статистически значимая корреляция между дельтой BDNF и дельтой MoCa у пациентов с постковидным астеническим синдромом свидетельствует, что показатели SOD, 6-COMT, IL-1 β и IL-6 являются как биологическими маркерами тяжести релевантных клинических симптомов и когнитивных нарушений постковидного астенического синдрома, так и критериями эффективности восстановительного лечения.

5. Комплексное применение системной озонотерапии и фармакологической коррекции при постковидном астеническом синдроме повышает эффективность восстановительного лечения в 1,5 раза ($p < 0,001$). В отдаленном периоде через 3 месяца устойчивость лечебного эффекта характеризуется стабильностью психического состояния, функционального статуса, высокого уровня качества жизни пациентов с постковидным астеническим синдромом.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с постковидным астеническим синдромом в амбулаторных условиях восстановительное лечение включает комплексное применение 200 мл озонированного 0,9% изотонического раствора хлорида натрия внутривенно капельно, ежедневно, на курс 10 процедур с постепенным наращиванием концентрации озона: первые 3 процедуры – 2,0 мг/л; 4-я и 5-я – 3,0 мг/л, с 6-й по 10-ю – 4,0 мг/л; препарат брейнмакс по 2 капсулы перорально 2 раза в сутки, в течение 30 дней.

2. У пациентов с постковидным астеническим синдромом для оценки эффективности восстановительного лечения на амбулаторно-поликлиническом этапе необходимо применение стандартизированных психометрических шкал для оценки симптомов астении/хронической усталости – шкалы MFI-20, когнитивных нарушений – MoCa, нарушений сна – ISI и ESS, тревоги – HAM-A; применение шкалы PCFS и опросника SF-36 для оценки функционального статуса и качества жизни пациентов.

3. Всем пациентам с постковидным астеническим синдромом рекомендовано определение уровней SOD, IL-1 β , IL-6, BDNF в плазме крови, а 6-COMT в моче с целью объективизации эффективности восстановительного лечения.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕГО РАЗВИТИЯ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные направления дальнейшей разработки темы исследования:

- с учетом полученной высокой эффективности разработанного нами способа восстановительного лечения предполагается его применение в санаторно-курортных учреждениях, что потребует дальнейших исследований;
- в соответствии с синдромно-патогенетическим подходом предлагаемый способ восстановительного лечения больных ПКАС в амбулаторных условиях может дополняться другими физическими факторами в зависимости от доминирующего синдрома, что потребует дальнейших исследований.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АФК	– активные формы кислорода
ВЛ	– восстановительное лечение
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДИ	– доверительного интервала
НЯ	– нежелательных явления
ПКАС	– постковидный астенический синдром
ОШ	– отношение шансов
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
СКЛ	– санаторно-курортного лечения
СИБ	– средние интегральные баллы
СОТ	– системная озонотерапия
ФК	– фармакологическая коррекция
COVID-19	– коронавирусное заболевание 2019 года
BDNF	– мозговой нейротрофический фактор
GPx	– глутатионпероксидаза
IL	– интерлейкин
MDA	– малоновый диальдегид
NF-κB	– ядерный фактор каппа-би
Nrf2	– ядерный фактор, родственный эритроидному фактору 2
SARS-CoV-2	– коронавирус тяжёлого острого респираторного синдрома 2
SOD	– супероксиддисмутаза
TNF-α	– фактор некроза опухоли альфа
6-COMT	– 6-сульфатоксимелатонин

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey / S. Buttery, K. E. J. Philip, P. Williams [et al.]. – Текст: электронный // BMJ Open Resp Res. – 2021. 8:e001075.
2. Global Prevalence of Post COVID-19 Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Chen, S. R. Hauptert, L. Zimmermann [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Infect. Dis. – 2022. – Vol. 226. – P. 1593–1607.
3. Long COVID-19 symptoms: Clinical characteristics and recovery rate among non-severe outpatients over a six-month follow-up. Infect / S. Seang, O. Itani, G. Monsel [et al.]. – Текст: непосредственный // Dis. Now. – 2022. – Vol. 52. – P. 165–169.
4. Scordo, K. A. Post-COVID-19 Syndrome: Theoretical Basis, Identification, and Management / K. A. Scordo, M. M. Richmond, N. Munro. – Текст : непосредственный // AACN Adv Crit Care. – 2021. – Vol. 32(2). – P. 188–194.
5. Long COVID-19 pulmonary sequelae and management considerations / A. K. Boutou, A. Asimakos, E. Kortianou [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Personal. Med. – 2021. – Vol. 11(9). – P. 838.
6. Functionality, physical activity, fatigue and quality of life in patients with acute COVID-19 and Long COVID infection / R. Vélez-Santamaría, J. Fernández-Solana, F. Méndez-López [et al.]. – Текст: электронный // Sci Rep. – 2023. – Vol. 13(1):19907.
7. Rooney, S. Systematic Review of Changes and Recovery in Physical Function and Fitness after Severe Acute Respiratory Syndrome-Related Coronavirus Infection: Implications for COVID-19 Rehabilitation / S. Rooney, A. Webster, L. Paul. – Текст: непосредственный // Phys. Ther. – 2020. – Vol. 100. – P. 1717–1729.
8. Oxidative Damage and Post-COVID Syndrome: A Cross-Sectional Study in a Cohort of Italian Workers / A. Stufano, C. Isgrò, L. L. Palese [et al.]. – Текст: непосредственный // Int J Mol Sci. – 2023. – Vol. 24(8). – P. 7445.
9. Markers of oxidative stress during post-COVID-19 fatigue: a hypothesis-

generating, exploratory pilot study on hospital employees / H. Hofmann, A. Önder, J. Becker [et al.]. – Текст: электронный // Front Med (Lausanne). – 2023. – Dec 4–10. 1305009.

10. Эффективность применения озонотерапии у пациентов с постковидным синдромом на этапе санаторно-курортного лечения / Л. Н. Гуменюк, А. И. Терновая, В. О. Паршикова [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицина. Социология. Философия. Прикладные исследования. – 2023. –Т. 3. – С. 59–65.

11. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage, lowered antioxidant defenses and inflammation: A proof of concept and mechanism study / H. K. Al-Hakeim, H. T. Al-Rubaye, D. S. Al-Hadrawi [et al.]. – Текст: непосредственный // Mol. Psychiatry. – 2022. – Vol. 24. – P. 1–15.

12. Can melatonin reduce the severity of post-COVID-19 syndrome? / A. Souissi, I. Dergaa, M. Romdhani [et al.]. – Текст: непосредственный // EXCLI J. – 2023. – Vol. 22. – P. 173–187.

13. From online data collection to identification of disease mechanisms: the IL-1 β , IL-6 and TNF- α cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 in a digital research cohort / C. Schultheiß, E. Willscher, L. Paschold [et al.]. – Текст: электронный // SSRN Electron J [Internet]. – 2021. – doi: 10.2139/ssrn.3963839.

14. Kappelmann, N. Interleukin-6 as potential mediator of long-term neuropsychiatric symptoms of COVID 19 / N. Kappelmann, R. Dantzer, G. M. Khandaker. – Текст: электронный // Psychoneuroendocrinology. – 2021. – 131:105295. – doi: 10.1016/j.psyneuen.2021.105295.

15. Increased interleukin-6 is associated with long COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. X. Yi, Y. L. Agbana, Z. S. Sun [et al.]. – Текст: непосредственный // Infect Dis Poverty. – 2023. – Vol. 12. – P. 43.

16. Efficacy of traditional Chinese exercises in patients with post-COVID-19 chronic fatigue syndrome: A protocol for systematic review and meta-analysis / Z. Liu,

Z. Lv, X. Zhou [et al.]. – Текст: электронный // *Medicine (Baltimore)*. – 2022. – Vol. 18. 101(46):e31450. – doi: 10.1097/MD.00000000000031450.

17. Захаров, Д. В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию / Д. В. Захаров, Ю. В. Буряк. – Текст: непосредственный // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева*. – 2021. – Т. 55, №4. – С. 97–105.

18. Хасанова, Д. Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения / Д. Р. Хасанова, Ю. В. Житкова, Г. Р. Васкаева. – Текст: непосредственный // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13, №3. – С. 93–98.

19. Ахмеджанова, Л. Т. Ведение пациентов с болевыми синдромами на фоне COVID-19 / Л. Т. Ахмеджанова, Т. М. Остроумова, О. А. Солоха. – Текст: непосредственный // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13, №5. – С. 96–101.

20. Медицинская реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 в санаторно-курортных организациях: Методические рекомендации / А. Н. Разумов, Г. Н. Пономаренко, В. А. Бадтиева [и др.]. – Санкт-Петербург: Без издательства, 2021. – 30 с. – EDN AEDCML.

21. Динамика нейропсихологических показателей под влиянием комплексной медицинской реабилитации у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, переболевших новой коронавирусной инфекцией / А. А. Федоров, Д. А. Ладыгин, А. В. Матвеев, В. Ю. Гуляев – Текст: непосредственный // *Курортная медицина*. – 2022. – № 3. – С. 108-113.

22. Ачабаева, А. Б. Вопросы медицинской реабилитации пациентов с постковидным синдромом в амбулаторных условиях / А. Б. Ачабаева, А. С. Кайсинова, Б. А. Гусова // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2023. – Т. 100, № 3-2. – С. 41-42. – EDN PRHQPW.

23. AlMogbel, A. A. Ozone Therapy in the management and prevention of caries / A. A. AlMogbel, M. I. Albarrak, S. F. AlNumair. – Текст: непосредственный // *Cureus*. – 2023. – Vol. 15(4). – P.e37510.

24. Therapeutic treatment of superoxide dismutase 1 (G93A) amyotrophic lateral sclerosis model mice with medical ozone decelerates trigeminal motor neuron degeneration, attenuates microglial proliferation, and preserves monocyte levels in mesenteric lymph nodes / M. Bette, E. Cors, C. Kresse, B. Schütz. – Текст: непосредственный // *Int J Mol Sci.* – 2022. – Vol. 23. – P. 3403.
25. Ozone protects the rat lung from ischemia-reperfusion injury by attenuating NLRP3-mediated inflammation, enhancing Nrf2 antioxidant activity and inhibiting apoptosis / Z. Wang, A. Zhang, W. Meng [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eur. J. Pharm.* – 2018. – Vol. 835. – P. 82–93.
26. Ozone eliminates novel coronavirus Sars-CoV-2 in mucosal samples / F. Sallustio, G. Cardinale, S. Voccola [et al.]. – Текст: электронный // *New Microbes New Infect.* – 2021. – Vol. 43. 100927. – doi: 10.1016/j.nmni.2021.100927.
27. Zheng, Z. A preliminary evaluation on the efficacy of ozone therapy in the treatment of COVID-19 / Z. Zheng, M. Dong, K. Hu. – Текст: непосредственный // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92. – P. 2348–50.
28. Ozone Therapy Ameliorates Nervous System Disorders and Oxidative Stress in Patients During Ethanol Withdrawal—A Pilot Study, Ozone / M. T. Díaz-Soto, A. F. Pérez, J. D. Vaillant [et al.]. – Текст: непосредственный // *Science & Engineering.* – 2012. – Vol. 34(6). – P. 432–437.
29. Руднев, И. Е. Озонотерапия при тревожных и депрессивных расстройствах с паническими атаками / И. Е. Руднев, И. В. Прощенко, Н. Е. Максимова. – Текст: непосредственный // *Верхневолжский медицинский журнал.* – 2018. – Т. 17, №4. – С. 18–21.
30. Ozone as an adjuvant therapy for COVID-19: a systematic review and meta-analysis / D. S. Budi [et al.]. – Текст: электронный // *International Immunopharmacology.* – 2022. – Vol. 110. – 108971.DOI: 10.1016/j.intimp.2022.108971.
31. The efficacy of ozone therapy as an adjuvant therapy in COVID-19 patients: a meta-analysis / M. Jafari-Oori [et al.]. – Текст: электронный // *Frontiers in Medicine.* – 2022. – Vol. 9. – 1037749. DOI: 10.3389/fmed.2022.1037749.

