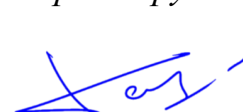


ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

На правах рукописи



Головкина Дарья Андреевна

**Депрессивные и тревожные расстройства у больных, перенесших новую
коронавирусную инфекцию (SARS-CoV-2). Клинические характеристики,
предикторы развития и подходы к терапии**

3.1.17. Психиатрия и наркология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН
Кинкулькина Марина Аркадьевна

Москва – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ	13
1.1 Этиопатогенез психических нарушений при COVID-19	15
1.2 Распространенность психических нарушений при COVID-19	17
1.3 Психические симптомы у перенесших COVID-19	19
1.3.1 Утомляемость	19
1.3.2 Депрессивные и тревожные симптомы	20
1.3.3 Нарушения сна	23
1.3.4 Когнитивные нарушения	24
1.3.5 Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)	26
1.3.6 Лечение психических расстройств, возникших после COVID-19	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Дизайн исследования	31
2.2 Статистический анализ	34
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	37
3.1 Социодемографические характеристики основной и контрольной группы ..	37
3.2 Клинические характеристики перенесенного COVID-19.....	38
3.3 Оценка предикторов развития депрессивных и тревожных расстройств у перенесших COVID-19.....	40
3.4 Характеристика клинической картины депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19.....	45
3.5 Клинические случаи.....	60
ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ.....	75
4.1 Психофармакотерапия депрессивных и тревожных расстройств у перенесших COVID-19	75
4.2 Эффективность психофармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств у перенесших COVID-19	82

4.3 Предикторы достижения ремиссии	84
4.4 Переносимость проводимой терапии	92
4.5 Характеристика пациентов, повторно обратившихся в течение 12 месяцев	93
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	96
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ	122
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	124

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

5 мая 2023 г. пандемия COVID-19 была объявлена завершённой, но отчеты ВОЗ сообщают о продолжающейся циркуляции коронавируса SARS-CoV-2 и включают COVID-19 в список сезонных респираторных вирусных заболеваний [155]. Учитывая сохраняющуюся актуальность коронавирусной инфекции, одной из важных клинических и научных задач является изучение последствий COVID-19, в том числе связанных с психическим здоровьем. С начала пандемии многие исследования показали рост распространенности депрессии и тревоги и увеличение связанного с ними бремени заболевания [50]. Были получены данные о влиянии инфекционного заболевания непосредственно на психическое здоровье [146, 101, 73]. У пациентов, госпитализированных в связи с COVID-19, развивались депрессии, тревожные расстройства, когнитивные нарушения, вплоть до деменции, нарушения сознания [27, 93, 99, 41].

С течением пандемии появились данные, что психические нарушения могут развиваться и после выздоровления от инфекционного заболевания. Было выявлено, что пациенты нередко продолжают жаловаться на утомляемость, когнитивные нарушения, тревогу и депрессию. Постковидные симптомы могут персистировать после окончания острого периода заболевания или развиваться через некоторое время после полного выздоровления. Кроме того, возможно периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени [25]. Катамнестические наблюдения показали, что постковидные симптомы могут сохраняться в течение длительного времени после выздоровления от COVID-19 [80, 33].

Исследования показали, что у переболевших COVID-19 тревога развивается в 39% случаев, депрессия - в 46% [123, 142, 69]. При этом у части пациентов частота встречаемости тревоги и депрессии с течением времени после COVID-19

могла увеличиваться [80, 34]. В российских исследованиях распространенность тревоги составляла 25-35%, депрессии - 12-13% [3, 5, 93].

Несмотря на множество исследований, в медицинской литературе крайне мало работ, описывающих клинические характеристики постковидных депрессивных и тревожных расстройств, не определены факторы риска их развития. Несмотря на значительную частоту и бремя постковидных нарушений, нет единого мнения по вопросу лечения депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19, не ясна эффективность различных терапевтических стратегий, не определены показания к применению фармакопрепаратов различных классов.

Таким образом, изучение клинических особенностей депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после COVID-19, определение предикторов их развития и разработка оптимальных терапевтических алгоритмов является актуальной научной задачей.

Степень разработанности темы исследования

На сегодняшний день представлено большое количество данных о последствиях COVID-19. Многие исследователи отмечают, что даже спустя 2 года после острой фазы COVID-19 у значительной части пациентов сохраняются симптомы депрессии, тревоги, астении, когнитивные нарушения. В других работах приводят результаты сравнения последствий COVID-19 с эпидемиями коронавируса прошлых лет и другими вирусными заболеваниями. Однако в медицинской литературе недостаточно описаны особенности клиники и динамики постковидных депрессивных и тревожных расстройств, не определены предикторы возникновения данных расстройств. Не представлено данных о возможных подходах к лечению, не проведена оценка эффективности и переносимости различных психофармакопрепаратов. Отсутствуют дифференцированные алгоритмы по лечению таких пациентов.

Цель и задачи исследования

Целью исследования являлось изучение особенностей клинической картины и динамики депрессивных и тревожных расстройств у лиц, переболевших COVID-19, определение предикторов возникновения данных расстройств, разработка рекомендаций по диагностике и дифференцированной терапии выявленных расстройств.

Задачи исследования:

- Изучить психопатологическую структуру депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19);
- Выявить предикторы, влияющие на возникновение депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), определить сроки развития данных расстройств;
- Проанализировать терапию депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19), оценить ее эффективность и переносимость;
- Разработать рекомендации по диагностике и дифференцированной терапии депрессивных и тревожных расстройств у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19).

Научная новизна

Впервые подробно изучен широкий спектр тревожных и депрессивных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19. Впервые описана психопатологическая структура этих расстройств, установлены сроки развития и динамические характеристики. Впервые проведено изучение предикторов возникновения постковидных депрессивных и тревожных расстройств путем сравнительного анализа групп пациентов переболевших COVID-19 с

развившимися после перенесенного инфекционного заболевания тревожными и депрессивными расстройствами и без психической патологии. Впервые проведен анализ различных схем терапии депрессивных и тревожных расстройств у лиц, перенесших COVID-19, оценена эффективность и переносимость психофармакотерапии, установлены прогностические факторы достижения ремиссии.

Теоретическая и практическая значимость работы

Результаты исследования доказывают целесообразность наблюдения за психическим состоянием пациентов, перенесших COVID-19, не только в острый период вирусной инфекции, но и после выздоровления, т.к. риск возникновения тревожных и депрессивных расстройств сохраняется на протяжении многих месяцев вплоть до года. Выявленные клинические и динамические характеристики позволят улучшить диагностику, повысить выявляемость депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19. Установленные предикторы развития депрессивных и тревожных расстройств будут способствовать повышению эффективности профилактических и реабилитационных мероприятий, позволят врачам различных специальностей более быстро и качественно оказывать медицинскую помощь. Результаты проведенного анализа психофармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19, позволят применять дифференцированные подходы к их лечению в зависимости от клинической картины, улучшить качество жизни пациентов, сохранить их трудоспособность.

Методология и методы исследования

Проведено клиническое смешанное (качественно-количественное) наблюдательное «случай-контроль» исследование пациентов, перенесших

COVID-19, на базе Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова Университетской клинической больницы №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование одобрено Локальным комитетом по этике Сеченовского Университета, протокол №21-21 от 24.11.2021.

В исследовании были сформированы 2 группы пациентов, соответствующих критериям включения, невключения и исключения: основная группа - пациенты, перенесшие COVID-19, с тревожными и депрессивными расстройствами; контрольная группа - пациенты, перенесшие COVID-19, без психических расстройств.

В исследовании использовалась оригинальная карта пациента, в которой регистрировали социо-демографические показатели, психический, неврологический, соматический статусы, проводимое психофармакологическое лечение. В работе использовали клинко-психопатологический метод, психометрические шкалы.

Положения, выносимые на защиту

1. В клинической картине депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19, у большинства пациентов наблюдалось сочетание тревожной и депрессивной симптоматики. Наиболее часто депрессивная симптоматика соответствовала умеренной и тяжелой степени выраженности (52% и 31% пациентов, соответственно), тревожная - легкой и умеренной (53% и 38% пациентов, соответственно). При оценке синдромального распределения преобладали тревожно-депрессивный синдром (45%) и апатическая депрессия (25%).
2. Пациенты с депрессивными и тревожными расстройствами после COVID-19 были преимущественно молодого возраста ($M_e=35$ лет). Наличие в анамнезе патологии перинатального периода, невротических расстройств раннего

детского возраста, злоупотребления алкоголем и ПАВ, более длительная продолжительность острой фазы коронавирусной инфекции увеличивали риск возникновения тревожных и депрессивных расстройств среди переболевших COVID-19. Наибольшую значимость при прогнозировании вероятности развития постковидных депрессивных и тревожных расстройств имели наследственная отягощенность по психической патологии, перенесенные ЧМТ/наркозы.

3. У большинства пациентов депрессивные и/или тревожные расстройства развивались в течение 2-х месяцев после COVID-19. Многие пациенты первоначально обращались к врачам других специальностей с жалобами на утомляемость и различные соматические симптомы, что удлиняло период от завершения острой фазы COVID-19 до обращения за психиатрической помощью до 5 месяцев.
4. Эффективность психофармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств высокая - к 8-й неделе терапии у 92,0% пациентов наблюдалась 50% редукция симптоматики по шкале HDRS и у 87% пациентов по шкале HARS, ремиссии достигли 79% и 77% пациентов, соответственно. Положительными предикторами достижения ремиссии были меньшая тяжесть депрессии, отсутствие жалоб соматического характера.
5. Терапия депрессивных и тревожных расстройств была эффективна при назначении антидепрессантов, в том числе в качестве монотерапии. Антипсихотики использовали как аугментирующие средства при наличии ипохондрических и навязчивых мыслей. Для уменьшения дисфорического компонента к терапии добавляли антиконвульсанты. Анксиолитики использовали для купирования бессонницы и тревоги в начале лечения антидепрессантами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту научной специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология. Полученные результаты соответствуют области исследования специальности, тема и результаты данной работы соотносятся с 2, 3, 4, 5, 6 пунктами областей исследований специальности 3.1.17. Психиатрия и наркология, а именно клиника, диагностика, терапия расстройств и реабилитация пациентов с психическими расстройствами.

Степень достоверности и апробация результатов

Регистрация анамнестических, катамнестических и клинических данных пациентов выполнена в полном объеме. Результаты автора сопоставлены с информацией, полученной в предыдущих исследованиях, как отечественных, так и зарубежных, в пределах изучаемой темы. Методы исследования являются информативными, дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам. Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом полученных клинических данных, применением адекватных методов статистического анализа. Результаты диссертации были представлены на научно-практических конференциях: «31st European Congress of Psychiatry» (Франция, Париж, 25-28 марта 2023г.); «Евразийский конгресс внутренней медицины» (Москва, 05-07 апреля 2023г.); «Новые подходы к терапии основных психических расстройств» на кафедре психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, 26 апреля 2023 г.); «Современные подходы к терапии основных психических расстройств» на кафедре психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет) (Москва, 24 апреля 2024 г.).

Диссертационная работа апробирована на заседании кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 21 от 05 марта 2025 г.

Личный вклад автора

Автор лично определил цель и задачи научно-исследовательской работы, разработал дизайн исследования. Автором был проведен набор пациентов, опрос, сбор анамнестических сведений, заполнение индивидуальных карт пациента, динамическое и катамнестическое наблюдение за пациентами. Автор лично проводил психометрическое и клиничко-психопатологическое обследование. Автором проведен статистический анализ собранных данных, анализ и интерпретация полученных результатов.

Написание статей, выступление с докладами по результатам исследования, написание диссертации выполнены лично автором.

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 6 работ, в том числе 3 научных статьи (из них 1 клинический случай) в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, 1 иная публикация; 2 публикации в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций.

Внедрение результатов исследования

Результаты исследования внедрены в лечебную работу клиники психиатрии им. С. С. Корсакова УКБ №3 и в учебный процесс кафедры психиатрии и наркологии Института клинической медицины имени Н. В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 142 страницах, состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, двух глав по результатам собственного исследования, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка использованных сокращений, списка литературы. Список литературы включает 160 источников (из них отечественных - 32, зарубежных - 128). Основной текст диссертационной работы содержит 13 таблиц и 20 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРНЫХ ИСТОЧНИКОВ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) с начала пандемии по май 2024 года во всем мире было зарегистрировано более 775 миллионов подтвержденных случаев заболевания коронавирусной инфекцией SARS-COV-2, и из них более 7 миллионов случаев с летальным исходом [157]. Каждый месяц во всем мире выявляется до 129 тыс. случаев COVID-19, в России до 47 тыс. [157]. На протяжении всего периода пандемии ученые и клиницисты были обеспокоены вопросом последствий COVID-19, как соматических, так и в отношении психического здоровья.

В медицинской литературе долгое время не было единого термина для обозначения симптомов, сохраняющихся после острого периода коронавирусной инфекции, поэтому можно встретить разнообразные обозначения для симптомов после COVID-19: «длительный COVID-19», «пост-острый период COVID-19», «стойкие симптомы COVID-19», «хронический COVID-19», «пост-COVID-19 проявления», «долгосрочные последствия COVID-19», «пост-COVID-синдром», «постковидный синдром» и т.д. [50, 61, 92, 112, 85, 139, 151]. Одни авторы определяли долгосрочные последствия, как симптомы, сохраняющиеся от 3 до 4 недель после установления диагноза COVID-19 [61, 92, 85]. Другие исследователи описывали «пост-острый период COVID-19», как наличие симптомов в период от 4 до 12 недель с момента появления первых симптомов инфекции [112, 139]. Greenhalgh Т. и др. соавторы разделяют острые и хронические последствия COVID-19, характеризуя последние, как сохранение симптомов более 12 недель после начала болезни [92].

Отсутствие единого определения и мнения о сроках сохранения постковидных последствий усложняло анализ результатов исследований. Всемирная организация здравоохранения определила состояние после COVID-19, как «симптомы, развивающиеся у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией COVID-19, как правило, в течение 3 месяцев от момента дебюта

COVID-19 и продолжающиеся на протяжении не менее 2 месяцев, которые невозможно объяснить альтернативным диагнозом» [154]. К числу распространенных симптомов ВОЗ относит утомляемость, одышку, когнитивную дисфункцию, а также ряд других, которые, снижают качество жизни и затрудняют повседневную деятельность. Может отмечаться появление симптомов вслед за периодом выздоровления после острой инфекции COVID-19, либо персистенция симптомов с момента дебюта болезни. Кроме того, может иметь место периодическое возникновение или рецидивирование симптомов с течением времени [154].

Изучение влияния инфекционного заболевания на психическое здоровье проводилось с самого начала пандемии COVID-19. Исследование, проведенное через несколько дней после объявления пандемии, показало, что 53,8% респондентов оценивают негативное психологическое воздействие информации, связанной с COVID-19, как умеренное или тяжелое; 16,5% респондентов сообщили об умеренных или тяжелых депрессивных симптомах; 28,8% респондентов сообщили о симптомах тревоги от умеренной до тяжелой, и 8,1% сообщили об уровне стресса от умеренного до сильного [82]. При исследовании демографических данных раннего периода вспышки инфекции, выявлено, что женщины испытывали более высокий уровень стресса, беспокойства и депрессии [82]. Длительный период изоляции, страх перед болезнью, неуверенность в будущем сопровождались бессонницей, раздражительностью и гневом [121].

С течением пандемии врачи и ученые стали отмечать, что пациенты после выписки из стационара, несмотря на клиническое выздоровление, не могут вернуться к прежнему уровню жизни, как до заболевания COVID-19. По данным литературы, около 60% пациентов интенсивной терапии и до 15%, находившихся в стационаре, длительное время оставались нетрудоспособными [118]. В других исследованиях от 40% до 53 % больных, перенесших COVID-19, сообщали о снижении качества жизни [111]; до 31% ранее трудоустроенных пациентов не смогли вернуться на работу в течение 10 недель после выздоровления от COVID-

19 [108]. Обращает на себя внимание, что у многих пациентов психические расстройства выявлялись впервые, в течение 14–90 дней после перенесенного COVID-19.

Исследования, анализировавшие факторы риска постковидного синдрома, выявили следующие предикторы: пожилой возраст, хронические соматические заболевания, тяжелая форма COVID-19, женский пол [130,132]. Однако, постковидный синдром мог развиваться и у более молодых людей без хронических заболеваний и после легкого течения COVID-19 [130]. Продолжительность госпитализации коррелировала с симптомами посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), депрессией, тревогой, а сниженное настроение и нарушения сна выявлялись даже у молодых пациентов. При этом у больных, проходивших лечение в амбулаторных условиях, также отмечались повышенная тревожность и нарушения сна. Лабораторные показатели в этих группах исключали соматическую причину данных расстройств [55].

Изучение отдаленных последствий показало, что риск развития психопатологических симптомов выше после COVID-19, чем после гриппа и других респираторных инфекций [45]. Некоторыми исследователями проводилось сравнение симптома повышенной утомляемости при затяжном COVID-19 с миалгическим энцефаломиелитом и синдромом хронической усталости, при которых выявили некоторые сходства в клинических проявлениях [156].

1.1 Этиопатогенез психических нарушений при COVID-19

До сих пор достоверно неизвестно, что вызывает ухудшение психического состояния у пациентов переболевших COVID-19. Существует несколько предположений о возможных механизмах.

В научных статьях и обзорах патогенез психических нарушений при COVID-19 связывают с нейровоспалением и аутоиммунной реакцией при коронавирусной инфекции, с прямым нейротропным действие вируса, с цереброваскулярными

нарушениями, вызывающими повреждение миелина и гибель нейронов [84, 95, 113, 38, 98, 106]. В исследовании на мышах было обнаружено истощение миелинизирующих олигодендроцитов, заметное повышение уровня цитокинов и хемокинов вместе с длительной реактивностью микроглии белого вещества в подкорковых и гиппокампальных областях [95]. Подобные изменения исследователи обнаружили и при изучении пациентов, перенесших COVID-19, даже в легкой форме, что вызывает настороженность в отношении долгосрочных последствий коронавируса.

Предполагается, что в основе воздействия COVID-19 на настроение и когнитивные функции может лежать сильный иммунный ответ, характеризующийся гипертрофическим состоянием с высокими уровнями провоспалительных цитокинов (интерлейкины (IL)-1 β , IL-6, фактор некроза опухоли (TNF)) и хемокины (CCL-2, CCL-3 и CCL-5) [54, 159, 97, 53]. Была обнаружена тенденция к повышению уровня интерлейкина 1 β у больных SARS-CoV-2 с депрессивными и/или тревожными симптомами по сравнению с пациентами с COVID-19 без психических симптомов [71].

По одной из гипотез механизмом развития утомляемости у переболевших COVID-19 является нарушение дофаминовой нейротрансмиссии. Некоторые авторы связали физическую и когнитивную усталость, апатию у переболевших COVID-19 с нарушениями ГАМКергической нейротрансмиссии в коре головного мозга [102]. При нейровизуализации было показано снижение объемов серого вещества в передней поясной извилине у пациентов с тяжелой депрессией, а со снижением объемов серого вещества как в передней поясной извилине, так и в билатеральной островковой коре связывали с наличием симптомов посттравматического расстройства [46].

Кроме непосредственного действия коронавирусной инфекции на психическое состояние пациента, причиной психических расстройств могут служить и психогенные факторы [21]. Пандемия COVID-19 вызвала значимые изменения в условиях жизни населения – карантинные мероприятия, изоляция,

экономические факторы, отсутствие понимания последствий коронавирусного заболевания, сопровождались повышением тревожности, снижением настроения, нарушениями сна. Наиболее высокий риск развития психических расстройств был выявлен у медицинских работников, у людей с психиатрическим анамнезом, одиноких или наоборот проживающих большими семьями, изолированными в ограниченном пространстве, семей, в которых были умершие от COVID-19, у молодых людей, подвергающихся социальной изоляции от сверстников, людей подверженных бессоннице [94, 129, 65, 62, 60, 141].

1.2 Распространенность психических нарушений при COVID-19

Данные о распространенности постковидных симптомов достаточно разнородны, различаются и периоды наблюдения за пациентами. В большинстве исследований изучали данные пациентов, проходивших стационарное лечение, период наблюдения варьировал от месяца до двух лет [48].

Пациенты, получавшие амбулаторную помощь в течение 12 недель после постановки диагноза COVID-19, испытывали меньше симптомов и сообщали о них реже, чем пациенты, получавшие стационарную помощь. Среди пациентов, получавших стационарную помощь, 81,3% сообщили о наличии четырех и более симптомов, в то время как среди амбулаторных пациентов такой же показатель составил 69,8% [116]. В другой работе, депрессивные симптомы были выявлены у 46% госпитализированных пациентов, тревога – 39%, нарушения сна – 54% [71].

Частота возникновения психического расстройства в период от 14 до 90 дней после постановки COVID-19 в когорте более 60 тыс. человек составила 18%, в том числе у 6% психические расстройства были диагностированы впервые [45]. По другим данным, 56% из 402 взрослых сообщили через месяц после стационарного лечения COVID-19 о сохранении как минимум одного из симптомов; среди них женщины чаще страдали как тревогой, так и депрессией [55]. В Италии среди 179 пациентов, выздоровевших от COVID-19, 88% через 2

месяца от появления первых симптомов вирусной инфекции сохраняли жалобы на усталость или одышку [48]. Другие исследователи показали, что 95% из 158 опрошенных на протяжении 3 месяцев испытывали, по крайней мере один симптом затяжного COVID-19; при этом наиболее распространенным проявлением после выписки являлась усталость – 83%, среди этих пациентов также преобладали женщины [140].