32. Major ozone therapy in post-COVID syndrome: clinical outcomes and quality of life / O. Kuculmez [et al.]. – Текст: электронный // *Frontiers in Medicine*. – 2026. DOI: 10.3389/fmed.2026.1720578.
33. Роль системной озонотерапии в реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 / А. В. Цветкова, Е. С. Конева, А. А. Костенко [и др.]. – Текст: непосредственный // *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. – 2022. – Т. 99, №4–2. – С. 22–29.
34. Long-lasting cognitive effects of COVID-19: is there a role of BDNF? / B. Demir, E. Beyazyüz, M. Beyazyüz [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2023. – Vol. 273(6). – P. 1339–1347.
35. Coronavirus disease (COVID-19) Pandemic. – Текст: электронный. – Geneva: World Health Organization, March 23, 2020. – Available at: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (accessed June 12, 2021).
36. A model framework for projecting the prevalence and impact of Long-COVID in the UK / C. Martin, M. Luteijn, W. Letton [et al.]. – Текст : электронный // *PLoS ONE*. – 2021. – Vol. 16.e0260843. – doi: 10.1371/journal.pone.0260843.
37. Smith, M. P. Estimating total morbidity burden of COVID-19: Relative importance of death and disability / M. P. Smith. – Текст: непосредственный // *J. Clin. Epidemiol.* – 2022. – Vol. 142. – P. 54–59.
38. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.]. – Текст: электронный // *Sci Rep*. – 2021. – Vol. 11.16144. – doi: 10.1038/s41598-021-95565-8.
39. Sixty-day outcomes among patients hospitalized with COVID-19 / V. Chopra, S. A. Flanders, M. O'Malley [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ann. Intern Med*. – 2021. – Vol. 74(4). – P. 576–578.
40. Course of post COVID-19 disease symptoms over time in the ComPaRe long Covid prospective e-cohort / V. T. Tran, R. Porcher, I. Pane, P. Ravaud. – Текст: непосредственный // *Nat Commun*. – 2022. – Vol. 13(1). – P. 1812.

41. Carfi, A. Gemelli Against COVID-19 Post-Acute Care Study Group. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19 / A. Carfi, R. Bernabei, F. Landi. – Текст: непосредственный // J. Am. Med. Assoc. – 2020. – Vol. 324(6). – P. 603–605.
42. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset / C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaigen [et al.]. – Текст: непосредственный // Clin. Microbiol. Infect. – 2021. – Vol. 27(2). – P. 258–263.
43. CoviCare Study Team. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting / M. Nehme, O. Braillard, F. Chappuis [et al.]. – Текст: непосредственный // Ann. Intern. Med. – 2021. – Vol. 174(9). – P. 1252–1260.
44. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: a systematic review and meta-analysis / H. Ahmed, K. Patel, D. C. Greenwood [et al.]. – Текст: электронный // J. Rehabil. Med. – 2020. – Vol. 52(5): jrm00063. – DOI:10.2340/16501977-2694.
45. WHO Clinical Case Definition Working Group on Post-COVID-19 Condition A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus / J. B. Soriano, S. Murthy, J. C. Marshall [et al.]. – Текст: электронный // Lancet Infect Dis. – 2021. – Vol. 21 – doi: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9. S1473-3099(21)00703-9.
46. Депрессивные состояния в структуре постковидного синдрома: особенности и терапия / Н. Н. Петрова, А. В. Кудряшов, О. В. Матвиевская [и др.] . – Текст: непосредственный // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. – 2022. – Т. 56, №1. – С. 16–24.
47. Incidence and risk factors for persistent symptoms in adults previously hospitalized for COVID-19 / D. Munblit, P. Bobkova, E. Spiridonova [et al.]. – Текст: непосредственный // Clin. Exp. Allergy. – 2021. – Vol. 51. – P. 1107–1120.
48. Galletly, C. Psychiatry in the COVID-19 Era / C. Galletly. – Текст : непосредственный // Aust N Z J Psychiatry. – 2020. – Vol. 54(5). – P. 447–8.

49. What SARS-CoV-2 does to our brains / T. Aschman, R. Mothes, F. L. Heppner, H. Radbruch. – Текст: непосредственный // *Immunity*. – 2022. – Vol. 55(7). – P. 1159–1172.
50. COVID-19-Induced Psychosis and Suicidal Behavior: Case Report / M. Chacko, A. Job, F. 3rd Caston [et al.]. – Текст: непосредственный // *SN Compr Clin Med*. – 2020. – Vol. 2(11). – P. 2391–5.
51. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanism / A. M. Baig, A. Khaleeq, U. Ali, H. Syeda. – Текст: непосредственный // *ACS Chemical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 11(7). – P. 995–998.
52. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain [et al.]. – Текст: непосредственный // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8. – P. 416–27.
53. Мосолов, С. Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARSCoV-2 / С. Н. Мосолов. – Текст : непосредственный // *Современная терапия психических расстройств*. – 2021. – №3. – С. 2–23.
54. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA / M. Taquet, S. Luciano, J. R. Geddes, P. J. Harrison. – Текст: непосредственный // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8(2). – P. 130–140.
55. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.]. – Текст: непосредственный // *Lancet*. – 2021. – Vol. 397(10270). – P. 220–232.
56. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Benedetti F. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors / M. G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte [et al.]. – Текст: непосредственный // *Brain Behav. Immun*. – 2020. – Vol. 89. – P. 594–600.

57. COVID19-ALC research group. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: a Mediterranean cohort study / O. Moreno-Pérez, E. Merino, J. M. Leon-Ramirez [et al.] // *J. Infect.* – 2021. – Vol. 82(3). – P. 378–383.

58. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection / L. G. Jacobs, E. Gourni Paleoudis, D. Lesky-Di Bari [et al.]. – Текст : электронный // *PLoS ONE*. – 2020. – Vol. 15(12). e0243882. – DOI: 10.1371/journal.pone.0243882.

59. Patient outcomes after hospitalisation with COVID-19 and implications for follow-up: results from a prospective UK cohort / D. T. Arnold, F. W. Hamilton, A. Milne [et al.]. – Текст: непосредственный // *Thorax*. – 2021. – Vol. 76(4). – P. 399–401.

60. Llach, C.-D. Mind long COVID: Psychiatric sequelae of SARS-CoV-2 infection / C.-D. Llach, E. Vieta. – Текст: непосредственный // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2021. – Vol. 49. – P. 119–121.

61. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А. Н. Боголепова, Н. А. Осинская, Е. А. Коваленко, Е. В. Махнович. – Текст : непосредственный // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13, №4. – С. 88–93.

62. Prevention of asthenic syndrome as concomitant circumstances in post-COVID-19 patients / I. V. Kireyev, N. V. Zhabotyńska, I. M. Vladimirova, L. V. Ocheredko. – Текст: непосредственный // *Wiad Lek.* – 2021. – Vol. 74(5). – P. 1104–1108.

63. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19 / И. А. Золотовская, П. Р. Шацкая, И. Л. Давыдкин, О. А. Шавловская. – Текст: непосредственный // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, №4. – С. 25–30.

64. COVID-19 pandemic and psychological fatigue in Turkey / E. Morgul, A. Bener, M. Atak [et al.]. – Текст: непосредственный // *Int. J. Soc. Psychiatry*. – 2021. – Vol. 67(2). – P. 128–35.

65. Global prevalence of chronic fatigue syndrome among long COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis / N. Salari, Y. Khodayari, A. Hosseinian-Far [et al.]. – Текст: непосредственный // *Biopsychosoc Med.* –2022. – Vol. 16(1). – P. 21.
66. Астения, эмоциональные расстройства и качество жизни у пациентов с рассеянным склерозом / А. В. Лебедева, И. А. Щукин, М. А. Солдатов [и др.]. – Текст: непосредственный // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. Спецвыпуски.* – 2014. – Т. 114, №10–2. – С. 99–104.
67. Dimensions of post-stroke fatigue: a two-year follow-up study / D. Christensen, S. P. Johnsen, T. Watt [et al.]. – Текст: непосредственный // *Cerebrovasc Dis.* – 2008. – Vol. 26. – P. 134–141.
68. Fawzy, N. W. A psychoeducational nursing intervention to enhance coping and affective state in newly diagnosed malignant melanoma patients / N. W. Fawzy. – Текст: непосредственный // *Cancer Nursing.* – 1995. – Vol. 18. – P. 427–438.
69. Лечение астенического синдрома у больных с хронической ишемией головного мозга (результаты неинтервенционной наблюдательной программы ТРИУМФ) / А. И. Федин, Э. Ю. Соловьева, О. П. Миронова, А. В. Федотова. – Текст: непосредственный // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2014. – Т. 114, №12. – С. 104–111.
70. Аведисова, А. С. Терапия астенических состояний / А. С. Аведисова. – Текст: непосредственный // *Фармацевтический вестник.* – 2003. – №33. (312). – С. 15–16.
71. Воробьева, О. В. Астенические состояния: эффективная и безопасная терапия / О. В. Воробьева. – Текст: непосредственный // *РМЖ.* – 2009. – №20. – С. 1330–1334.
72. Бамдас, Б. С. Астенические состояния / Б. С. Бамдас. – Москва : Медгиз 1961. – 203 с. – Текст: непосредственный.
73. Persistent poor health after COVID-19 is not associated with respiratory complications or initial disease severity / L. Townsend, J. Dowds, K. O'Brien [et al.]. –

Текст: непосредственный // *Ann. Am Thorac. Soc.* – 2021. – Vol. 18(6). – P. 997–1003.

74. Recover Consortium. Development of a definition of postacute sequelae of SARS-CoV-2 infection / T. Thaweethai, S. E. Jolley, E. W. Karlson [et al.]. – Текст: непосредственный // *JAMA.* – 2023. – Vol. 329. – P. 1934–46.

75. Estimates of Incidence and Predictors of Fatiguing Illness after SARS-CoV 2 Infection / Q. M. Vu, A. L. Fitzpatrick, J. R. Cope [et al.]. – Текст: непосредственный // *Emerging Infectious Diseases.* – 2024. – Vol. 30(3). – P. 539–547.

76. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study / L. Huang, X. Li, X. Gu [et al.]. – Текст : непосредственный // *Lancet Respir Med.* – 2022. – Vol. 10(9). – P. 863–876.

77. Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия / А. Н. Боголепова, Е. А. Коваленко, Е. В. Махнович, Н. А. Осинская. – Текст: непосредственный // *Эффективная фармакотерапия.* – 2022. – №18 (26). – С. 24–30.

78. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis / F. Ceban, S. Ling, L. M. W. Lui [et al.]. – Текст: непосредственный // *Brain Behav Immun.* – 2022. – Vol. 101. – P. 93–135.

79. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» / А. Н. Боголепова, Е. Е. Васенина, Н. А. Гомзякова [и др.]. – Текст: непосредственный // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2021. – Т. 121, №10–3. – С. 6–137.

80. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study / K. Fukuda, S. E. Straus, I. Hickie [et al.]. – Текст: непосредственный // *Ann Intern Med.* – 1994. – Vol. 121(11). – P. 953–959.

81. Cockshell, S. J. Cognitive deficits in chronic fatigue syndrome and their relationship to psychological status, symptomatology, and everyday functioning / S. J. Cockshell, J. L. Mathias. – Текст: непосредственный // *Neuropsychology.* – 2013. – Vol. 27(2). – P. 230–242.

82. Schmalings, K. Neurocognitive complaints and functional status among patients with chronic fatigue syndrome and fibromyalgia / K. Schmalings, K. Betterton. – Текст: непосредственный // Qual Life Res. – 2016. – Vol. 25(5). – P. 1257–1263.