При катамнестическом наблюдении на протяжении 6 месяцев выписанных из стационара 969 пациентов обнаружены достаточно разнообразные постковидные симптомы. Наиболее частыми были респираторные – 42%, общие (мышечные боли, недомогание, утомляемость) – 36%, неврологические - 21%, психические - 12%, инфекционные - 8%, дерматологические - 9%, сердечно-сосудистые - 6%, офтальмологические – 5%, нефрологические - 5%, гематологические - 4% и урологические - 4% [131]. Спустя 6 месяцев после появления симптомов инфекционного заболевания усталость или мышечная слабость и проблемы со сном были основными симптомами пациентов, выздоровевших от COVID-19. Риск тревоги или депрессии и нарушения диффузионной способности легких был выше у пациентов с более тяжелым течением заболевания [35].

При исследовании 1095 пациентов через 1 год после выздоровления от COVID-19, 45% сообщали как минимум об одном симптоме, таких как усталость, потливость, стеснение в груди, тревога и миалгия [137].

По данным мета-анализа было подсчитано, что до 80% пациентов перенесших коронавирусную инфекцию, имеют хотя бы один из симптомов длительных последствий COVID-19. Наиболее часто встречаются среди них: утомляемость, головная боль, нарушения внимания, депрессия, тревога, нарушения сна [96].

1.3 Психические симптомы у перенесших COVID-19

1.3.1 Утомляемость

Исследования показывают, что после COVID-19 в два раза чаще, чем в контрольной группе развивается [79] астеническая симптоматика, которая включает в себя снижение работоспособности, трудности концентрации внимания, повышенную утомляемость, эмоциональную лабильность [22]. В медицинской литературе распространенность пациентов, жаловавшихся на утомляемость, варьирует от 17% [78] до 83% [140, 35, 52].

В российских исследованиях признаки астении после перенесенной коронавирусной инфекции выявлены у 68% больных [5]. В неконтролируемом когортном исследовании среди 478 выживших после COVID-19 31% сообщили о симптомах повышенной утомляемости [76]. Из 33 пациентов с тяжелым течением заболевания у 45% наблюдались симптомы усталости [75]. Другие авторы сообщают о 52% пациентов с вышеописанными жалобами [108]. Townsend et al. выявили, что 58% пациентов испытывают повышенную утомляемость, несмотря на полное выздоровление после COVID-19 [108].

Повышенный риск последствий после острой фазы COVID-19 редко различался между полами, за исключением симптомов утомляемости и аносмии, которые чаще диагностировались у женщин [130, 118, 108, 140]. У перенесших тяжелую форму COVID-19 утомляемость являлась самым распространенным симптомом [75]. Сообщалось о высокой частоте астении среди проходивших лечение в отделении реанимации (72%) и пациентов инфекционного стационара (60%) [118]. При этом развитие у этих пациентов умеренной или выраженной астении было связано с более молодым возрастом [118]. В других работах зависимости астенической симптоматики с тяжестью течения инфекционного заболевания обнаружено не было [108, 153]. Была выявлена взаимосвязь риска

развития астении с впервые развившейся после перенесенного COVID-19 повышенной тревожностью [72]. Утомляемость чаще встречалась среди пациентов, переболевших штаммами Альфа, «wild-type» (дикого типа) и в меньшей степени Омикрон [51].

В итальянском исследовании, изучавшем 2-х месячный катамнез пациентов, выписанных из стационаров после перенесенного COVID-19, симптомы астении сохранялись у 53% [48]. Схожие результаты получены в другой работе, выявившей стойкие симптомы, включая усталость, боль в груди и одышку, у значительного числа пациентов через два месяца после инфицирования SARS-CoV-2; при этом только 35% из них проходили лечение в стационаре [110]. В исследовании Albu et al (2021) 86,6% пациентов продолжали жаловаться на повышенную утомляемость через 3 месяца после острой фазы COVID-19 [153]. Астенические проявления выявлялись и через 4 месяца после госпитализации [76] и спустя 6 месяцев от начала острой стадии инфекции [81, 131]. По данным Romero-Duarte et al (2021), 22% пациентов через 6 месяцев после COVID-19 продолжали жаловаться на усталость, при этом треть из них не смогли вернуться на работу [131].

1.3.2 Депрессивные и тревожные симптомы

Во многих исследованиях были выявлены повышенные уровни стресса, тревоги и депрессии у перенесших COVID-19 при сравнении со здоровыми добровольцами [130, 55, 39, 100, 70, 78, 93, 64, 89]; при сравнении с пациентами общетерапевтического стационара [42]. При изучении частоты депрессивных и тревожных симптомов среди 85 стационарированных пациентов депрессия выявлена в 46% случаев, тревога - 39% [71]. В другой работе тревога и бессонница присутствовали у 26% пациентов [111]. При оценки 179 госпитализированных больных спустя 2 месяца от первых симптомов коронавирусной инфекции 29,6% имели признаки тревоги, у 26,8% депрессии

[132]. В крупном исследовании (n = 1617) при 6-месячном наблюдении до 23% пациентов жаловались на тревогу или депрессию [35]. Среди пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию в тяжелой форме (находившихся на кислородной поддержке или в отделении интенсивной терапии), легкая или умеренная депрессия была выявлена у 40% [57]. При изучении последствий COVID-19 было выявлено, что у пациентов с клинически выраженными симптомами тревоги и депрессии чаще наблюдаются другие постковидные симптомы, такие как, астения, одышка и когнитивные нарушения, чем у пациентов без признаков тревоги и депрессии [41]. В России также проводились исследования последствий COVID-19 – у 35,4% переболевших была выявлена тревога, у 12,9% депрессия [5].

Люо и др. обнаружили, что через месяц после выписки из больницы депрессия и тревожность от «умеренной до тяжелой» наблюдается у 10% и 20% пациентов, соответственно [128]. При скрининге госпитальной шкалой тревоги и депрессии у 52% пациентов в период 1-3 месяца после COVID-19 были выявлены клинически выраженные симптомы депрессии и тревоги, еще у 30% выраженность тревоги и депрессии была на субклиническом уровне [41].

Ешимбетова С.З. и др. выявили, что среди 385 человек, перенесших COVID-19, субклинические и клинические признаки тревоги и депрессии выявляются в 86% случаев [31]. Среди тревожных расстройств наиболее частыми были расстройства адаптации, генерализованное тревожное расстройство и реже посттравматическое стрессовое расстройство и паническое расстройство [45].

При психопатологической оценке постковидной депрессии было выявлено, что наиболее часто в клинической картине наблюдаются астеническая и ипохондрическая симптоматика с ведущими жалобами на неприятные ощущения в голове или чувство давления в других частях тела при отсутствии объективной соматической патологии. Реже наблюдались: дисфорический вариант депрессии с раздражительностью, вспыльчивостью; астенический вариант с наиболее характерными жалобами на слабость, быструю утомляемость, вегетативными

нарушениями в виде колебания артериального давления, учащенного сердцебиения, потливости [5]. В другом исследовании часто наблюдался вариант соматизированных депрессий, когда на первый план выходили соматические жалобы на головокружение, болевые ощущения [9]. Около половины пациентов нуждались в психофармакологическом лечении [56].

При катамнестическом наблюдении было показано, что в период от 1 до 3 месяцев после завершения коронавирусного заболевания уровень тревожности уменьшался, выраженность депрессивной симптоматики сохранялась на прежнем уровне, обсессивно-компульсивные расстройства при отсутствии лечения могли усиливаться [56]. Схожие результаты получены в исследованиях, показавших, что развившаяся после перенесенного COVID-19 депрессия сохраняется через три месяца после выписки из больницы, в то время как другие симптомы, вероятно, больше связанные с острым стрессом, со временем уменьшаются [56, 8]. По другим данным симптомы тревоги и депрессии уменьшались в течение месяца после госпитализации [149].

У многих пациентов симптомы остаются неизменными в период наблюдения с 3 до 6 месяцев после выздоровления COVID-19 [87]. По данным Luo и др., длительно наблюдавших перенесших COVID-19, депрессивная и тревожная симптоматика спустя 12 месяцев после завершения инфекционного заболевания может даже увеличиваться - до 61% и 50%, соответственно [34].

При изучении факторов риска развития психических расстройств после перенесенного COVID-19, было выявлено, что тревога чаще встречалась у пациентов, выписанных из стационара, по сравнению с пациентами, получавшими амбулаторную помощь [127]. При этом какой-либо корреляции между тяжестью инфекционного заболевания в острой фазе и риском развития тревоги или депрессии не было обнаружено [41, 147]. В другом исследовании тревога с одинаковой частотой развивалась как у стационарных, так и амбулаторных пациентов, при этом продолжительность госпитализации обратно коррелировала с частотой депрессии, тревоги [55]. Была обнаружена корреляция чувства

усталости с выраженностью депрессии и более низким качеством жизни и уровня социального функционирования [153].

Была выявлена связь риска развития психических расстройств после перенесенного COVID-19 с возрастом - более молодые пациенты демонстрировали более высокий уровень депрессии и нарушений сна [55]. В другой работе также у более молодых пациентов увеличивался риск возникновения тревоги, по сравнению с людьми старше 40 лет [136]. При изучении влияния фактора пола на риск развития постковидных психических расстройств лишь в одном исследовании сообщалось о более частом развитии депрессии и тревоги у мужчин [57]. В других работах депрессивная и тревожная симптоматика после перенесенного COVID-19 чаще развивалась у женщин [8, 131, 71, 35]. Также факторами риска могли быть одинокий семейный статус [8], наличие психических расстройств в анамнезе [26,56].

1.3.3 Нарушения сна

При изучении последствий перенесенного COVID-19 было выявлено, что у некоторых пациентов, несмотря на улучшение соматического состояния, наблюдаются нарушения сна - частота жалоб на проблемы со сном варьировала от 4,9% [131] до 56,3% [140]. Нередко пациенты жаловались на ночные кошмары, частые ночные пробуждения [116]. Около 50% перенесших COVID-19 жаловались на плохое качество сна, из них 30% участников перенесли инфекцию в легкой форме и 70% - в средней [70]. Даже у лиц с бессимптомным течением COVID-19 часто выявлялись проблемы при засыпании [7]. У 20% проблемы со сном возникали в период самой инфекции, а 30% сообщали о бессоннице и после выздоровления. Нередко (40%) у пациентов с нарушениями сна выявлялись симптомы ПТСР, тревоги, депрессии [111,125]. У большинства пациентов в течения 3-х месяцев после выздоровления от COVID-19 бессонница уменьшалась

[111], но некоторые пациенты (26%) продолжали испытывать трудности со сном и спустя 6 месяцев [35].

Была обнаружена связь снижения качества сна с жалобами на мышечную боль [109]. Чаще на бессонницу жаловались женщины [71]. При изучении связи риска развития нарушений сна со штаммом COVID-19, было выявлено, что реже нарушения сна беспокоили пациентов, переболевших штаммом Дельта, по сравнению со штаммами «дикого типа» и Омикрон [51].