83. Боголепова, А. Н. Терапия астенических и когнитивных нарушений при хронической ишемии головного мозга: возможности идебенона / А. Н. Боголепова, Е. А. Коваленко. – Текст : непосредственный // Доктор. Ру. Неврология. Психиатрия. – 2016. – № 4(121). – С. 10–13.

84. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 / A. Hampshirea, W. Trendera, S. R. Chamberlainb [et al.]. – Текст: электронный // E Clinical Medicine. – 2021. – Vol. 39.101044. – <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101044>.

85. Post-acute COVID-19 Syndrome Negatively Impacts Physical Function, Cognitive Function, Health-Related Quality of Life, and Participation / L. Tabacof, J. Tosto-Mancuso, J. Wood [et al.]. – Текст: непосредственный // Am J Phys Med Rehabil. – 2022. – Vol. 101(1). – P. 48–52.

86. PHOSP-COVID Collaborative Group. Physical, cognitive, and mental health impacts of COVID-19 after hospitalisation (PHOSP-COVID): a UK multicentre, prospective cohort study / R. A. Evans, H. McAuley, E. M. Harrison [et al.]. – Текст: непосредственный // Lancet Respir Med. – 2021. – Vol. 9(11). – P. 1275–1287.

87. Subjective and Objective Cognitive Impairments in Non-Hospitalized Persons 9 Months after SARS-CoV-2 Infection / I. Kirchberger, D. Peilstöcker, T. D. Warm [et al.]. – Текст: непосредственный // Viruses. – 2023. – Vol. 15(1). – P. 256.

88. Persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis / J. B. Badenoch, E. R. Rengasamy, C. Watson [et al.]. – Текст: электронный // Brain Commun. – 2021. – Vol. 4(1):fcab297. – <https://doi.org/10.1093/braincomms/fcab297>.

89. Cognitive consequences of COVID-19: results of a cohort study from South America / L. Crivelli, I. Calandri, N. Corvalan [et al.]. – Текст: непосредственный // Arq Neuropsiquiatr. – 2022. – Vol. 80(3). – P. 240–247.

90. One-year cognitive follow-up of COVID-19 hospitalized patients / R. Ferrucci, M. Dini, C. Rosci [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eur J Neurol.* – 2022. – Vol. 29(7). – P. 2006–2014.
91. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables / K. W. Miskowiak, S. Johnsen, S. M. Sattler [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2021. – Vol. 46. – P. 39–48.
92. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19 / Y. H. Liu, Y. R. Wang, Q. H. Wang [et al.]. – Текст : непосредственный // *Mol Neurodegener.* – 2021. – Vol. 16(1). – P. 48.
93. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review / C. X. Sandler, V. B. B. Wyller, R. Moss-Morris [et al.]. – Текст: электронный // *Open Forum Infect Dis.* – 2021. – Vol. 8(10):ofab440. – doi: 10.1093/ofid/ofab440.
94. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients / M. Taquet, R. Sillett, L. Zhu [et al.]. – Текст: непосредственный // *Lancet Psychiatry.* – 2022. – Vol. 9(10). – P. 815–827.
95. Cognitive sequelae of long COVID may not be permanent: Aprospective study / O. H. Del Brutto, D. A. Rumbela, B. Y. Recalde, R. M. Mera. – Текст : непосредственный // *Eur J Neurol.* – 2022. – Vol. 29(4). – P. 1218–1221.
96. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 / M. S. Woo, J. Malsy, J. Pöttgen [et al.]. – Текст: непосредственный // *Brain Commun.* – 2020. – Vol. 2 (2). – P. fcaa205.
97. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients / H. Zhou, S. Lu, J. Chen [et al.]. – Текст : непосредственный // *J. Psychiatr. Res.* – 2020. – Vol. 129. – P. 98–102.
98. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort / O. H. Del Brutto, S. Wu, R. M. Mera [et al.]. – Текст: непосредственный // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28(10). – P. 3245–3253.

99. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up / M. G. Mazza, M. Palladini, R. De Lorenzo [et al.]. – Текст: непосредственный // *Brain Behav. Immun.* – 2021. – Vol. 94. – P. 138–147.
100. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection / J. H. Becker, J. J. Lin, M. Doernberg [et al.]. – Текст: электронный // *JAMA Netw Open.* – 2021. – Vol. 4(10):e2130645. – DOI:10.1001/jamanetworkopen.2021.30645.
101. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nature Medicine.* – 2021. – Vol. 27(4). – P. 601–615.
102. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis / L. Crivelli, K. Palmer, I. Calandri [et al.]. – Текст: электронный // *Alzheimer's Dement.* – 2022. – Vol. 4(10):e2130645. – DOI:10.1002/alz.12644.
103. A review of persistent post- COVID syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T. C. Hammond [et al.]. – Текст: непосредственный // *Clin Rev Allergy Immunol.* – 2021. – Vol. 20(8). – P. 1–9.
104. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications / J. A. Frontera, D. Yang, A. Lewis [et al.]. – Текст: электронный // *J Neurol Sci.* – 2021. – Vol. 426:117486. – doi: 10.1016/j.jns.2021.117486.
105. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.]. – Текст: электронный // *E Clinical Medicine.* – 2021. – Vol. 38:101019. – doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
106. A mediating role for mental health in associations between COVID-19-related self-stigma, PTSD, quality of life, and insomnia among patients recovered from COVID-19 / H. Mahmoudi, M. Saffari, Movahedi [et al.]. – Текст: электронный // *Brain Behav.* – 2021. – Vol. 11(5):e02138. – doi: 10.1002/brb3.2138.
107. Comparative study of quality of life 9 months post-COVID-19 infection with SARS-CoV-2 of varying degrees of severity: impact of hospitalization vs.

outpatient treatment / O. Maslova, T. Vladimirova, A. Videnin [et al.]. – Текст: электронный // Front Sociol. – 2023. – Vol. 8:1143561. – doi: 10.3389/fsoc.2023.1143561.

108. Sleep disturbance in post COVID-19 conditions: Prevalence and quality of life / R. Tedjasukmana, A. Budikayanti, W. R. Islamiyah [et al.]. – Текст: электронный // Front Neurol. – 2023. – Vol. 13. – 1095606. – doi: 10.3389/fneur.2022.1095606.

109. Insomnia and sleep characteristics in post COVID-19 fatigue: A cross-sectional case-controlled study / N. L. Rauwerda, T. A. Kuut, A. M. J. Braamse [et al.]. – Текст : электронный // J Psychosom Res. – 2024. – Vol. 177.111522. – doi: 10.1016/j.jpsychores.2023.111522.

110. Cox, R. C. A systematic review of sleep disturbance in anxiety and related disorders / R. C. Cox, B. O. Olatunji. – Текст: непосредственный // J Anxiety Disord. – 2016. – Vol. 37. – P. 104–29.

111. Sateia, M. J. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications / M. J. Sateia. – Текст: непосредственный // Chest. – 2014. – Vol. 146(5). – P. 1387–1394.

112. Sleep Disorders in Post-COVID Syndrome: A Psychiatric or Neurological Problem? / O. V. Kotova, V. E. Medvedev, M. G. Poluektov [et al.]. – Текст: непосредственный // Neurosci Behav Physiol. – 2023. – Vol. 53(1). – P. 16–20.

113. Sleep disturbances following recovery from COVID-19: a comparative cross-sectional study in Egypt / M. Abdelghani, M. Alsadik, A. Abdelmoaty [et al.]. – Текст: непосредственный // East Mediterr Health J. – 2022. – Vol. 28(1). – P. 14–22.

114. Central hypersomnia and chronic insomnia: expanding the spectrum of sleep disorders in long COVID syndrome - a prospective cohort study / A. E. F. Moura, D. N. Oliveira, D. M. Torres [et al.]. – Текст: непосредственный // BMC Neurol. – 2022. – Vol. 22(1). – P. 417.

115. ISARIC4C investigators. Long Covid in adults discharged from UK hospitals after Covid-19: A prospective, multicentre cohort study using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol / L. Sigfrid, T. M. Drake, E. Pauley [et al.]. –

Текст: электронный // Lancet Reg Health Eur. – 2021. – Vol. 100186. – doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100186.

116. Stephanie Soucheray, M. A. Insomnia common months after even mild COVID-19 / M. A. Stephanie Soucheray. – Текст: электронный. – 2024. – February 6. – <https://www.cidrap.umn.edu/covid-19/insomnia-common-months-after-even-mild-covid-19>.

117. Characteristics of Sleep Disturbance in Patients with Long COVID: A Retrospective Observational Study in Japan / N. Sunada, Y. Nakano, Y. Otsuka [et al.]. – Текст: непосредственный // Journal of Clinical Medicine. – 2022. – Vol. 11(24). – P. 7332.

118. An international study of post-COVID sleep health / E. Alzueta, P. B. Perrin, D. Yuksel [et al.]. – Текст: непосредственный // Sleep Health. – 2022. – Vol. 8(6). – P. 684–690.

119. Nautilus Project Collaborative Group; Garolera M. Sleep quality in individuals with post-COVID-19 condition: Relation with emotional, cognitive and functional variables / A. Carnes-Vendrell, G. Piñol-Ripoll, M. Ariza [et al.]. – Текст: непосредственный // Brain Behav Immun Health. – 2023. – Vol. 35. – P.100721.

120. Changes in Sleep Disorders in Older Adults Produced by the COVID-19 Pandemic / R. W. Ramos, L. L. Viñas, C. L. Cárdenas [et al.]. – Текст : непосредственный // Sleep. Med. – 2022. – Vol. 100. – P. S2–S3.

121. Roth, T. Insomnia: Definition, Prevalence, Etiology, and Consequences / T. Roth. – Текст: непосредственный // Journal of Clinical Sleep Medicine. – 2007. – Vol. 3(5 suppl). – P. 7–10.

122. Sleep in post-COVID-19 recoveryperiod and its impact on different domains of quality of life / S. El Sayed, S. Goma, D. Shokry [et al.]. – Текст : непосредственный // Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg. – 2021. – Vol. 57. – P.172.

123. Sleep alterations following COVID-19 are associated with both neuroinflammation and psychological disorders, although at different times / G. Pellitteri, A. Surcinelli, M. De Martino [et al.]. – Текст: электронный // Front Neurol. – 2022. – Vol. 13. – 929480. 10.3389/fneur.2022.929480.

124. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span / D. Furman, J. Campisi, E. Verdin [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nat Med.* – 2019. – Vol. 25(12). – P. 1822–1832.
125. Sleep and antibody response to hepatitis B vaccination / A. A. Prather, M. Hall, J. M. Fury [et al.]. – Текст: непосредственный // *Sleep.* – 2012. – Vol. 35(8). – P. 1063–1069.
126. Bonnet, M. H. Hyperarousal and insomnia: state of the science / M. H. Bonnet, D. L. Arand. – Текст : непосредственный // *Sleep Med Rev.* – 2010. – Vol. 14(1). – P. 9–15.
127. Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey / J. E. Gangwisch, S. B. Heymsfield, B. Boden-Albala [et al.]. – Текст: непосредственный // *Hypertension.* – 2006. – Vol. 47, № 5. – P. 833–839.
128. China Kadoorie Biobank Collaborative Group. Insomnia symptoms and risk of cardiovascular diseases among 0.5 million adults: A 10-year cohort / B. Zheng, C. Yu, J. Lv [et al.]. – Текст: непосредственный // *Neurology.* – 2019. – Vol. 93(23). – P. e2110–e2120.
129. Sleep disorders in people with type 2 diabetes and associated health outcomes: a review of the literature / S. B. J. Schipper, M. M. Van Veen, P. J. M. Elders [et al.]. – Текст: непосредственный // *Diabetologia.* – 2021. – Vol. 64(11). – P. 2367–2377.
130. Mortality associated with sleep duration and insomnia / D. F. Kripke, L. Garfinkel, D. L. Wingard [et al.]. – Текст: непосредственный // *Arch Gen Psychiatry.* – 2002. – Vol. 59. – P. 131–136.
131. Babicki, M. Insomnia, Daytime Sleepiness, and Quality of Life among 20,139 College Students in 60 Countries around the World-A 2016-2021 Study / M. Babicki, P. Piotrowski, A. Mastalerz-Migas. – Текст: непосредственный // *J Clin Med.* – 2023. – Vol. 12(2). – P. 692.

132. Assessment of Sleep Disorders and Use of Psychoactive Drugs among Polish Students / P. Piotrowski, M. Babicki, P. Maślanka [et al.]. – Текст: непосредственный // *Psychiatr. Pol.* – 2020. – Vol. 54. – P. 1007–1024.

133. Ляшенко, Е. А. Расстройства сна в клинической практике / Е. А. Ляшенко, О. С. Левин. – Текст: непосредственный // *Справочник поликлинического врача.* – 2017. – №4. – С. 57–61.

134. Poor sleep behavior burden and risk of COVID-19 mortality and hospitalization / P. Li, X. Zheng, M. C. Ulsa [et al.]. – Текст: электронный // *Sleep.* – 2021. – Vol. 44(8). – doi: 10.1093/sleep/zsab138.

135. Sleep and daytime problems during the COVID-19 pandemic and effects of coronavirus infection, confinement and financial suffering: a multinational survey using a harmonised questionnaire / M. Partinen, B. Holzinger, C. M. Morin [et al.]. – Текст: электронный // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11. – doi: 10.1136/BMJOPEN-2021-050672.

136. Association between hypersomnolence and the COVID-19 pandemic: The International COVID-19 Sleep Study (ICOSS) / T. Sarkanen, M. Partinen, B. Bjorvatn [et al.]. – Текст: непосредственный // *Sleep Med.* – 2023. – Vol. 107. – P. 108–115.

137. Fatigue in Post-COVID-19 Syndrome: Clinical Phenomenology, Comorbidities and Association With Initial Course of COVID-19 / L. Diem, L. Fregolente-Gomes, J. D. Warncke [et al.]. – Текст: электронный // *J Cent Nerv Syst Dis.* – 2022. – Vol. 14.11795735221102727. – doi: 10.1177/11795735221102727.

138. Tański, W. Sleep Disturbances as a Consequence of Long COVID-19: Insights from Actigraphy and Clinimetric Examinations-An Uncontrolled Prospective Observational Pilot Study / W. Tański, A. Tomaszewicz, B. Jankowska-Polańska. – Текст: непосредственный // *J Clin Med.* – 2024. – Vol. 13(3). – P. 839.

139. Post-COVID Quality of Life and Sleep Among Younger Healthcare Workers of Designated COVID Care Centers: A Cross-Sectional Study / T. S. Pradeep, K. K. Athish, S. Bhavanam, B. Mathew. – Текст: электронный // *Cureus.* – 2023. – Vol. 15(4):e38190. – doi: 10.7759/cureus.38190.

140. Slater, G. Excessive daytime sleepiness in sleep disorders / G. Slater, J. Steier. – Текст: непосредственный // *J Thorac Dis.* – 2012. – Vol. 4(6). – P. 608–16.

141. Association between excessive daytime sleepiness and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies / L. Wang, Q. Liu, M. Heizhati [et al.]. – Текст: непосредственный // J Am Med Dir Assoc. – 2020. – Vol. 21. – P.1979–1985.

142. Partinen, M. Epidemiology: principles and application in sleep medicine / M. Partinen, E. Kronholm. – Текст: непосредственный // Sleep disord. – New York: Med.Springer, 2017. – P. 485–521.

143. Сомнология и медицина сна : избранные лекции / под ред. Я. И. Левина, М. Г. Полуэктова. – Москва: Медфорум, 2013. – 431 с. – ISBN 978-5-91891-256-0. – Текст: непосредственный.

144. Sleep quality among non-hospitalized COVID-19 survivors: a national cross-sectional study / H. T. X. Hoang, W. F. Yeung, Q. T. M. Truong [et al.]. – Текст: электронный // Front Public Health. – 2024. – Vol. 11:1281012. – doi: 10.3389/fpubh.2023.1281012.

145. Post-COVID central hypersomnia, a treatable trait in long COVID: 4 case reports / C. Morelli-Zaher, A. Vremarioiu-Coman, N. Coquoz [et al.]. – Текст: непосредственный // Front Neurol. – 2024. – Vol. 15. – P.1349486.

146. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19 / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe. – Текст: непосредственный // Nature. – 2021. – Vol. 594(7862). – P. 259–264.

147. Xie, Y. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study / Y. Xie, E. Xu, Z. Al-Aly. – Текст: электронный // BMJ. – 2022. – Vol. 376:e068993. – doi: 10.1136/bmj-2021-068993. PMID: 35172971; PMCID: PMC8847881.

148. Association of SARS-CoV-2 Infection With Psychological Distress, Psychotropic Prescribing, Fatigue, and Sleep Problems Among UK Primary Care Patients / K. M. Abel, M. J. Carr, D. M. Ashcroft [et al.]. – Текст: электронный // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4(11):e2134803. – doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.34803.

149. Short-term and Long-term Rates of Postacute Sequelae of SARS-CoV-2 Infection: A Systematic Review / D. Groff, A. Sun, A. E. Ssentongo [et al.]. – Текст: электронный // JAMA Netw Open. – 2021. – Vol. 4(10):e2128568. – doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28568.

150. Anxiety in post-covid-19 syndrome – prevalence, mechanisms and treatment Author links open overlaypanel / J. Burkauskas, I. Branchi, S. Pallanti, K. Domschke. – Текст: электронный // Neurosci Appl. – 2023. – Vol. 3.103932. – doi: 10.1016/j.nsa.2023.103932.

151. The global prevalence of depression, anxiety, and sleep disorder among patients coping with Post COVID-19 syndrome (long COVID): a systematic review and meta-analysis / N. Seighali, A. Abdollahi, A. Shafiee [et al.]. – Текст: непосредственный // BMC Psychiatry. – 2024. – Vol. 24. – P. 105.

152. Mental health problems among COVID-19 survivors in Wuhan, China / Q. Mei, F. Wang, A. Bryant [et al.]. – Текст: непосредственный // World Psychiatry. – 2021. – Vol. 20(1). – P. 139–40.

153. Anxiety, Depression, and Sleep Disorders After COVID-19 Infection / S. Olgun Yıldızeli, D. Kocakaya, Y. H. Saylan [et al.]. – Текст: электронный // Cureus. – 2023. – Vol. 15(7):e42637. – doi: 10.7759/cureus.42637.

154. Постковидный синдром в психиатрической практике / Н. Н. Петрова, Е. В. Пряникова, Ю. Л. Пустотин и [др.]. – Текст: непосредственный // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, №6. – С. 49–54.

155. Бойнова, И. В. Факторы риска развития тревожно-депрессивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19 / И. В. Бойнова, А. В. Каторова, Н. Г. Токарева. – Текст: электронный // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=31797> (дата обращения: 06.05.2024).

156. The multidimensional fatigue inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. A. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J. C. J. M. De Haes. – Текст: непосредственный // Journal of Psychosomatic Research. – 1995. – Vol. 39(5). – P. 315–325.

157. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk [et al.]. – Текст: непосредственный // *Psychiat Res.* – 1989. – Vol. 28. – P. 193–213.
158. Johns, M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale / M. W. Johns – Текст: непосредственный // *Sleep.* – 1991. – Vol. 14(6). – P. 540–5.
159. Hamilton, M. The assessment of anxiety states by rating / M. Hamilton. – Текст: непосредственный // *Br J Med Psychol.* – 1959. – Vol. 32. – P. 50–55.
160. Montreal Cognitive Assessment (MoCA): Normative Data for Old and Very Old Czech Adults / M. Kopecek, H. Stepankova, J. Lukavsky [et al.]. – Текст: электронный // *Applied Neuropsychology: Adult.* – 2016. – Vol. 1–7. – doi: 10.1080/23279095.2015.1065261.
161. Pathophysiology of Post-COVID syndromes: a new perspective / G. E. Batiha, H. M. Al-Kuraishy, A. I. Al-Gareeb, N. N. Welson. – Текст: непосредственный // *Virol J.* – 2022. – Vol. 19(1). – P. 158.
162. Зенков, Н. К. Окислительный стресс. Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньшикова. – Москва, 2001. – 343 с. – Текст: непосредственный.
163. Зенков, Н. К. Антиоксиданты и ингибиторы радикальных окислительных процессов / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова. – Текст: непосредственный // *Успехи современной биологии.* – 1993. – Т. 113, №3. – С. 286–96.
164. Шанин, Ю. Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике / Ю. Н. Шанин, В. Ю. Шанин, Е. В. Зиновьев. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 128 с. . – Текст: непосредственный.
165. Holmstrom, K. M. Cellular mechanisms and physiological consequences of redox-dependent signaling / K. M. Holmstrom, T. Finkel. – Текст: непосредственный // *Nat. Rev. Mol. Cell Bio.* – 2014. – Vol. 15, №6. – P. 411–421.
166. Сазонтова, Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов — равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонтова, Ю. В. Архипенко. –

Текст: непосредственный // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2007. – №3. – С. 2–18.

167. Узбеков, М. Г. Перекисное окисление липидов и антиоксидантные системы при психических заболеваниях. Сообщение V / М. Г. Узбеков. – Текст: непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2017. – Т. 27, №3. – С. 106–110.

168. Oxidative damage and antioxidant defense in ferroptosis / F. Kuang, J. Liu, D. Tang, R. Kang. – Текст: непосредственный // Front. Cell Dev. Biol. – 2020. – Vol. 8. – P. 586–578.

169. Улащик, В. С. Активные формы кислорода, антиоксиданты и действие лечебных физических факторов / В. С. Улащик. – Текст : непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2013. – Т. 90, №1. – С. 60–69.

170. Lushchak, V. I. Oxidative stress concept updated: Definitions, classifications, and regulatory pathways implicated / V. I. Lushchak, K. B. Storey. – Текст: непосредственный // EXCLI J. – 2021. – Vol. 20. – P. 956–967.

171. Massaad, C. A. Reactive oxygen species in the regulation of synaptic plasticity and memory / C. A. Massaad, E. Klann. – Текст : непосредственный // Antioxidants & Redox Signaling. – 2011. – Vol. 14(10). – P. 2013–2054.

172. Guégan, C. Programmed cell death in amyotrophic lateral sclerosis / C. Guégan, S. Przedborski. – Текст: непосредственный // J Clin Invest. – 2003. – Vol. 111. – P. 153–161.

173. The significance of oxidative stress in the pathophysiology of Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) / WALKER, Max Oliver Mackay [et al.]. – Текст: электронный // Medical Research Archives. – 2022. – Vol. 10, №9. – doi: 10.18103/mra.v10i9.3050.

174. Friedlander, R. M. Apoptosis and caspases in neurodegenerative diseases / R. M. Friedlander. – Текст: непосредственный // N Engl J Med. – 2003. – Vol. 348. – P. 1365–1375.

175. Reactive oxygen species and mitochondria: A nexus of cellular homeostasis / J. Dan Dunn, L. A. Alvarez, X. Zhang, T. Soldati. – Текст: непосредственный // *Redox Biol.* – 2015. – Vol. 6. – P. 472–485.

176. Turcotte, S. HIF-1alpha mRNA and protein upregulation involves Rho GTPase expression during hypoxia in renal cell carcinoma / S. Turcotte, R. R. Desrosiers, R. Béliveau. – Текст: непосредственный // *J Cell Sci.* – 2003. – Vol. 116, pt. 11. – P. 2247–2260.