1.3.4 Когнитивные нарушения

Одно из наиболее частых последствий COVID-19 - когнитивные нарушения [20]. У пациентов с тяжелым течением COVID-19, получавших кислородную поддержку, когнитивные нарушения могут развиваться в 80% случаев [57, 52]. Переболевшие COVID-19 жалуются на снижение концентрации внимания, нарушения памяти, трудности с подбором слов, снижение трудоспособности и качества жизни. В исследовании, изучавшем когнитивные функции у пациентов, перенесших COVID-19, было выявлено, что до 50% жалуются на снижение концентрации внимания, у 44% пациентов выявляется ухудшение кратковременной памяти, у 27% снижение вербальной беглости [78].

Субъективные переживания в большинстве случаев совпадали и с объективно измеренными когнитивными нарушениями [153, 49]. При измерении шкалой Mini-mental State Examination (MMSE) снижение когнитивных функций наблюдалось у от 17% [41] до 33% пациентов по шкале MMSE, со специфическим снижением внимания, памяти, языковых и практических способностей [103].

При оценке структуры когнитивных нарушений выявлено, что 38% перенесших COVID-19 демонстрировали умеренные нарушения и 11,2% тяжелые нарушения при непосредственном воспроизведении вербальных стимулов. У 11,8% выявлены умеренные и у 2,8% — тяжелые нарушения долговременной вербальной памяти. 34,6% пациентов имели умеренный дефицит и 8,4% -

тяжелый дефицит семантической вербальной беглости. Рабочая память была умеренно нарушена у 6,1% и серьезно нарушена у 1,1% обследуемых [132].

При оценке выраженности когнитивных нарушений с помощью шкалы MMSE 58,7% пациентов соответствовали критериям умеренных когнитивных нарушений и 18,4% тяжелых когнитивных нарушений [132]. Через месяц наблюдения у пациентов частично восстановились когнитивные нарушения по шкале MMSE, однако при измерении с помощью Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (MoCA) когнитивный дефицит сохранялся у большинства пациентов [57].

Исследования, изучавшие последствия COVID-19 на разных временных отрезках, показывают, что когнитивные нарушения могут сохраняться и спустя 3 месяца после выздоровления [56]. В другой работе при измерении шкалой MMSE переболевших COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме спустя 4 месяца когнитивных нарушений обнаружено не было [100]. Еще в одном исследовании при долгосрочном наблюдении когнитивные нарушения, жалобы на мозговой туман продолжают выявляться у пациентов переболевших COVID-19 даже спустя 3 года [36].

Риск развития и выраженность постковидных когнитивных нарушений связывают с тяжестью перенесенного инфекционного заболевания, его длительностью, применением глюкокортикостероидов, применением методов кислородной поддержки и нахождением в отделении реанимации [14, 103]. В исследовании пациентов, получавших лечение в отделении интенсивной терапии, были выявлены нарушения исполнительных функций (65%), ухудшение вербального обучения (59%), нарушения управляющих функций (50%), ухудшение психомоторной координации (57%), обработки информации, беглости речи и рабочей памяти (30%) [56]. В другой работе при сравнении групп пациентов, проходивших лечение в ОРИТ и в стационаре общего профиля, через 8-10 месяцев после выписки из больницы не было выявлено статистически

значимых различий по уровню когнитивного функционирования, наличию неврологических последствий, жалобам на нарушения памяти или стресс [99].

Не всегда подтверждалась и связь риска развития когнитивных нарушений и тяжестью COVID-19 [56]. Также не обнаружена связь с тяжестью острого заболевания, длительностью госпитализации, потребностью в кислородной поддержке [49]. Примерно у четверти пациентов когнитивные нарушения после перенесенного COVID-19 развивались впервые [127].

Среди других предикторов когнитивных нарушений были показаны развивающийся в острой фазе заболевания COVID-19 делирий [27, 124], пожилой возраст [57]. У примерно половины (47%) пациентов с когнитивными нарушениями были выявлены сопутствующие аффективные расстройства, нарушения сна [153].

1.3.5 Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)

По мере течения пандемии стали появляться сообщения о развитии симптомов посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), ассоциированных с COVID-19. Исследователи предполагают, что посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) может развиваться не только из-за психологических последствий пандемии — таких как страх заражения COVID-19, изоляция, финансовые проблемы, бытовые трудности и пр. — но и вследствие прямого воздействия вирусной инфекции на организм.

Было описано, что многие пациенты продолжали испытывать значительный стресс в среднем в течение почти 50 дней после постановки диагноза COVID-19 [125]. При оценке госпитализированных с COVID-19 симптомы ПТСР наблюдались у 25% пациентов спустя 2 месяца после начала заболевания [132]. В другом исследовании симптомы ПТСР выявлялись у 19% пациентов перенесших COVID-19, что коррелировало с более длительным периодом госпитализации [100]. Пациенты, проходившие лечение в реанимации, сообщали о симптомах

ПТСР намного чаще по сравнению с пациентами, лечившихся в общетерапевтических отделениях [118]. Было выявлено, что у пациентов, проходивших лечение в ОРИТ, симптомы ПТСР могут развиваться спустя 4 месяца после выписки. Около 12,4% пациентов имели клинически значимые симптомы ПТСР; средний балл по Шкале самооценки проявлений ПТСР (PCL-5) составил 12 [77].

Люди с психическими расстройствами в анамнезе имели более высокий риск развития ПТСР после перенесённого COVID-19 [127], что некоторыми авторами объяснялось большей подверженностью социальной стигматизации и ухудшением доступности психиатрической помощи [125].

В некоторых случаях риск развития ПТСР был связан с тяжестью инфекционного заболевания и длительно сохраняющимися последствиями COVID-19 [128, 125]. Среди других факторов риска выделяли также молодой возраст, женский пол, необходимость респираторной поддержки [120, 118].

Отмечалась высокая коморбидность ПТСР и постковидного синдрома [43]. При катамнестическом наблюдении в течение 3-х месяцев наблюдалось значительное уменьшение симптомов ПТСР, независимо от факторов пола и предшествующего психиатрического анамнеза [56]. Однако даже спустя год после перенесенного COVID-19, симптомы ПТСР встречались чаще, чем в здоровой группе людей [64].

1.3.6 Лечение психических расстройств, возникших после COVID-19

В медицинской литературе описаны различные схемы терапии, используемые при лечении постковидных психических расстройств. Описано назначение антидепрессантов; предпочтение отдавалось селективным ингибиторам обратного захвата серотонина (СИОЗС), в комбинации с нейролептиками (кветиапин, сульпирид, тиоридазин), анксиолитиками [23, 81]. Предложено применение пароксетина, как препарата со сбалансированным

тимоаналептическим эффектом. Отсутствие сонливости у пациентов в дневное время суток позволяет им сохранить работоспособность, в тоже время препарат обладает противотревожным эффектом, сглаживает суточные колебания настроения, уменьшает соматические проявления депрессии, достаточно быстро нормализует сон, что позволяет применять его в качестве монотерапии [29].

В клиническом наблюдении сообщалось об успешном применении тразодона и ламотриджина при лечении длительных последствий COVID-19. Данные препараты помогли купировать нарушения сна, способствовали редукции депрессивной и тревожной симптоматики, а также уменьшили проявления дисфории и жалобы на мышечные боли. Применение ламотриджина было направлено на уменьшение признаков дереализации и деперсонализации [1].

Применение тофизопама было эффективным при использовании у лиц с вегетативными нарушениями, в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы, «тревожным настроением», нарушениями сна. Однако стоит отметить, что полного купирования симптоматики достигнуто не было, лишь несколько снижалась тревога. Снотворный эффект был недостаточный при инсомнии средней степени тяжести [13].

При лечении депрессивных и тревожных расстройств при COVID-19 предлагалось использование флувоксамина, имеющего достаточно хороший профиль безопасности, а также обладающего прокогнитивным и соматотропным действием [18]. Предварительные результаты исследования эффективности флувоксамина у пациентов с симптомами COVID-19 показали более низкую вероятность клинического ухудшения в течение 15 дней применения по сравнению с плацебо [74]. Однако последние исследования ставят под сомнения целесообразность применения флувоксамина в острой фазе [151].

В клинической практике применялся вортиоксетин в качестве монотерапии постковидных расстройств. На фоне приема данного препарата была достигнута редукция тревоги, аффективных расстройств, уменьшение утомляемости, увеличение активности в течение дня. Выбор данного препарата объясняется

относительной безопасностью для пожилых пациентов, меньшим риском лекарственного взаимодействия [30].

Ряд авторов предлагают использование анксиолитиков различных групп для лечения нарушений сна. Например, золпидем, зопиклон, залеплон, как препараты с наименьшим риском формирования зависимости, имеющие наименьшее влияние на структуру сна. Или блокаторы гистаминовых H₁-рецепторов, например, доксиламина, которые также обладают седативным и снотворным эффектом. Препараты мелатонина влияют на структуру ночного сна, не вызывают сонливости в дневное время, обычно хорошо переносятся и имеют небольшой риск лекарственного взаимодействия [28]. Эффективным при лечении нарушений сна была комбинированная терапия флувоксамина с мелатонином [40].

Для улучшения когнитивных функций, концентрации внимания, уменьшения астенических проявлений использовались препараты ноотропного, антиоксидантного действия, действующими веществами которых являются этилметилгидроксипиридина сукцинат, пиридоксин и холина альфосцерат [6]. Для улучшения когнитивных функций, концентрации внимания, устойчивости к интеллектуальным нагрузкам была рекомендована гопантенная кислота [23].

Показано, что пациенты, получавшие психофармацевтическое лечение для облегчения симптомов после COVID-19, в 85% случаев сообщают о значительном улучшении своего состояния [140]. Эффективно также применение психотерапевтических методик [66].

Таким образом, данные различных исследований показывают, что у переболевших COVID-19 нередко развивается психопатологическая симптоматика – симптомы астении, нарушений сна, когнитивного снижения, депрессивные и тревожные расстройства. Психические расстройства могут сохраняться длительное время после полного выздоровления от COVID-19, значительно снижают качество жизни и трудоспособность пациентов. При этом психические нарушения могут развиваться после перенесенного COVID-19 впервые в жизни, в том числе у пациентов, перенесших коронавирусную

инфекцию в легкой форме, у молодых пациентов. Частота развивающихся после COVID-19 депрессивных и тревожных расстройств значительно варьирует в различных исследованиях. Не определены предикторы развития постковидных психических расстройств – противоречивые данные получены в отношении взаимосвязи риска развития депрессивных и тревожных расстройств с тяжестью COVID-19, получаемым лечением, возрастом пациентов и пр. В медицинской литературе представлено крайне мало работ, посвященных изучению клинических особенностей депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19. Остается неизученным вопрос подбора терапии данных расстройств, ее эффективности и безопасности. Все вышесказанное обуславливает актуальность настоящего исследования.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Проведено клиническое смешанное (качественно-количественное) наблюдательное «случай-контроль» исследование пациентов, перенесших COVID-19, на базе УКБ №3 Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Исследование одобрено Локальным комитетом по этике Сеченовского Университета, протокол №21-21 от 24.11.2021.

В исследовании были сформированы 2 группы пациентов, соответствующих критериям включения, невключения и исключения. Основным критерием включения был перенесенный COVID-19. В основную группу вошли 100 пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами, впервые развившимися после коронавирусного заболевания, в контрольную группу – 62 человека без психических расстройств.

Согласно методике по определению объема выборки К.А. Отдельновой, с учетом уровня статистической значимости (p) 0,05 и среднего уровня точности исследования, согласно таблице используемой данным методом, данный объем выборки является достаточным.

Критерии включения для группы с депрессивными и тревожными расстройствами: согласие на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше, наличие в анамнезе перенесенного COVID-19 (U07.1 - Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов); U07.2 - Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)), документально подтвержденного

(выписка из стационарной или амбулаторной карты, положительный ПЦР тест на COVID-19), тревожные и депрессивные расстройства, клиническая картина которых развилась после перенесенного коронавирусного заболевания.

Критерии невключения для группы с депрессивными и тревожными расстройствами: установленный диагноз - F00-03 Деменция различного генеза, F30-F31 Биполярное аффективное расстройство, F33 Рекуррентное депрессивное расстройство, F20-F29 Расстройства шизофренического спектра, F10-F19 Психические расстройства и расстройства поведения, связанные с употреблением психоактивных веществ; тяжелая соматическая патология, которая самостоятельно или в связи с применяемой терапией может являться причиной развития депрессии.

Критерии включения для группы без психических расстройств: согласие на участие в исследовании, возраст 18 лет и старше, наличие в анамнезе перенесенного COVID-19 (U07.1 - Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус идентифицирован (подтвержден лабораторным тестированием независимо от тяжести клинических признаков или симптомов); U07.2 - Коронавирусная инфекция COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)), документально подтвержденного (выписка из стационарной или амбулаторной карты, положительный ПЦР тест на COVID-19).

Критерии невключения для группы без психических расстройств: балл по шкале Гамильтона для оценки депрессии выше 7; балл по шкале Гамильтона для оценки тревоги выше 7; наличие установленного диагноза психического расстройства; соматические заболевания в стадии обострения.

Исключены из исследования были пациенты, отозвавшие свое информированное согласие и отказавшиеся от участия в исследовании.

В исследовании использовалась оригинальная карта пациента, в которой оценивались социо-демографические показатели, психический, неврологический, соматический статусы, проводимое психофармакологическое лечение. Оценка

психического статуса проводилась клинико-психопатологическим методом, а также с использованием психометрических шкал: шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)), шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression (HDRS)), шкала Гамильтона для оценки тревоги (Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS)); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS)); шкала оценки тяжести астении (Fatigue Severity Scale (FSS)), краткая шкала оценки психического статуса (Mini-mental State Examination (MMSE)), шкала диагностики посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) (Posttraumatic Stress Disorder Checklist (PCL-5)). Для оценки побочных эффектов использовалась шкала (Udvald for Kliniske Undersogelser Scale (UKU)).

Тяжесть депрессии и тревоги оценивалась клинически и психометрически. По шкале MADRS распределение было следующим: 15 баллов и менее - отсутствие депрессии; от 16 до 25 - легкая депрессия, от 26 до 30 - умеренная, более 30 - тяжелая. По шкале HDRS распределение было следующим: менее 8 - отсутствие депрессии, от 8 до 13 - легкая; от 14 до 18 - умеренная; от 19 до 22 - тяжелая; выше 23 - крайне тяжелая. Для шкалы HARS: 0-7 баллов соответствовали отсутствию тревоги; 8-17 баллов - легкой тревоге; 18-24 балла - умеренной тревоге; 25-56 баллов - тяжелой тревоге. Для госпитальной шкалы тревоги и депрессии: 0-7 баллов - норма; 8-10 баллов - субклинически выраженная тревога/депрессия; 11 баллов и выше - клинически выраженная тревога/депрессия. Для краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE): 29-30 баллов - нет нарушений; 28 баллов - легкие когнитивные нарушения; 25-27 баллов - умеренные когнитивные нарушения; 20-24 балла - легкая деменция; 10-19 баллов - умеренная деменция; <10 баллов - тяжелая деменция. Для шкалы диагностики посттравматического стрессового расстройства наличие симптомов ПТСР соответствовало 33 или более баллам. Для шкалы FSS выраженная утомляемость считалась при сумме баллов ≥ 36 .

Оценка динамики психического статуса и частоты и выраженности нежелательных явлений проводилась на 1, 2, 4 и 8 неделе терапии. При оценке эффективности терапии учитывался ответ на терапию при снижении суммарного балла по шкале Гамильтона для оценки депрессии на 50% и более для депрессивных расстройств, Гамильтона для оценки тревоги на 50% и более для тревожных расстройств; уровень достижения ремиссии (суммарный балл по шкалам Гамильтона для оценки депрессии и тревоги ≤ 7), скорость редукции депрессивной и тревожной симптоматики, оцениваемая клинически и с помощью психометрических шкал. Проводился анализ психофармакотерапии: применяемые препараты, дозировки (минимальные, максимальные, суточные), группы психофармакологических препаратов, комбинации препаратов.

По окончании 8 недель наблюдения проводилась оценка повторной обращаемости пациентов в течение 12 месяцев.

2.2 Статистический анализ

Статистическая обработка проводилась стандартными для медицинских исследований методами с заданным уровнем значимости $p < 0,05$, с использованием программы StatTech v. 4.2.3 (разработчик - ООО "Статтех", Россия).

Для проверки нормальности распределения количественных данных применялись статистические критерии: при объеме выборки менее 50 наблюдений использовался критерий Шапиро-Уилка, а при числе наблюдений свыше 50 - критерий Колмогорова-Смирнова. Показатели, соответствующие нормальному распределению, представлялись в виде среднего значения (M) со стандартным отклонением (SD), а также с указанием границ 95% доверительного интервала (95% ДИ).

Для количественных показателей, не соответствующих нормальному распределению, использовались описательные статистики в виде медианы (Me) с

указанием межквартильного размаха (Q1–Q3). Категориальные переменные представлялись в абсолютных значениях с процентным соотношением. Для определения 95% доверительных интервалов процентных показателей применялся метод Клоппера-Пирсона.

Для сравнения количественных данных с нормальным распределением в двух независимых группах при условии гомогенности дисперсий применяли параметрический t-критерий Стьюдента. В случаях отклонения распределения от нормального использовали непараметрический U-критерий Манна-Уитни. При анализе связанных выборок с ненормальным распределением показателей применяли критерий Уилкоксона.

При анализе четырехпольных таблиц сопряженности сравнение процентных соотношений проводили с использованием:

критерия χ^2 Пирсона (при ожидаемых частотах >10)

точного критерия Фишера (при ожидаемых частотах ≤ 10)

Для многопольных таблиц сопряженности применяли исключительно критерий χ^2 Пирсона. Оценку взаимосвязи между номинальными переменными осуществляли посредством расчета отношения шансов (ОШ) с соответствующим 95% доверительным интервалом (95% ДИ). В случае нулевых значений числа наблюдений в ячейках таблицы сопряженности расчет отношения шансов выполнялся с поправкой Холдейн-Энскомб.

Анализ корреляционных взаимосвязей между двумя количественными показателями с ненормальным распределением проводился с использованием непараметрического коэффициента корреляции Спирмена, который обеспечивает оценку как направления (положительная/отрицательная), так и силы статистической зависимости.

Прогностическое моделирование вероятности наступления целевого исхода осуществлялось методом бинарной логистической регрессии. Для оценки доли объясненной дисперсии в построенной модели использовался R^2 Найджелкерка.

Диагностическая ценность количественных предикторов оценивалась посредством ROC-анализа. Оптимальная пороговая точка (cut-off) определялась по максимуму индекса Юдена, обеспечивающему наилучшее сочетание чувствительности и специфичности теста.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1 Социодемографические характеристики основной и контрольной группы

Было обследовано 100 пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, развившимися после COVID-19 (основная группа) и 62 пациента, перенесших COVID-19, без психических расстройств (контрольная группа). Проведен сравнительный анализ групп по изучаемым характеристикам (Таблица 1).

При анализе распределения по полу в основной и контрольной группах преобладали женщины 70 (70,0%) и 45 (72,6%), соответственно. Медиана возраста в группе с депрессивными и тревожными расстройствами составила 35 лет (Q1-Q3 27-52), в группе без психических расстройств - 41 года (Q1-Q3 30 – 53). При сравнении двух групп по полу, возрасту, семейному статусу статистически значимых различий выявлено не было.

Статистически значимо две группы отличались по трудовой занятости - в основной группе не работали временно или постоянно 27 человек (27,0%), в контрольной - 7 человек (11,3%), $p=0,017$. Основными причинами отсутствия трудовой занятости в основной группе были: выход на пенсию - 10 человек (10,0%), увольнение из-за ухудшившегося после COVID-19 психического состояния - 9 человек (9,0%), уход в академический отпуск - 8 человек (8,0%). Значительное преобладание пациентов с неоконченным высшим образованием среди основной группы объясняется большим числом студентов в академическом отпуске.

Таблица 1 - Сравнительный анализ социо-демографических показателей в основной и контрольной группе

Показатели		Основная группа n=100	Контрольная группа n=62	p
Возраст ((Me)(Q ₁ -Q ₃))		35 (27-52)	41 (30 – 53)	0,118
Пол	мужской	30 (30,0)	17 (27,4)	0,725
	женский	70 (70,0)	45 (72,6)	
Семейный статус	в браке	51 (51,0)	35 (56,5)	0,741
	в разводе	8 (8,0)	4 (6,5)	
	вдовец(вдова)	4 (4,0)	4 (6,5)	
	холост (не замужем)	37 (37,0)	19 (30,6)	
Образование	среднее профессиональное	24 (24,0)	7 (11,3)	0,009*
	неоконченное высшее	10 (10,0)	1 (1,6)	
	высшее	66 (66,0)	54 (87,1)	
Трудовая занятость	заняты	73 (73,0)	55 (88,7)	0,017*
	не заняты	27 (27,0)	7 (11,3)	
Период после выздоровления после COVID-19 до осмотра психиатром ((Me)(Q ₁ -Q ₃)) мес.		3 (2-5)	4 (4-6)	0,272

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.2 Клинические характеристики перенесенного COVID-19

Анализ особенностей перенесенного COVID-19 показал отсутствие значимых межгрупповых различий по показателям тяжести заболевания и превалирование легких форм инфекции в исследуемых группах - 81(81,0%) в основной группе и 45(72,6%) в контрольной. Среднетяжелое и тяжелое течение COVID-19 зарегистрировано у 14(14,0%) и 5(5,0%) в основной группе и у 16(25,8%) и 1 (1,6%) в контрольной. Различия между показателями были статистически незначимы ($p=0,110$) (Таблица 2).

Продолжительность острой фазы COVID-19 в основной группе была статистически значимо больше (Медиана 12 дней), чем в контрольной (Медиана 10 дней), $p=0,031$. Аносмия/агевзия при COVID-19 в основной группе встречалась чаще, по сравнению с контрольной - 57 (57,6%) и 27 (43,5%), соответственно. Отличия между группами приближались к статически значимым, $p=0,083$. Существенных различий по продолжительности аносмии/агевзии, частоте и продолжительности применения глюкокортикоидов во время острой фазы COVID-19, по штамму COVID-19, частоте амбулаторного/стационарного лечения не наблюдалось.