177. Лукьянова, Л. Д. Сигнальные механизмы гипоксии / Л. Д. Лукьянова. – Москва : РАН, 2019. – 214 с. – ISBN 978-5-907036-45-1. – Текст: непосредственный.

178. Berg, J. M. Glycolysis Is an Energy-Conversion Pathway in Many Organisms / J. M. Berg, J. L. Tymoczko, L. Stryer. – Текст: непосредственный // *Biochemistry.* – 5th Ed. Section 16.1. – New York: WH Freeman, 2002. – P. 205–206.

179. Приходько, В. А. Молекулярные механизмы развития гипоксии и адаптации к ней. Часть I / В. А. Приходько, Н. О. Селизарова, С. В. Оковитый. – Текст: непосредственный // *Архив патологии.* – 2021. – Т. 83, №2. – С. 52–61.

180. Vanuxem, P. Ammonium et Fatigue / P. Vanuxem. – Текст : непосредственный // *Asthenics Physiques* / Ed. by Serratrice G. – Paris, 1990. – P. 49–57.

181. Соколова, Л. П. Астенический синдром в общетерапевтической практике / Л. П. Соколова, Е. В. Старых. – Текст: непосредственный // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122, №4. – С. 44–51.

182. Leo, E. E. M. Systemic oxidative stress: a key point in neurodegeneration – a review / E. E. M. Leo, M. R. S. Campos. – Текст: непосредственный // *J Nutr Health Aging.* – 2019. – Vol. 23. – P. 694–9.

183. Oxidative stress: a key modulator in neurodegenerative diseases / A. Singh, R. Kukreti, L. Saso, S. Kukreti. – Текст: непосредственный // *Molecules.* – 2019. – Vol. 24. – P. 1583–602.

184. Коррекция психоэмоциональных нарушений у пациентов с постковидным синдромом на санаторно-курортном этапе / А. С. Кайсинова, З. А.

Таймазова, Р. М. Маллаева [и др.] // Курортная медицина. – 2022. – № 4. – С. 108-113. – DOI 10.51871/2304-0343_2022_4_108. – EDN BWAUZP.

185. Scott, L. V. The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome: focus on the hypothalamic-pituitary-adrenal axis / L. V. Scott, T. G. Dinan. – Текст : непосредственный // *Funct Neurol.* – 1999. – Vol. 14(1). – P. 3–11.

186. Путилина, М. В. Опыт применения препарата Цитохром С у пациента с постковидной астенией / М. В. Путилина. – Текст: непосредственный // *Эффективная фармакотерапия.* – 2022. – №18(23). – С. 28–32.

187. Blood–brain barrier disruption and sustained systemic inflammation in individuals with long COVID-associated cognitive impairment / C. Greene, R. Connolly, D. Brennan [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nat Neurosci.* – 2024. – Vol. 27. – P. 421–432.

188. Oxidative stress and COVID-19-associated neuronal dysfunction: mechanisms and therapeutic implications / D. R. Bowen, S. Pathak, R. M. Nadar [et al.]. – Текст: непосредственный // *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* – 2023. – Vol. 55(8). – P. 1153–1167.

189. Higashi, Y. Roles of Oxidative Stress and Inflammation in Vascular Endothelial Dysfunction-Related Disease / Y. Higashi. – Текст: непосредственный // *Antioxidants.* – 2022. – Vol. 11. – P. 1958.

190. Salminen, L. E. Oxidative stress and genetic markers of suboptimal antioxidant defense in the aging brain: a theoretical review / L. E. Salminen, R. H. Paul. – Текст: непосредственный // *Rev Neurosci.* – 2014. – Vol. 25(6). –P. 805–819.

191. Association Between Glutathione Peroxidase-1 (GPx-1) Polymorphisms and Schizophrenia in the Chinese Han Population / X. Shao, C. Yan, D. Sun [et al.]. – Текст: непосредственный // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2020. – Vol. 16.– P. 2297–2305.

192. Brigelius-Flohé, R. Glutathione peroxidases / R. Brigelius-Flohé, M. Maiorino. – Текст: непосредственный // *Biochimica et Biophysica Acta.* – 2013. – Vol. 1830(5). – P. 3289– 3303.

193. Akanchise, T. Potential of Nano-Antioxidants and Nanomedicine for Recovery from Neurological Disorders Linked to Long COVID Syndrome / T. Akanchise, A. Angelova. – Текст: непосредственный // *Antioxidants*. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 393.

194. Elucidating the Regulatory Role of Melatonin in Brown, White, and Beige Adipocytes / Z. Xu, W. You, J. Liu [et al.]. – Текст: непосредственный // *Adv Nutr*. – 2019. – Vol. 46(5). – P. 847–852.

195. Melatonin: A pleiotropic molecule that modulates DNA damage response and repair pathways / M. Majidinia, A. Sadeghpour, S. Mehrzadi [et al.]. – Текст: электронный // *J Pineal Res*. – 2017. – Vol. 63(1). – doi: <https://doi.org/10.1111/jpi.12416>

196. Melatonin treatment for tardive dyskinesia: a double-blind, placebo-controlled, crossover study / E. Shamir, Y. Barak, I. Shalman [et al.]. – Текст: непосредственный // *Arch Gen Psychiatry*. – 2001. – Vol. 58(11). – P. 1049–1052.

197. Is melatonin treatment effective for tardive dyskinesia? / E. Shamir, Y. Barak, I. Plopsky [et al.]. – Текст: непосредственный // *The Journal of Clinical Psychiatry*. – 2000. – Vol. 61. – P. 556–558.

198. Folkard, S. Do permanent night workers show circadian adjustment? A review based on the endogenous melatonin rhythm / S. Folkard. – Текст : непосредственный // *Chronobiol Int*. – 2008. – Vol. 25. – P. 215–224.

199. Балязина, Е. В. Опыт успешного применения мелатонина, L-аргинина и L-карнитина при постковидных болевых синдромах у лиц с кистозной трансформацией шишковидной железы / Е. В. Балязина, А. Ю. Степанова, В. А. Балязин. – Текст: непосредственный // *Южно-Российский журнал терапевтической практики*. – 2021. – №2(4). – С. 101–104.

200. Anderson, G. Melatonin: roles in influenza, Covid-19, and other viral infections / G. Anderson, R. J. Reiter. – Текст: непосредственный // *Rev Med Virol*. – 2020. – Vol. 30(3). – P. e2109.

201. Melatonin decreases muscular oxidative stress and inflammation induced by strenuous exercise and stimulates growth factor synthesis / LdS Borges, A.

Dermargos, EPdSJunior [et al.] . – Текст: непосредственный // J Pineal Res.– 2015. – Vol. 58. – P. 166–172.

202. Kurhaluk, N. Melatonin and alcohol-related disorders / N. Kurhaluk, H. Tkachenko. – Текст: непосредственный // Chronobiol Int. – 2020. – Vol. 37. –P. 781–803.

203. Salivary melatonin in relation to depressive symptom severity in young adults / I. Sundberg, M. Ramklint, M. Stridsberg [et al.]. – Текст: электронный // PloS One. – 2016. – Vol. 11(4):e0152814. – doi: 10.1371/journal.pone.0152814.

204. Melatonin attenuates neutrophil inflammation and mucus secretion in cigarette smoke-induced chronic obstructive pulmonary diseases via the suppression of Erk-Sp1 signaling / I. S. Shin, N. R. Shin, J. W. Park [et al.]. – Текст: непосредственный // J Pineal Res. – 2015. – Vol. 58. – P. 50–60.

205. Hacısevki, A. An overview of melatonin as an antioxidant molecule: a biochemical approach / A. Hacısevki, B. Baba – Текст: непосредственный // С. М. Dragoi, A. Crenguta Nicolae. Melatonin. Molecular biology, clinical and pharmaceutical approaches. – London: IntechOpen, 2018. – P. 59–85.

206. Оценка эффективности медикаментозного лечения пациентов с артериальной гипертензией и инсомнией / И. Н. Васильева, А. И. Чесникова, О. С. Клименкова, А. М. Бикметова. – Текст: непосредственный // Южно-Российский журнал терапевтической практики. – 2021. – №2 (4). – С. 49–59.

207. Update onmelatonin receptors: IUPHAR Review 20 / R. Jockers, P. Delagrang, M. L. Dubocovich [et al.]. – Текст: непосредственный // Br J Pharmacol. – 2016. – Vol. 173(18). – P. 2702–2725.

208. Post- COVID-19 neuropsychiatric manifestations among COVID-19 survivors suffering from migraine: a case–control study / R. Magdy, A. Elmazny, S. H. Soliman [et al.]. – Текст: непосредственный // J Headache Pain. – 2022. – Vol. 23(1). – P. 1–10.

209. Cardinali, D. P. Possible Application of Melatoninin Long COVID / D. P. Cardinali, G. M. Brown, S. R. Pandi-Perumal. – Текст: непосредственный // Biomolecules. – 2022. – Vol. 12(11). – P. 1646.

210. Distinguishing features of long COVID identified through immune profiling / J. Klein, J. Wood, J. Jaycox [et al.]. – Текст: электронный // medRxiv [Preprint]. – 2022. – doi: 10.1101/2022.08.09.22278592.

211. Post-COVID-19 syndrome: the persistent symptoms at the post-viral stage of the disease: a systematic review of the current data / F. Salamanna, F. Veronesi, L. Martini [et al.]. – Текст: непосредственный // Frontiers in medicine. – 2021. – Vol. 8. – P. 392.

212. Low levels of circulating inflammatory cytokines—do they affect human brain functions? / T. Pollmacher, M. Haack, A. Schuld [et al.]. – Текст: непосредственный // Brain Behav Immun. – 2002. – Vol. 16. – P. 525–32.

213. Dantzer, R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? / R. Dantzer. – Текст: непосредственный // Brain Behav Immun. – 2001. – Vol. 15. – P. 7–24.

214. Illness, cytokines, and depression [internet] / R. Yirmiya, Y. Pollak, M. Morag [et al.]. – Текст: непосредственный // Ann N Y Acad Sci. – 2000. – Vol. 917. – P. 478–87.

215. Peripheral inflammatory cytokines and immune balance in generalised anxiety disorder: case-controlled study / R. Hou, M. Garner, C. Holmes [et al.]. – Текст: непосредственный // Brain Behav Immun. – 2017. – Vol. 62. – P. 212–8.

216. Visvabharathy, L. Case report: Treatment of long COVID with a SARS-CoV-2 antiviral and IL-6 blockade in a patient with rheumatoid arthritis and SARS-CoV-2 antigen persistence / L. Visvabharathy, Z. S. Orban, I. J. Koralnik. – Текст: электронный. // Front Med (Lausanne). Sep 23;9:1003103. – doi: 10.3389/fmed.2022.1003103.

217. Узбеков, М. Г. Потенциальные биомаркеры психических заболеваний в аспекте системного подхода / М. Г. Узбеков, И. Я. Гурович, С. А. Иванова – Текст: непосредственный // Социальная и клиническая психиатрия. – 2016. – Т. 26, №1. – С. 1–11.

218. Орлова, В. Д. Особенности формирования дисбаланса цитокинового гомеостаза у больных хронической легочной и хронической сердечной

недостаточностью с длительным стажем табакокурения более десяти лет / В. Д. Орлова, А. А. Хренов. – Текст: непосредственный // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, №1(57). – С. 181–3.

219. Dantzer, R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa / R. Dantzer. – Текст: непосредственный // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98. – P. 477–504.

220. Neural and humoral pathways of communication from the immune system to the brain: parallel or convergent? / R. Dantzer, J. P. Konsman, R. M. Bluthé, K. W. Kelley. – Текст: непосредственный // *Auton Neurosci.* – 2000. – Vol. 85. – P. 60–5.

221. Neuropsychiatric disorders and COVID-19: what we know so far / F. Majolo, G. L. Silva, L. Vieira [et al.]. – Текст: непосредственный // *Pharmaceuticals.* – 2021. – Vol. 14(9). – P. 933.