Таблица 2 - Характеристика перенесенного COVID-19 в основной и контрольной группе

Показатели		Основная группа n=100	Контрольная группа n=62	p
Тяжесть перенесенного COVID-19	Легкое	81 (81,0)	45 (72,6)	0,110
	Среднетяжелое	14 (14,0)	16 (25,8)	
	Тяжелое	5 (5,0)	1 (1,6)	
Лечение	Госпитализация	11 (11,0)	8 (12,9)	0,714
	Амбулаторно	89 (89,0)	54 (87,1)	
Терапия ГКС	да	14 (14,0)	7 (11,9)	0,701
	нет	86 (86,0)	52 (88,1)	
Штамм COVID-19	L-	20 (20,0)	12 (19,4)	0,293
	Альфа	18 (18,0)	16 (25,8)	
	Бета	5 (5,0)	5 (8,1)	
	Дельта	36 (36,0)	13 (21,0)	
	Омикрон	21 (21,0)	16 (25,8)	
Нарушение/Потеря обоняния и вкуса	Да	57 (57,6)	27 (43,5)	0,083
	Нет	42 (42,4)	35 (56,5)	
Продолжительность нарушений/потери обоняния и вкуса, дни ((Me)(Q ₁ -Q ₃))		30 (14 – 90)	30 (12 – 90)	0,958
Продолжительность приема ГКС, дни ((Me)(Q ₁ -Q ₃))		10 (9 – 12)	10 (8 – 14)	0,970
Продолжительность острой фазы COVID-19, дни (Me)		12 (9 – 15)	10 (7 – 14)	0,031*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

3.3 Оценка предикторов развития депрессивных и тревожных расстройств у перенесших COVID-19

Таблица 3 - Предикторы возникновения депрессивных и тревожных расстройств после COVID-19 в основной группе

Показатели		Основная группа n=100	Контрольная группа n=62	p
Личность	нет патологий	78 (78,0)	56 (90,3)	0,073
	акцентуация	17 (17,0)	6 (9,7)	
	расстройство	5 (5,0)	0 (0,0)	
Психотравмирующая ситуация	наличие психотравмирующей ситуации	13 (13,0)	6 (9,7)	0,523
	нет психотравмирующей ситуации	87 (87,0)	56 (90,3)	
Наследственная отягощенность психическими заболеваниями	отягощена	57 (57,0)	12 (19,4)	< 0,001*
	не отягощена	43 (43,0)	50 (80,6)	
Патология перинатального периода	наличие	26 (26,3)	8 (12,9)	0,043*
	не установлено	73 (73,7)	54 (87,1)	
ЧМТ, наркозы	наличие в анамнезе	44 (44,0)	13 (21,0)	0,003*
	нет	56 (56,0)	49 (79,0)	
Наличие невротического эпизода в детском возрасте	есть	27 (27,0)	7 (11,3)	0,017*
	нет	73 (73,0)	55 (88,7)	
Хронические соматические заболевания	есть	31 (31,0)	15 (24,2)	0,350
	нет	69 (69,0)	47 (75,8)	
Злоупотребление ПАВ и алкоголя	наличие	15 (15,0)	3 (4,8)	0,045*
	нет	85 (85,0)	59 (95,2)	

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Проведен сравнительный анализ клинических и анамнестических характеристик для оценки их прогностической значимости в отношении риска развития депрессивных и тревожных расстройств после перенесенного COVID-19 (Таблица 3). При анализе наследственности выявлен отягощенный семейный анамнез у 57,0% пациентов в группе с тревожными и депрессивными расстройствами, что достоверно отличалось от группы контроля (9,4%), $p < 0,001$.

В основной группе также чаще наблюдались: патология перинатального периода (26,3% по сравнению с 12,9%, $p = 0,043$), невротические реакции детского возраста (тики, логоневроз, фобии, синдром раздраженного кишечника, вегето-сосудистые нарушения, ночной энурез) (27,0% по сравнению с 11,3%, $p = 0,017$), перенесенные ЧМТ, наркозы (44,0% по сравнению с 21,0%, $p = 0,003$).

Более часто в анамнезе пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами, развившимися после перенесенного COVID-19, встречалось злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами (15,0% по сравнению с 4,8%, $p = 0,045$).

По наличию психотравмирующей ситуации, частоте сопутствующей соматической патологии группы достоверно не отличались.

При анализе личностных расстройств выявлено, что в группе с тревожными и депрессивными расстройствами чаще встречается личностная патология (17 (17,0%) - акцентуации и 5 (5,0%) - психопатии), в отличие от группы без психических расстройств, где личностная патология наблюдалась лишь у 6 человек (9,7%) в виде акцентуаций, а психопатии не встречались вовсе ($p = 0,044$).

При этом в основной группе чаще встречались пациенты с психастеническими чертами - 44 человека (44,0%), чуть меньше с гипертимными и истерическими - 15 (15,0%) и 17 (17,0%), с шизоидными - 9 (9,0%), эпилептоидными - 5 (5,0%), гипотимные - 4 (4,0%), при этом только в основной группе встречались пациенты с паранойяльным (3 (3,2%)) и эмоционально-неустойчивым (3 (3,2%)) типом личности. В контрольной группе преобладал гипертимный тип личности - 20 (32,3%), менее распространен истерический и

психоастенический - 12 (19,4%) и 11 (17,7%), шизоидные - 5 (8,1%) и эпилептоидные - 6 (9,7%), различия в группах были статистически значимые, $p=0,003$.

Для определения предикторов была оценены прогностически значимые показатели (Таблица 4). Шансы наличия наследственной отягощенности в основной группе по сравнению с контрольной группой были выше в 5,523 раза (ОШ = 0,181; 95% ДИ: 0,086 – 0,381); патологии беременности или родов - в 2,404 раза (ОШ = 0,416; 95% ДИ: 0,175 – 0,990); ЧМТ и наркозов - в 2,962 раза (ОШ = 0,338; 95% ДИ: 0,163 – 0,699); злоупотребления ПАВ или алкоголем - в 3,471 раза (ОШ = 0,288; 95% ДИ: 0,080 – 1,040).

Таблица 4 – Оценка взаимосвязи прогностических факторов с риском развития депрессивных и тревожных расстройств после COVID-19

Факторы	Unadjusted		Adjusted	
	COR; 95% ДИ	p	AOR; 95% ДИ	p
Наследственная отягощенность: отягощен	5,523; 2,625 – 11,623	< 0,001*	4,055; 1,782 – 9,226	0,001*
Патология перинатального периода: наличие	2,372; 0,997 – 5,641	0,051	1,880; 0,738 – 4,787	0,186
Невротических расстройств: наличие	2,906; 1,179 – 7,164	0,020*	1,317; 0,471 – 3,680	0,600
ЧМТ, наркозы: наличие	2,962; 1,430 – 6,135	0,003*	2,350; 1,075 – 5,135	0,032*
Аддикции: наличие	3,471; 0,962 – 12,528	0,057	2,245; 0,565 – 8,917	0,251

* – влияние предиктора статистически значимо ($p < 0,05$)

С учетом выявленных статистически значимых показателей методом бинарной логистической регрессии была построена регрессионная модель

предикторов тревожных и депрессивных расстройств у переболевших COVID-19. В прогностическую модель были включены факторы, оставшиеся статистически значимыми после поправки: наследственная отягощенность, ЧМТ, наркоз в анамнезе. Число наблюдений составило 162. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,388 + 1,600X_{\text{отягощен}} + 0,880X_{\text{чмт/наркозы}}$$

где P – вероятность депрессивных и тревожных расстройств, $X_{\text{отягощен}}$ – наследственная отягощенность (0 – не отягощен, 1 – отягощен), $X_{\text{чмт/наркозы}}$ – перенесенные ЧМТ, наркозы (0 – нет чмт/наркозов, 1 – чмт/наркозы)

Полученная регрессионная модель является статистически значимой ($p < 0,001$).

При наличии наследственной отягощенности шансы депрессии\тревоги после COVID-19 увеличивались в 4,954 раза. При наличии в анамнезе ЧМТ, наркозов шансы депрессии\тревоги после COVID-19 увеличивались в 2,411 раза.

Анализ рабочих характеристик (ROC-анализ) был применен для исследования взаимосвязи между значениями логистической функции P (вероятность события) и наличием депрессивных и тревожных расстройств. Построена ROC-кривая, демонстрирующая диагностическую эффективность модели (Рисунок 1).

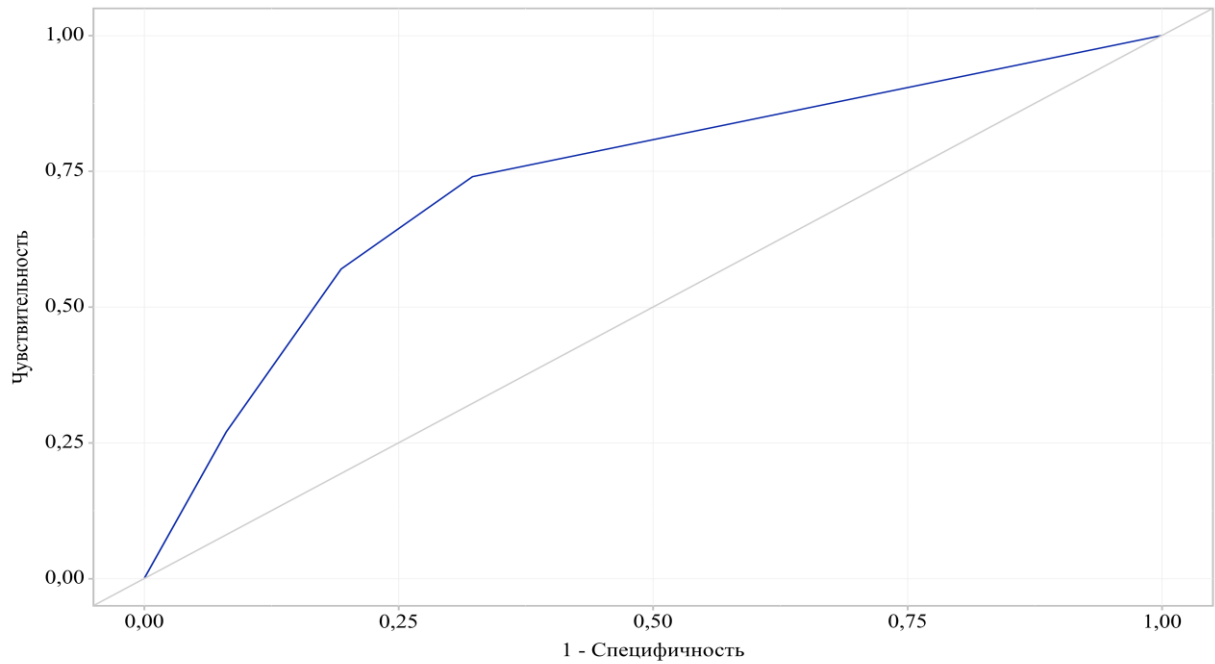


Рисунок 1 - ROC-кривая, отражающая прогностическую способность логистической модели Р в отношении выявления тревожных и депрессивных расстройств

Рассчитана площадь под кривой (AUC) как интегральный показатель качества модели - $0,732 \pm 0,039$ с 95%, ДИ 0,656 – 0,808 ($p < 0,001$).

Таблица 5 - Оптимальные точки разделения для вероятностной модели

Порог	Чувствительность (Se), %	Специфичность (Sp), %	PPV	NPV
0,771	57,0	80,6	74,7	65,2
0,621	74,0	67,7	69,6	72,3

Анализ ROC-кривой выявил оптимальный порог вероятности 0,621, демонстрирующий наивысшую диагностическую эффективность (Таблица 5). Чувствительность и специфичность модели при таком пороговом значении составили 74,0% и 67,7% (Рисунок 2).

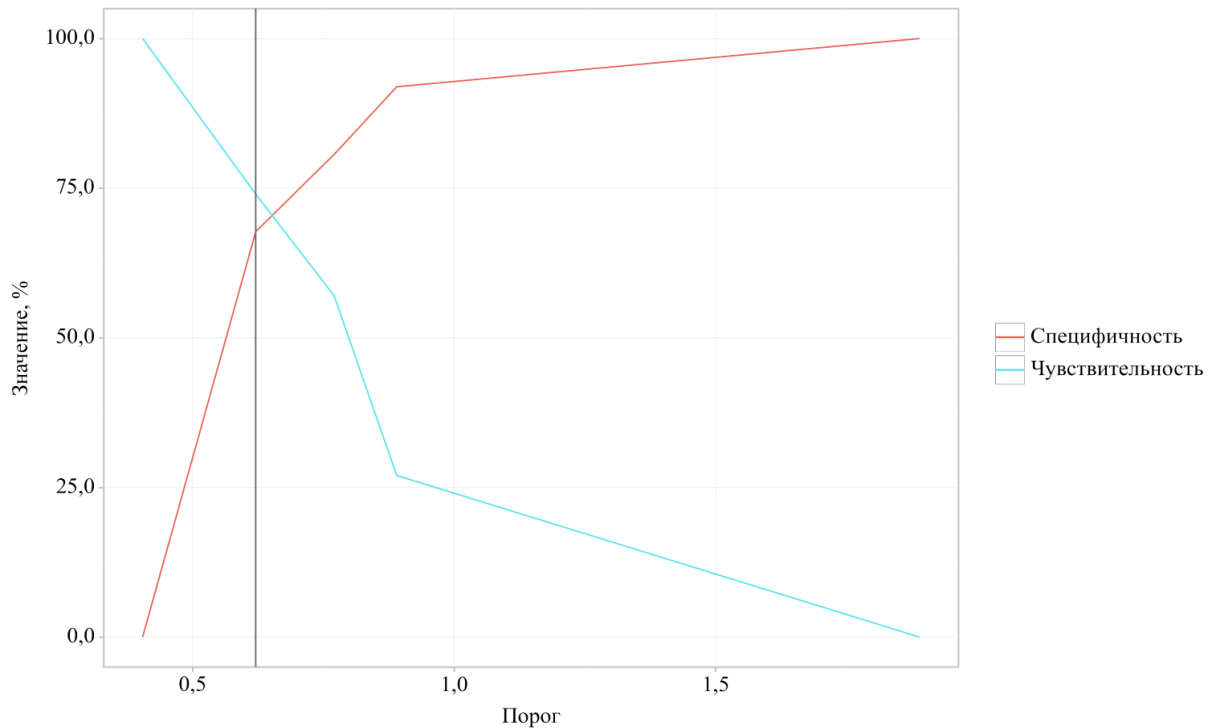


Рисунок 2 - Оценка диагностической эффективности модели при различных вероятностных порогах

3.4 Характеристика клинической картины депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19

Нозологическая и синдромальная квалификация депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19

При анализе распределения установленных согласно критериям МКБ-10 диагнозов в группе пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами у 44% выявлен депрессивный эпизод, F32; у 26% тревожное расстройство, F41; у 18% соматоформное расстройство, F45; у 6% органическое расстройство настроения, F06; у 6% расстройство адаптации, F43 (Рисунок 3).



Рисунок 3 - Распределение по диагнозам (по МКБ-10)

Пациенты с установленными диагнозами депрессивный эпизод, тревожное расстройство, реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации были более молодого возраста, $Me=32$ года ($Q1 - Q3 = 26 - 45$), $Me=30$ лет ($Q1 - Q3 = 24 - 37$), $Me=38$ ($Q1 - Q3 = 30 - 48$), соответственно. Пациенты с диагнозами органического депрессивного/тревожного расстройства, соматоформного расстройства были среднего возраста, $Me=58$ лет ($Q1 - Q3 = 50 - 62$), $Me=51$ ($Q1 - Q3 = 32 - 58$), $p=0,003$. Распределение по полу во всех группах было одинаковым ($p=0,620$).

Пациенты с диагнозом органическое депрессивное/тревожное расстройство имели более выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, что подтверждалось шкалой MMSE, $Me=27$ баллов ($Q1 - Q3 = 26 - 28$), $p < 0,001$.

При синдромальной квалификации у 45% психопатологическая симптоматика соответствовала тревожно-депрессивному синдрому, у 25% - апатической депрессии, у 9% - адинамическая депрессия, у 9% - соматизированная депрессия, у 7% - сенесто-ипохондрическая депрессия, у 4% - обсессивно-фобический синдром и у 1% - дисфорическая депрессия (Рисунок 4).



Рисунок 4 - Ведущие синдромы, выявленные при клинко психопатологическом обследовании

Адинамическая и тревожная депрессии чаще выявлялись у пациентов молодого и среднего возраста, $Me=44$ ($Q1 - Q3 = 28 - 57$), $Me=40$ ($Q1 - Q3 = 30 - 56$), соответственно. Апатическая депрессия и соматизированная депрессия выявлялись у более молодых пациентов $Me=29$ ($Q1 - Q3 = 23 - 34$) и $Me = 30$ ($Q1 - Q3 = 27 - 53$), соответственно. Сенесто-ипохондрическая депрессия выявлялась у лиц более старшего возраста $Me=54$ ($Q1 - Q3 = 43 - 62$). Различия были статистически значимыми, $p=0,035$.

Анализ сроков дебюта депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19

При анализе сроков дебюта психических расстройств выявлено, что депрессивная и тревожная симптоматика развивалась в течение 1-9 месяцев после

перенесенного COVID-19, медиана составила 2 месяца ($Q_1-Q_3 = 1-4$ месяца). Медиана периода от формирования развернутой клинической картины депрессивного или тревожного расстройства до обращения к психиатру составило 3 месяца (2-5 месяца), минимальный срок – 1 месяц, максимальный - 11 месяцев.

Жалобы пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами после перенесенного COVID-19

При осмотре психиатром выявлены следующие жалобы: снижение работоспособности (97%), нарушения концентрации внимания (96%), нарушения сна (92%), тревогу (91%), снижение настроения (65%), соматические симптомы, такие как одышка, головная боль, тахикардия, повышенная потливость, боль в мышцах и суставах, нарушения работы желудочно-кишечного тракта (61%), повышенную утомляемость (57%), раздражительность и слезливость (37% и 40%), навязчивые и ипохондрические мысли (37% и 35%), панические атаки (27%), суицидальные мысли (18%) (Рисунок 5). 52% пациентов не отмечали суточных колебаний психопатологической симптоматики, 20% пациентов описывали ухудшение состояния к вечеру, 28% - утром, при этом пациенты описывали суточные колебания преимущественно тревожных переживаний.

Стоит отметить, что активно жалобы на сниженное настроение предъявляли 65% пациентов, но при врачебном осмотре симптом гипотимии был зарегистрирован у 94% человек.



Рисунок 5 - Жалобы при обращении к психиатру

Оценка тяжести депрессии и тревоги с помощью психометрических шкал

Таблица 6 - Результаты психометрической оценки группы, переболевших COVID-19, с тревожными и депрессивными расстройствами до начала психофармакотерапии

шкала	выраженность расстройств	Me	Q1 – Q3	n (%)
MADR S	отсутствию депрессивного эпизода	14	12 – 15	10 (10,0)
	легкая депрессия	21	19 – 23	60 (60,0)
	умеренная депрессия	27	26 – 29	24 (24,0)
	тяжелая депрессия	35	35 – 36	6 (6,0)
HDRS	легкая депрессия	12	11 – 13	12 (12,0)
	умеренная депрессия	17	16 – 18	52 (52,0)
	тяжелая депрессия	20	19 – 21	31 (31,0)
	крайне тяжелая депрессия	27	26 – 27	5 (5,0)
HARS	отсутствие тревоги	6	6 – 6	3 (3,0)
	наличие симптомов тревоги	13	11 – 15	53 (53,0)
	средняя выраженность тревоги	20	18 – 21	38 (38,0)
	тяжелая тревога	27	25 – 28	6 (6,0)

Продолжение Таблицы 6

HADS-A	норма	6	4 – 7	21 (21,0)
	субклинически выраженная тревога	9	8 – 10	30 (30,0)
	клинически выраженная тревога	12	11 – 14	49 (49,0)
HADS-D	норма	5	4 – 6	17 (17,0)
	субклинически выраженная депрессия	9	8 – 10	31 (31,0)
	клинически выраженная депрессия	12	12 – 14	52 (52,0)
MMSE	нет нарушений	29	29 – 30	64 (64,0)
	легкие когнитивные нарушения	28	28 – 28	30 (30,0)
	умеренные когнитивные нарушения	26	26 – 27	6 (6,0)
FSS	не выраженная	32	29 – 34	34 (34,0)
	выраженная	46	40 – 50	66 (66,0)
PCL-5	нет птср	14	10 – 19	96 (96,0)
	есть птср	36	33 – 44	4 (4,0)

При оценке выраженности депрессии и тревоги наблюдаемых психических расстройств с помощью психометрических шкал средние значения составили: медиана по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) - 18,0 (Q1-Q3=16,0-19,0); средний суммарный балл по шкале Гамильтона для оценки тревоги (HARS) - 16,1±2,8.

При оценке выраженности депрессии помощью шкалы HDRS наиболее часто выявлялись депрессии средней (52,0%) и тяжелой степени (31,0%), реже встречались легкие (12,0%) и крайне тяжелые (4,0%) депрессии (Рисунок 6). При оценке тяжести тревоги с помощью шкалы HARS чаще обнаруживались тревожные расстройства легкой (54,0%) и средней степени (38,0%); у 5,0% наблюдалась тяжелая тревога и у 3,0% тревога не была клинически выражена (Рисунок 7).