222. Ganong, W. F. Circumventricular organs: definition and role in the regulation of endocrine and autonomic function / W. F. Ganong. – Текст: непосредственный // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* – 2000. – Vol. 27. – P. 422–7.

223. Evrensel, A. Neuroinflammation, gut-brain axis and depression / A. Evrensel, B. Ö. Ünsalver, M. E. Ceylan. – Текст: непосредственный // *Psychiatry Investig.* – 2020. – Vol. 17, №1. – P. 2.

224. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies / Yujun Tang, Jiajia Liu, Dingyi Zhang [et al.]. – Текст: непосредственный // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1708.

225. How COVID-19 induces cytokine storm with high mortality / Sh. Hojyo, M. Uchida, K. Tanaka [et al.]. – Текст: непосредственный // *Inflamm Regen.* – 2020. – Vol. 40. – P.37.

226. Tang, S. W. Inflammatory neuropsychiatric disorders and COVID-19 neuroinflammation / S. M. Tang, D. Helmeste, B. Leonard. – Текст: непосредственный // *Acta Neuropsychiatr.* – 2021. – Vol. 33(4). – P. 165–177.

227. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells / R. A. Black, C. T. Rauch, C. J. Kozlosky [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nature.* – 1997. – Vol. 385(6618). – P. 729–733.

228. What does tumour necrosis factor excess do to the immune system long term? / J. Clark, P. Vagenas, M. Panesar, A. P. Cope // *Ann Rheum Dis.* – 2005. Vol. 64(Suppl 4). – P. 70–6.

229. Antibodies to cachectin/tumor necrosis factor reduce interleukin 1 beta and interleukin 6 appearance during lethal bacteremia / Y. Fong, K. J. Tracey, L. L. Moldawer [et al.]. – Текст : непосредственный // *J Exp Med.* – 1989. – Vol. 170(5). – P. 1627–33.

230. Post COVID-19 neuropsychiatric complications and therapeutic role for TNF- α inhibitors: a case series study / G. Shafiee, T. Arastou, R. Heshmat [et al.]. – Текст: непосредственный // *J Diabetes Metab Disord.* – 2022. – Vol. 21(2). – P. 2013–2016.

231. Rhie, S. J. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders / S. J. Rhie, E.-Y. Jung, I. Shim – Текст: непосредственный // *J. Exerc. Rehabil.* – 2020. – Vol.16, №1. – P. 2–9.

232. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes* / J. Rothe, W. Lesslauer, H. Lötscher [et al.]. – Текст: непосредственный // *Nature.* – 1993. – Vol. 364. – P.798–802.

233. Production of tumor necrosis factor and other cytokines by astrocytes stimulated with lipopolysaccharide or a neurotropic virus / A. P. Lieberman, P. M. Pitha, H. S. Shin, M. L. Shin. – Текст: непосредственный // *Proc Natl Acad Sci USA.* – 1989. – Vol. 86. – P. 6348–6352.

234. Production of tumor necrosis factor-alpha by microglia and astrocytes in culture / M. Sawada, N. Kondo, A. Suzumura, T. Marunouchi. – Текст: непосредственный // *Brain Res.* – 1989. – Vol. 491. – P. 394–397.

235. Ependymal cells of the choroid plexus express tumour necrosis factor-alpha / M. J. Tarlow, R. Jenkins, S. D. Comis [et al.]. – Текст: непосредственный // *Neuropathol Appl Neurobiol.* – 1993. – Vol. 19. – P. 324–328.

236. Probert, L. TNF and its receptors in the CNS: The essential, the desirable and the deleterious effects / L. Probert. – Текст: непосредственный // Neuroscience. – 2015. – Vol. 302(27). – P. 2–22.
237. Mehta, A. K. TNF activity and T cells / A. K. Mehta, D. T. Gracias, M. Croft. – Текст : непосредственный // Cytokine. – 2018. – Vol. 101. – P. 14–18.
238. Crosstalk between apoptosis, necrosis and autophagy / V. Nikolettou, M. Markaki, K. Palikaras, N. Tavernarakis. – Текст: непосредственный // Biochim Biophys Acta. – 2013. – Vol. 1833(12). – P. 3448–3459.
239. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection / M. J. Peluso, S. Lu, A. F. Tang [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Infect. Dis. – 2021. – Vol. 224. – P. 1839–1848.
240. Zadeh, F. H. Long COVID: Complications, Underlying Mechanisms, and Treatment Strategies / F. H. Zadeh, D. R. Wilson, D. K. Agrawal. – Текст: непосредственный // Arch Microbiol Immunol. – 2023. – Vol. 7(2). – P. 36–61.
241. The IL-1 β , IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of Covid-19 / C. Schultheiss, E. Willscher, L. Paschold [et al.]. – Текст: непосредственный // Cell Rep Med. – 2022. – Vol. 3. – P. 100663
242. Plasma TNF- α and phosphorylated α -syn are associated with fatigue in patients with Parkinson's disease / L. Wang, H. Yi, X. Liang [et al.]. – Текст: электронный // J Neuroimmunol. – 2023. – Vol. 385:578222. – doi: 10.1016/j.jneuroim.2023.578222.
243. Cytokine genetic variations and fatigue among patients with breast cancer / J. E. Bower, P. A. Ganz, M. R. Irwin [et al.]. – Текст: непосредственный // J Clin Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 1656–1661.
244. Tumor Necrosis Factor- α Variations in Patients With Major Depressive Disorder Before and After Antidepressant Treatment / L. Yao, L. Pan, M. Qian [et al.]. – Текст: электронный // Front Psychiatry. – 2020. – Vol. 11:518837. – doi: 10.3389/fpsy.2020.518837.

245. Effects of centrally administered etanercept on behavior, microglia, and astrocytes in mice following a peripheral immune challenge / M. L. Camara, F. Corrigan, E. J. Jaehne [et al.]. – Текст: непосредственный // Neuropsychopharmacology. – 2015. – Vol. 40(2). – P. 502–12.

246. The contribution of TNF-alpha in the amygdala to anxiety in mice with persistent inflammatory pain / J. Chen, Y. Song, J. Yang [et al.]. – Текст: непосредственный // Neurosci Lett. – 2013. – Vol. 541. – P. 275–80.

247. Brain tumor necrosis factor-alpha mediates anxiety-like behavior in a mouse model of severe obesity / C. Fourrier, C. Bosch-Bouju, R. Boursereau [et al.]. – Текст: непосредственный // Brain Behav Immun. – 2019. – Vol. 77. – P. 25–36.

248. TNF-alpha-mediated anxiety in a mouse model of multiple sclerosis / N. Haji, G. Mandolesi, A. Gentile [et al.]. – Текст: непосредственный // Exp Neurol. – 2012. – Vol. 237. – P. 296–303.

249. Improvements in patient-reported outcomes, symptoms of depression and anxiety, and their association with clinical remission among patients with moderate-to-severe active early rheumatoid arthritis / J. Kekow, R. Moots, R. Khandker [et al.]. – Текст: непосредственный // Rheumatology. – 2011. – Vol. 50. – P. 401–409.

250. Rempe, R. G. Matrix metalloproteinases in the brain and blood-brain barrier: Versatile breakers and makers / R. G. Rempe, A. M. Hartz, B. Bauer. – Текст : непосредственный // J Cereb Blood Flow Metab. – 2016. – Vol. 36(9). – P. 1481–1507.

251. Apoptotic Activity of MeCP2 Is Enhanced by C-Terminal Truncating Mutations / A.A. Williams, V.J. Mehler, C. Mueller [et al.]. – Текст: электронный // PLoS One. – 2016. – 11(7): e0159632. doi: 10.1371/journal.pone.0159632.

252. Nakamura, Y. Regulating factors for microglial activation / Y. Nakamura. – Текст: непосредственный // Biol Pharm Bull. – 2002. – Vol. 25. – P. 945–953.

253. Определение распространенности постковидного синдрома и оценка эффективности препарата Кортексин в терапии неврологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом. Результаты многоцентровой наблюдательной программы КОРТЕКС / М. В. Путилина, З. Ю. Мутовина, О. В.

Курушина [и др.]. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2022. – Т. 122, №1. – С. 84–90.

254. Pribiag, H. TNF-alpha downregulates inhibitory neurotransmission through protein phosphatase 1-dependent trafficking of GABA(A) receptors / H. Pribiag, D. Stellwagen . – Текст: непосредственный // J Neurosci. – 2013. – Vol. 33. – P. 15879–15893.

255. An adaptive role of TNF in the regulation of striatal synapses / G. M. Lewitus, H. Pribiag, R. Duseja [et al.]. – Текст: непосредственный // J Neurosci. – 2014. – Vol. 34. – P. 6146–6155.

256. Genetic deletion of TNF receptor suppresses excitatory synaptic transmission via reducing AMPA receptor synaptic localization in cortical neurons / P. He, Q. Liu, J. Wu, Y. Shen. – Текст : непосредственный // FASEB J. – 2012. – Vol. 26. – P. 334–345.

257. Santello, M. TNFalpha controls glutamatergic gliotransmission in the hippocampal dentate gyrus / M. Santello, P. Bezzi, A. Volterra. – Текст: непосредственный // Neuron. – 2011. – Vol. 69. – P. 988–1001.

258. Cloning of a new cytokine that induces IFN-gamma production by T cells / H. Okamura, H. Tsuisi, T. Komatsu [et al.]. – Текст: непосредственный // Nature. – 1995. – Vol. 378. – P. 88–91.

259. Savage, J. C. Morphology of Microglia Across Contexts of Health and Disease BT / J. C. Savage, M. Carrier, M.-È. Tremblay // Microglia: Methods and Protocols / O. Garaschuk, A. Verkhratsky. – New York, NY: Springer New York, 2019. – P. 13–26.

260. Vagotomy Blocks the Induction of Interleukin-1 β (IL-1 β) mRNA in the Brain of Rats in Response to Systemic IL-1 β / M. K. Hansen, P. Taishi, Z. Chen, J. M. Krueger. – Текст: непосредственный // J. Neuroscience. – 1998. – Vol. 18, №6. – P. 2247–2253.

261. Vaccination prevents IL-1 β -mediated cognitive deficits after COVID-19 / A. Vanderheiden, J. Hill, X. Jiang [et al.]. – Текст: электронный // Res Sq [Preprint]. – 2023. – Sep 15:rs.3.rs-3353171. – doi: 10.21203/rs.3.rs-3353171/v1.

262. Higher Limbic and Basal Ganglia volumes in surviving COVID-negative patients and the relations to fatigue / R. Hafiz, T. K. Gandhi, S. Mishra [et al.]. – Текст: электронный // medRxiv [Preprint]. – 2022. – Vol. 1:2021.11.23.21266761. – doi: 10.1101/2021.11.23.21266761.

263. Increased Salivary IL-1 Beta Level Is Associated with Poor Sleep Quality in University Students / M. L. Ballestar-Tarín, V. Ibáñez-del Valle, M. A. Mafla-España [et al.]. – Текст: непосредственный // Diseases. – 2023. – Vol. 11(4). – P. 136.

264. Liao, Z. Involvement of IL-1 β -mediated necroptosis in neurodevelopment impairment after neonatal Sepsis in rats / Z. Liao, Q. Zhu, H. Huang. – Текст: электронный // Int. J. Mol. Sci. – 2023. – Vol. 24.14693. – doi: 10.3390/ijms241914693.

265. Severe inflammation in new-borns induces long-term cognitive impairment by activation of IL-1 β /KCC2 signaling during early development / D. Zhang, Y. Yang, Y. Yang [et al.]. – Текст: непосредственный // BMC Med. – 2022. – Vol. 20. – P. 235.

266. Increased serum IL-1beta level in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment / O. V. Forlenza, B. S. Diniz, L. L. Talib [et al.]. – Текст : непосредственный // Dement Geriatr Cogn Disord. – 2009. – Vol. 28(6). – P. 507–12.

267. Changes in plasma IL-1 β , TNF- α and IL-4 levels are involved in chemotherapy-related cognitive impairment in early-stage breast cancer patients / J. Zhao, H. Zuo, K. Ding [et al.]. – Текст: непосредственный // Am J Transl Res. – 2020. – Vol. 12(6). – P. 3046–3056.

268. Interleukin-1 beta impairs brain derived neurotrophic factor-induced signal transduction / L. Tong, R. Balazs, R. Soiampornkul [et al.]. – Текст : непосредственный // Neurobiol Aging. – 2008. – Vol. 29(9). – P. 1380–93.

269. Прогностическая значимость и терапевтический потенциал мозгового нейротрофического фактора BDNF при повреждении головного мозга (обзор) / И. В. Острова, Н. В. Голубева, А. Н. Кузовлев [и др.]. – Текст: непосредственный // Общая реаниматология. – 2019. – Т. 15, №1. – С. 70–86.

270. Levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) among patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / A. Shafiee, N. Seighali, M.

Teymouri Athar [et al.] . – Текст : электронный // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. – 2023. – Vol. 30. – doi: 10.1007/s00406-023-01681-z.

271. Keifer, J. Regulation of <scp>AMPA</scp> trafficking in synaptic plasticity by <scp>BDNF</scp> and the impact of neurodegenerative disease / J. Keifer. – Текст: непосредственный // J Neurosci Res. – 2022. – Vol.100. – P. 979–991.

272. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor levels in major depressed patients / F. Karege, G. Perrez, G. Bondolfi [et al.]. – Текст: непосредственный // Psychiatry Res. – 2002. – Vol. 109. – P. 143–148.

273. High Levels of IL-1 β , TNF- α and MIP-1 α One Month after the Onset of the Acute SARS-CoV-2 Infection, Predictors of Post COVID-19 in Hospitalized Patients / J. Alonso-Domínguez, M. Gallego-Rodríguez, I. Martínez-Barros [et al.] // Microorganisms. – 2023. – Vol. 11(10). – P. 2396.

274. Генно-инженерные биологические препараты в лечении ревматоидного артрита / под ред. Е. Л. Насонова. – Москва : ИМА-пресс, 2013. – 549 с. ISBN 978-5-904356-20-0. – Текст: непосредственный.

275. Hunter, C. A. IL-6 as a keystone cytokine in health and disease / C. A. Hunter, S. A. Jones. – Текст: непосредственный // Nat Immunol. – 2015. – Vol. 15. – P. 448–57.

276. The biology behind interleukin-6 targeted interventions / X. Liu, G. W. Jones, E. H. Choy, S. A. Jones. – Текст: непосредственный // Curr Opin Rheumatol. – 2016. – Vol. 28. – P. 152–60.

277. Calabrese, L. H. IL-6 biology: implications for clinical targeting in rheumatic disease / L. H. Calabrese, S. Rose-John. – Текст: непосредственный // Nat Rev Rheumatol. – 2014. – Vol. 10. – P. 720–7.

278. Choy, E. H. S. Neuroendocrine and neurophysiological effects of interleukin 6 in rheumatoid arthritis / E. H. S. Choy, L. H. Calabrese. – Текст: непосредственный // Rheumatology. – 2018. – Vol. 57. – P. 1885–95.

279. Насонов, Е. Л. Ингибция интерлейкина 6 при иммуновоспалительных ревматических заболеваниях: достижения, перспективы и

надежды / Е. Л. Насонов, А. М. Лиля. – Текст: непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2017. – Т. 55, №6. – С. 590–599.

280. Interleukin-6 family of cytokines and gp 130 / T. Kishimoto, S. Akira, M. Narazaki, T. Taga. – Текст: непосредственный // Blood. – 1995. – Vol. 86. – P. 1243–54.

281. Fatigue and interleukin-6 - a multi-faceted relationship / J. Alonso-Domínguez, M. Gallego-Rodríguez, I. Martínez-Barros [et al.]. – Текст: электронный // Reumatologia. – 2015. – Vol. 53(4). 207212. – doi: 10.5114/reum.2015.53998.

282. The problem of fatigue in patients suffering from neoplastic disease / A. Kolak, M. Kamińska, E. Wysokińska [et al.]. – Текст: непосредственный // Contemp Oncol (Pozn). – 2017. – Vol. 21(2). – P. 131–135.

283. Long-COVID fatigue is not predicted by pre-pandemic plasma IL-6 levels in mild COVID-19 / M. B. Freidin, N. Cheetham, E. L. Duncan [et al.]. – Текст: непосредственный // Inflamm Res. – 2023. – Vol. 72(5). – P. 947–953.

284. Longitudinal clinical and radiographic evaluation reveals interleukin-6 as an indicator of persistent pulmonary injury in COVID-19 / B. Liao, Z. Liu, L. Tang [et al.]. – Текст: непосредственный // Int J Med Sci. – 2021. – Vol. 18(1). – P. 29.

285. Visvabharathy, L. Case report: Treatment of long COVID with a SARS-CoV-2 antiviral and IL-6 blockade in a patient with rheumatoid arthritis and SARS-CoV-2 antigen persistence / L. Visvabharathy, Z. S. Orban, I. J. Koralnik. – Текст: электронный // Front Med (Lausanne). – 2022. – Vol. 9:1003103. – doi: 10.3389/fmed.2022.1003103.

286. Salivary cortisol is associated with diagnosis and severity of late-life generalized anxiety disorder / R. C. Mantella, M. A. Butters, J. A. Amico [et al.]. – Текст: непосредственный // Psychoneuroendocrinology. – 2008. – Vol. 33(6). – P. 773–781.

287. Salivary Biomarkers of Stress, Anxiety and Depression / S. Chojnowska, I. Ptaszyńska-Sarosiek, A. Kępka [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10. – P. 517.

288. Depression and anxiety predict sex-specific cortisol responses to interpersonal stress / S. I. Powers, H. K. Laurent, M. Gunlicks-Stoessel [et al.]. – Текст: непосредственный // *Psychoneuroendocrinology*. – 2016. – Vol. 69. – P. 172–179.

289. Cherian, K. J. HPA axis in psychotic major depression and schizophrenia spectrum disorders: Cortisol, clinical symptomatology, and cognition / K. Cherian, A. F. Schatzberg, J. Keller. – Текст: непосредственный // *Schizophr. Res.* – 2019. – Vol. 213. – P. 72–79.

290. Spiegel, K. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function / K. Spiegel, R. Leproult, E. Van Cauter. – Текст: непосредственный // *Lancet*. – 1999. – Vol. 354(9188). – P. 1435–1439.

291. The Stress-Induced Cytokine Interleukin-6 Decreases the Inhibition/Excitation Ratio in the Rat Temporal Cortex via Trans-Signaling / F. Garcia-Oscos, H. Salgado, S. Hall [et al.]. – Текст: непосредственный // *Biol. Psychiatry*. – 2012. – Vol. 71. – P. 574–582.

292. Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study / D. J. Wallace, M. Linker-Israeli, D. Hallegua [et al.]. – Текст: непосредственный // *Rheumatology*. – 2001. – Vol. 40. – P. 743–749.

293. Fatigue Is Associated With Serum Interleukin-6 Levels and Symptoms of Depression in Patients on Chronic Hemodialysis / M. Bossola, E. Di Stasio, S. Giungi [et al.]. – Текст: непосредственный // *J. Pain Symptom Manage.* – 2015. – Vol. 49. – P. 578–585.

294. Mental Stress, Anxiety and Depressive Symptoms and Interleukin-6 Level among Healthcare Workers during the COVID-19 Pandemic / S. A. A. M. Amer, A. M. Fouad, M. El-Samahy [et al.]. – Текст: электронный // *J Prim Care Community Health*. – 2021. – Vol. 12 :21501327211027432. – doi: 10.1177/21501327211027432.

295. Persistent fatigue induced by interferon-alpha: a novel, inflammation-based, proxy model of chronic fatigue syndrome / A. Russell, N. Hepgul, N. Nikkheslat [et al.]. – Текст: непосредственный // *Psychoneuroendocrinology*. – 2019. – Vol. 100. – P. 276–285.

296. Poor sleep quality is associated with greater circulating pro-inflammatory cytokines and severity and frequency of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) symptoms in women / S. F. Milrad, D. L. Hall, D. R. Jutagir [et al.]. – Текст: непосредственный // J Neuroimmunol. – 2017. – Vol. 303. – P. 43–50.

297. Cytokine polymorphisms are associated with fatigue in adults living with HIV/AIDS / K. A. Lee, C. L. Gay, A. Lerdal [et al.]. – Текст: непосредственный // Brain Behav Immun. – 2014. – Vol. 40. – P. 95–103.

298. Neuroinflammation drives anxiety and depression in relapsing-remitting multiple sclerosis / S. Rossi, V. Studer, C. Motta [et al.]. – Текст: непосредственный // Neurology. – 2017. – Vol. 89. – P. 1338–1347.

299. Хорева, М. А. Постковидный синдром — новая реальность / М. А. Хорева. – Текст: непосредственный // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, №10. – С. 131–137.

300. Call for action: Health services in the European region must adopt integrated care models to manage Post-Covid-19 Condition / H. H. P. Kluge, N. A. Muscat, S. Mishra [et al.]. – Текст: непосредственный // Lancet Reg Health Eur. – 2022. – Vol. 18. – P. 100435.

301. Разумов, А. Н. Медицинская реабилитация пациентов, перенесших COVID-19 в санаторно-курортных организациях : методические рекомендации / А. Н. Разумов, Г. Н. Пономаренко, В. А. Бадтиева. – Санкт-Петербург, 2021. – 30 с. – Текст : непосредственный.

302. Цыганова, Т. Н. Патогенетическое обоснование применения гипогипероксической тренировки в лечении и профилактике осложнений коронавирусной инфекции COVID-19 / Т. Н. Цыганова, В. К. Фролков, Н. Б. Корчажкина. – Текст: непосредственный // Физиотерапевт. – 2021. – №1. – С. 14–25.

303. COVID-19 CM Research Working Group. Effects of Chinese medicine for COVID-19 rehabilitation: a multi- center observational study / L. L. Zhong, Y. P. Wong,

C. Y. Leung [et al.]. – Текст: непосредственный // Chin Med. – 2022. – Vol. 17(1). – P. 99–105.

304. Acupuncture in Multidisciplinary Treatment for Post-COVID-19 Syndrome / R. J. Trager, E. C. Brewka, C. M. Kaiser [et al.]. – Текст: непосредственный // Med Acupunct. – 2022. – Vol. 34(3). – P. 177–183.

305. Aromatherapy blend of thyme, orange, clove bud, and frankincense boosts energy levels in post-COVID-19 female patients: A randomized, double-blinded, placebo controlled clinical trial / J. Hawkins, C. Hires, L. Keenan, E. Dunne. – Текст: электронный // Complement Ther Med. – 2022. – Vol. 67:102823.

306. Rowen, R. J. A plausible «penny» costing effective treatment for corona virus – ozone therapy / R. J. Rowen, H. Robins. – Текст: непосредственный // J Infect Dis Epidemiol. – 2020. – Vol. 6. – P. 113.

307. Разумовский, С. Д. Озон и его реакции с органическими соединениями / С. Д. Разумовский, Г. Е. Зайков. – Москва : Наука, 1974. – 312 с. – Текст: непосредственный.

308. Бояринов, Г. А. Растворимость и распад озона в физиологическом растворе / Г. А. Бояринов. – Текст: непосредственный // Нижегородский медицинский журнал. – 2000. – №2. – С. 40–45.

309. Масленников, О. В. Практическая озонотерапия : учебное пособие / О. В. Масленников, К. Н. Конторщикова. – Н. Новгород : Изд-во «Вектор – ТиС», 2003. – 52 с. . – Текст: непосредственный.

310. Viebahn-Haensler, R. Ozone in medicine: The low dose ozone concept. Guidelines and treatment strategies / R. Viebahn-Haensler, O. S. León Fernández, Z. Fahmy // Ozone Sci. Eng. – 2012. – Vol. 34. – P. 408–424.

311. Ozone: a natural bioactive molecule with antioxidant property as potential new strategy in aging and in neurodegenerative disorders / C. Scassellati, A. C. Galofofo, C. Bonvicini [et al.]. – Текст : электронный // Ageing Res Rev. – 2020. – Vol. 63:101138. – doi: 10.1016/j.arr.2020.101138.

312. Технологии озонотерапии в профилактике и лечении акушерской патологии / Е. Г. Сяндюкова, Б. И. Медведев, С. Л. Сашенков [и др.] . – Текст:

непосредственный // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2020. – Т. 20, №5. – С. 33–37.

313. Up-regulation of heme oxygenase-1 expression through CaMKII-ERK1/2-Nrf2 signaling mediates the anti-inflammatory effect of bisdemethoxycurcumin in LPS-stimulated macrophages / A. N. Kim, W-K. Jeon, J. J. Lee, B-C. Kim. – Текст: непосредственный // Free Radic Biol Med. – 2010. – Vol. 49(3). – P. 323–331.

314. Nrf2 signaling pathway: pivotal roles in inflammation / S. M. U. Ahmed SMU, L. Luo, A. Namani [et al.]. – Текст: непосредственный // BBA-Mol Basis Dis. – 2017. – Vol. 1863(2). – P. 585–597.

315. Modulation of age-related changes in oxidative stress markers and energy status in the rat heart and hippocampus: a significant role for ozone therapy / M. M. El-Sawalhi, H. A. Darwish, M. N. Mausouf, A. A. Shaheen. – Текст: непосредственный // Cell Biochem. Funct. – 2013. – Vol. 31. – P. 518–525.

316. Khodagholi, F. Stability of Nrf2 by tBHQ prevents LPS-induced apoptosis in differentiated PC12 cells / F. Khodagholi, S. K. Tusi. – Текст: непосредственный // Mol Cell Biochem. – 2011. – Vol. 354. – P. 97–112.

317. Inhibition of 7,12-dimethylbenzo(a) -anthracene-induced skin tumorigenesis in C57BL/6 mice by sulforaphane is mediated by nuclear factor E2-related factor 2 / C. Xu, M. T. Huang, G. Shen [et al.] . – Текст: непосредственный // Cancer Res. – 2006. – Vol. 66. – P. 8293–8296.

318. The role of ozone treatment as integrative medicine. An evidence and gap map / M. E. G. Serra, J. Baeza-Noci, C. V. Mendes Abdala [et al.]. – Текст : электронный // Front Public Health. – 2023. – Vol. 10:1112296. – doi: 10.3389/fpubh.2022.1112296.

319. Medical ozone increases methotrexate clinical response and improves cellular redox balance in patients with rheumatoid arthritis / O. S. León Fernández, R. Viebahn-Haensler, G. L. Cabreja [et al.]. – Текст: непосредственный // Eur J Pharmacol. – 2016. – Vol. 789. – P. 313–318.

320. Patients with Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) Greatly Improved Fatigue Symptoms When Treated with Oxygen-Ozone Autohemotherapy / U. Tirelli, M. Franzini, L. Valdenassi [et al.]. – Текст : непосредственный // J Clin Med. – 2021. – Vol. 11(1). – P. 29.

321. The potential role of ozone in ameliorating the age-related biochemical changes in male rat cerebral cortex / N. I. Shehata, H. M. Abd-Elgawad, M. N. Mawsouf, A. A. Shaheen. – Текст: непосредственный // Biogerontology. – 2012. – Vol. 13. – P. 565–581.

322. Mitochondrial dysfunction in long COVID: mechanisms, consequences, and potential therapeutic approaches / T. Molnar, A. Lehoczki, M. Fekete [et al.]. – Текст: электронный // Geroscience. – 2024. – Vol. 26. – doi: 10.1007/s11357-024-01165-5.

323. Mechanisms of Action of Ozone Therapy in Emerging Viral Diseases: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Advantages With Reference to SARS-CoV-2 / A. Cenci, I. Macchia, V. La Sorsa [et al.]. – Текст: непосредственный // Front Microbiol. – 2022. – Vol. 21(13). – P. 871645.

324. Several lines of antioxidant defense against oxidative stress: antioxidant enzymes, nanomaterials with multiple enzyme-mimicking activities, and low-molecular-weight antioxidants / K. Jomova, S. V. Alomar, S. H. Alwasel [et al.]. – Текст: непосредственный // Arch Toxicol. – 2024. – Vol. 98. – P. 1323–1367.

325. Potential therapeutic effect of oxygen-ozone in controlling of COVID-19 disease / B. Yousefi, S. Z. Banihashemian, Z. K. Feyzabadi [et al.]. – Текст: непосредственный // Med Gas Res. – 2022. – Vol. 12(2). – P. 33–40.

326. Umberto Tirelli. Therapy is Chronic Fatigue Syndrome: Results in 100 Patients / Umberto Tirelli, Cinzia Cirrito, Martina Pavanello. – Текст : непосредственный // Biomed J Sci & Tech Res. – 2019. – Vol. 21(3). – P. 15890–15892.

327. Effects of ozone therapy on anxiety and depression in patients with refractory symptoms of severe diseases: a pilot study / B. Clavo, A. Cánovas-Molina, J.

A. Díaz-Garrido [et al.]. – Текст : электронный // Front Psychol. – 2023. – Vol. 14:1176204. – doi: 10.3389/fpsyg.2023.1176204.

328. Oxygen-Ozone Therapy for Reducing Pro-Inflammatory Cytokines Serum Levels in Musculoskeletal and Temporomandibular Disorders: A Comprehensive Review / A. de Sire, N. Marotta, M. Ferrillo [et al.]. – Текст : непосредственный // Int J Mol Sci. – 2022. – Vol. 23(5). – P. 25–28.

329. Li, Y. Ozone Therapy for Breast Cancer: An Integrative Literature Review / Y. Li, R. Pu. – Текст : электронный // Integr Cancer Ther. – 2024. – Vol. 23:15347354241226667. – doi: 10.1177/15347354241226667.

330. Fatigue in post-acute sequelae of SARS-CoV2 (PASC) treated with oxygen-ozone autohemotherapy – preliminary results on 100 patients / U. Tirelli, M. Franzini, L. Valdenassi [et al.]. – Текст : непосредственный // Eur Rev Med Pharmacol Sci. – 2021. – Vol. 25(18). – P. 5871–5875.

331. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976. – 603 p. – Текст : непосредственный.

332. Busner, J. The clinical global impressions scale: applying a research tool in clinical practice / J. Busner, S. D. Targum. – Текст : непосредственный // Psychiatry (Edgmont). – 2007. – Vol. 4(7). – P. 28–37.

333. Sivan, M. Assessing long term rehabilitation needs in COVID-19 survivors using a telephone screening tool (C19-YRS tool) / M. Sivan, S. Halpin, J. Gee. – Текст : непосредственный // ACNR. – 2020. – Vol. 19(4). – P. 14–7.

334. Ware, Jr. J. E. The MOS 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36). I. Conceptual Framework and Item Selection / Jr. J. E. Ware, C. D. Sherbourne. – Текст: непосредственный // Medical Care. – 1992. – Vol. 30. – P. 473–483.

335. Перспективы и возможности терапии пациентов с астеническим синдромом после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 / М. М. Танащян, А. А. Раскуражев, П. И. Кузнецова [и др.]. – Текст: непосредственный // Терапевтический архив. – 2022. – Т. 94, №11. – С. 1285–1293.

336. Jolly, D. A brief review of radiation hormesis / D. Jolly, J. Meyer. – Текст: непосредственный // *Australas Phys Eng Sci Med.* – 2009. – Vol. 32. – P. 180–187.

337. The effect of corticosteroids, antibiotics, and anticoagulants on the development of post-COVID-19 syndrome in COVID-19 hospitalized patients 6 months after discharge: a retrospective follow up study / J. Davelaar, N. Jessurun, G. Schaap [et al.]. – Текст: непосредственный // *Clin Exp Med.* –2023. – Vol. 23(8). – P. 4881–4888.

338. Effectiveness of ozone therapy in addition to conventional treatment on mortality in patients with COVID-19 / Ş. Çolak, B. Genç, B. Yavuz [et al.]. – Текст: электронный // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 75(8):e14321. – doi: 10.1111/ijcp.14321.

339. BDNF mRNA expression in rat hippocampus following contextual learning is blocked by intrahippocampal IL- I beta administration / R. M. Barrientos, D. B. Sprunger, S. Campeau [et al.]. – Текст: непосредственный // *J. Neuroimmunol.* – 2004. – Vol. 155, N1–2. – P. 119–126.

340. Effects of physical activity and melatonin on brain-derived neurotrophic factor and cytokine expression in the cerebellum of high-fat diet-fed rats / A. Sugiyama, H. Kato, H. Takakura [et al.]. – Текст : непосредственный // *Neuropsychopharmacol Rep.* – 2020. – Vol. 40(3). – P. 291–296.

341. Low-Dose Ozone Therapy Improves Sleep Quality in Patients with Insomnia and Coronary Heart Disease by Elevating Serum BDNF and GABA / Y. Li, X. Feng, H. Ren [et al.]. – Текст: непосредственный // *Bull Exp Biol Med.* –2021. – Vol. 170(4). – P. 493–498.

342. Banks, S. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction / S. Banks, D. F. Dinges. – Текст: непосредственный // *J Clin Sleep Med.* – 2007. – Vol. 3. – P. 519–528.

343. Injective mesenchymal stem cell-based treatments for knee osteoarthritis: from mechanisms of action to current clinical evidences / S. Lopa, A. Colombini, M. Moretti, L. de Girolamo. – Текст: непосредственный // *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* – 2018. – Vol. 27(6). – P. 2003–20.

344. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study / J. Hidalgo-Tallon, S. Menendez-Cepero, J. S. Vilchez [et al.]. – Текст: непосредственный // J. Altern. Complement. Med. – 2013. – Vol. 19. – P. 238–242.

345. Effects of Multidisciplinary Rehabilitation Program in Patients with Long COVID-19: Post-COVID-19 Rehabilitation (PCR SIRIO 8) Study / M. Ostrowska, Rzepka-Cholasińska, L. Pietrzykowski [et al.]. – Текст: непосредственный // J Clin Med. – 2023. – Vol. 12(2). – P. 420.

346. The effect of comprehensive rehabilitation on post-COVID-19 syndrome / B. Kesikburun A. M. Ata, P. Borman [et al.]. – Текст: непосредственный // Egyptian Rheumatology and Rehabilitation. – 2023. – Vol. 50, №1. – P. 60.

347. Rehabilitation for post-COVID-19 condition through a supervised exercise intervention: A randomized controlled trial / A. Imeno-Almazán, F. Franco-López, A. Buendía-Romero [et al.]. – Текст: непосредственный // Scand J Med Sci Sports. – 2022. – Vol. 32(12). – P.1791–1801.

348. The Chinese Association for the Study of Pain (CASP): Consensus on the Assessment and Management of Chronic Nonspecific Low Back Pain / K. Ma, Z. G. Zhuang, L. Wang [et al.]. – Текст: непосредственный // Pain Res Manag. – 2019. – Vol. 2019. – P. 8957847.

349. Цитокиновый статус при посттравматическом синовите на фоне системного и внутрисуставного применения НПВС и озона / Г. В. Порядин, А. Н. Захватов, Т. В. Тарасова [и др.]. – Текст: непосредственный // Медицинская иммунология. – 2020. – Т. 22, №4. – С. 693–702.