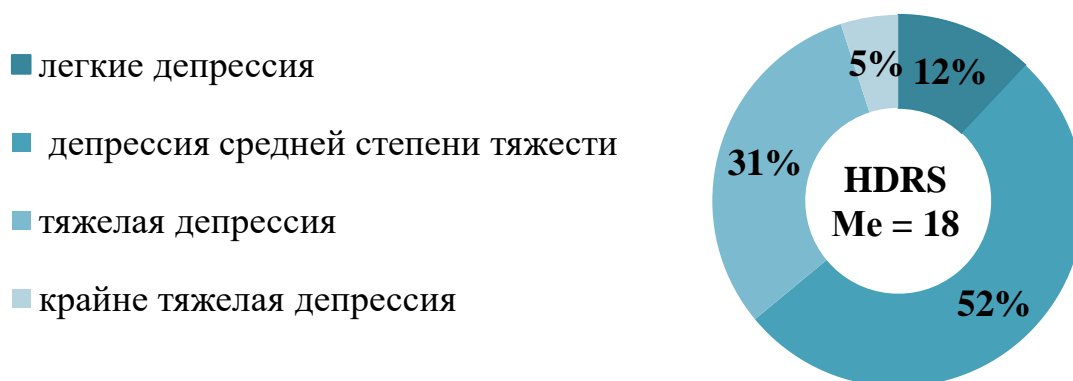


Рисунок 6 - Выраженность депрессии по шкале HDRS до лечения

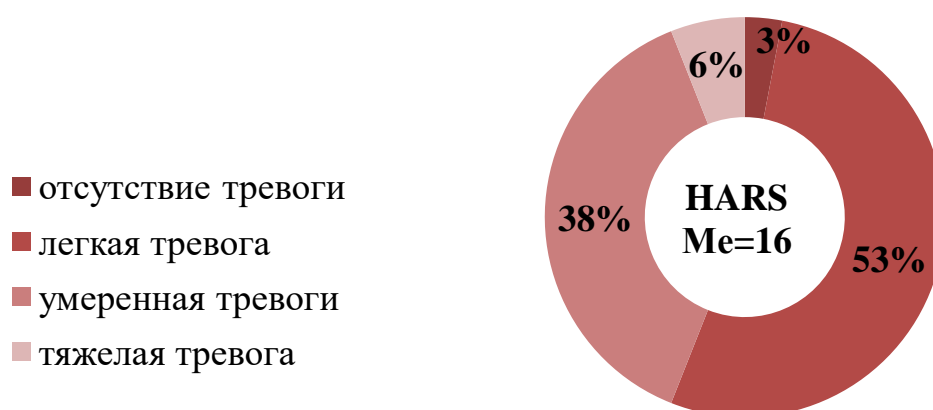


Рисунок 7 - Тяжесть тревоги по шкале HARS до лечения

Медиана по шкале MADRS - 23 балла (Q1-Q3=19 – 26) (Таблица 6). У 60,0% пациентов выявлена легкая депрессия, у 24,0% - умеренная, у 6,0% - тяжелая. У 10,0% пациентов баллы по шкале MADRS не доходили до порогового значения.

Стоит отметить, что при оценке тяжести депрессии по шкале MADRS и шкале HDRS данные несколько различались. Так у 10 пациентов, у которых балл по шкале MADRS не достигал пороговых значений, оценка шкалой HDRS показала

депрессию умеренной выраженности, $Me = 15$ баллам по шкале HDRS ($Q_1 - Q_3 = 12-16$). У пациентов, у которых тяжесть депрессии была оценена шкалой MADRS как легкая, шкала Гамильтона для оценки депрессии оценивала депрессию как умеренную ($Me = 18$ ($Q_1 - Q_3 = 15-19$)). Депрессия, оцененная шкалой MADRS как умеренная, при оценке шкалой Гамильтона депрессия достигала тяжелой степени ($Me = 19$ ($Q_1 - Q_3 = 17-21$)), а тяжелая по шкале MADRS - крайне тяжелой по шкале HDRS, $Me = 24$ ($Q_1 - Q_3 = 20-27$). Такое расхождение данных объясняется тем, что пациенты с депрессивными и тревожными расстройствами, перенесшие COVID-19, часто жалуются на соматические проявления, соматическую тревогу, оценка которых проводится при применении шкалы HDRS и отсутствует в шкале MADRS.

При корреляционном анализе взаимосвязи выраженности депрессии и тревоги установлена высокой тесноты прямая связь между показателями шкал HDRS и HARS (Таблица 7).

Таблица 7 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи HDRS и HARS

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
HDRS - HARS	0,835	Высокая	< 0,001*

* – различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$)

Корреляция между показателями шкалы оценки тревоги и шкалы оценки депрессии выражается уравнением линейной регрессии:

$$Y_{\text{HARS}} = 0,872 \times X_{\text{HDRS}} + 0,643$$

Каждый дополнительный балл по шкале HDRS связан с ростом показателя HARS на 0.872 балла. Данная регрессионная модель демонстрирует высокую объяснительную способность, описывая 78.6% вариативности значений HARS. (Рисунок 8).

У пациентов с более тяжелой депрессией по шкале HDRS выявлялась более выраженная тревога по шкале HARS, средний балл ($M \pm SD$) по шкале HARS у пациентов с легким депрессивным расстройством составил 11 ± 5 баллов (ДИ 95% = 8 – 14), при депрессивном расстройстве средней степени тяжести $M = 16 \pm 4$ (ДИ 95% = 15 – 17), депрессивном расстройстве тяжелой степени $M = 17 \pm 5$ (ДИ 95% = 15 – 19), крайне тяжелом депрессивном эпизоде $M = 25 \pm 4$ (ДИ 95% = 20 – 30).

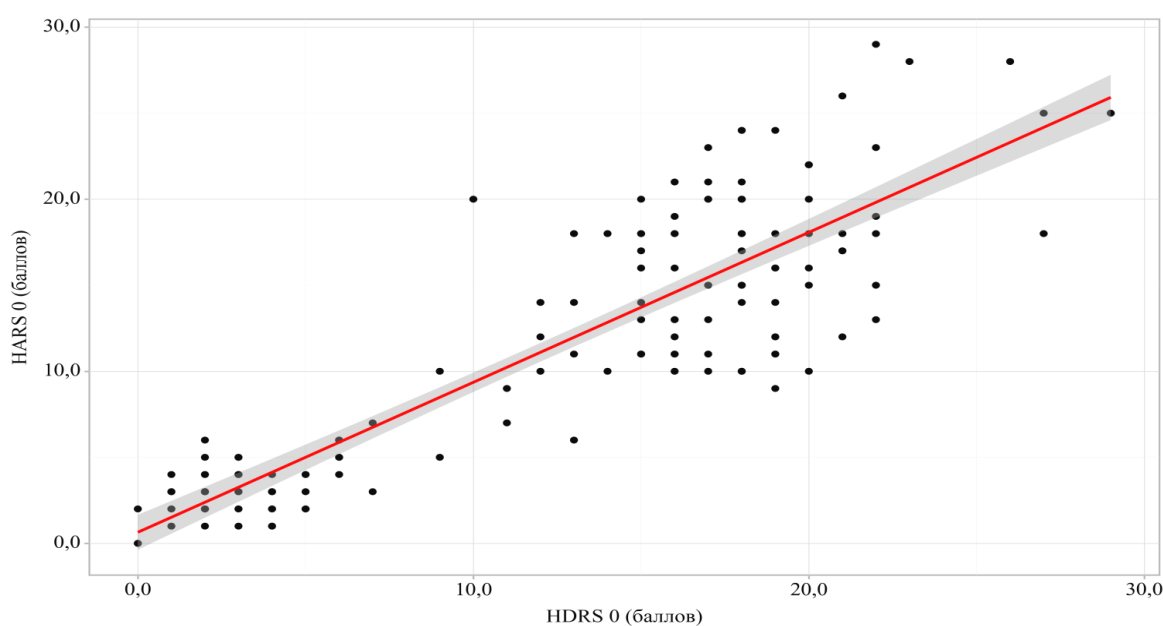


Рисунок 8 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость HARS от HDRS

При оценке тревоги и депрессии с помощью госпитального само-опросника тревоги и депрессии (HADS) часть пациентов не отмечали у себя тревожного (21,0%) и депрессивного расстройства (16,0%); у 30,0% и 31,0% пациентов выявлялись субклинические симптомы тревоги и депрессии и у 49,0% и 52,0% пациентов - клинически выраженные расстройства тревоги и депрессии соответственно.

Оценка выраженности астении с помощью шкалы FSS

При оценке астении с помощью шкалы FSS 61% пациентов отмечали у себя выраженные симптомы утомляемости (Рисунок 9). В контрольной группе

выраженная астения наблюдалась у 8,1 %. Средний балл в основной группе составил 41 ± 9 (ДИ 95% = 39 – 43), в контрольной - 24 ± 8 (ДИ 95% = 22 – 26), $p < 0,001$ (Рисунок 10)



Рисунок 9 – Выраженность утомляемости по шкале для оценки тяжести утомляемости FSS до лечения

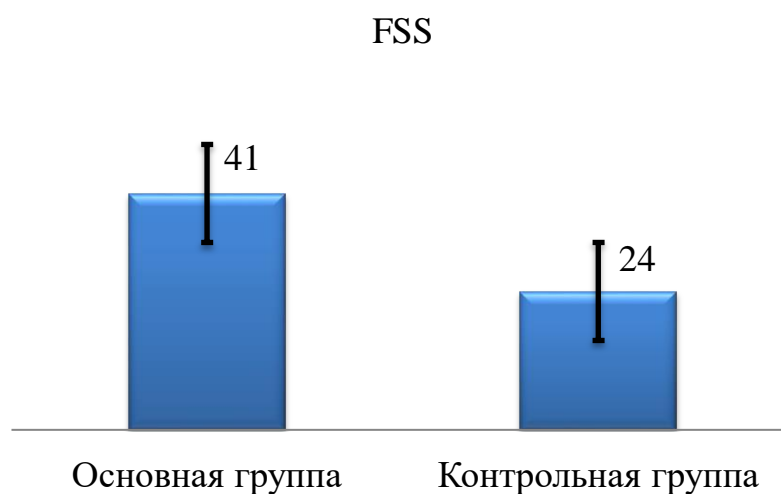


Рисунок 10 - Сравнение выраженности утомляемости по шкале FSS в основной и контрольной группах

При оценке взаимосвязи выраженности депрессии по шкале HDRS и симптома повышенной утомляемости по шкале оценки тяжести астении FSS, была обнаружена заметной тесноты прямая корреляционная связь (Таблица 8).

Таблица 8 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи HDRS и FSS

Показатели	Характеристика корреляционной связи		
	ρ	Теснота связи по шкале Чеддока	p
HDRS – FSS	0,672	Заметная	< 0,001*

Статистическая зависимость FSS от HDRS описывается линейной моделью: $Y_{FSS\ 0} = 1,074 \times X_{HDRS\ 0} + 21,54$, где увеличение HDRS на 1 балл приводит к росту FSS на 1,074 балла. Коэффициент детерминации (R^2) составляет 0,485, что указывает на объяснение 48,5% дисперсии FSS в рамках данной модели (Рисунок 11).

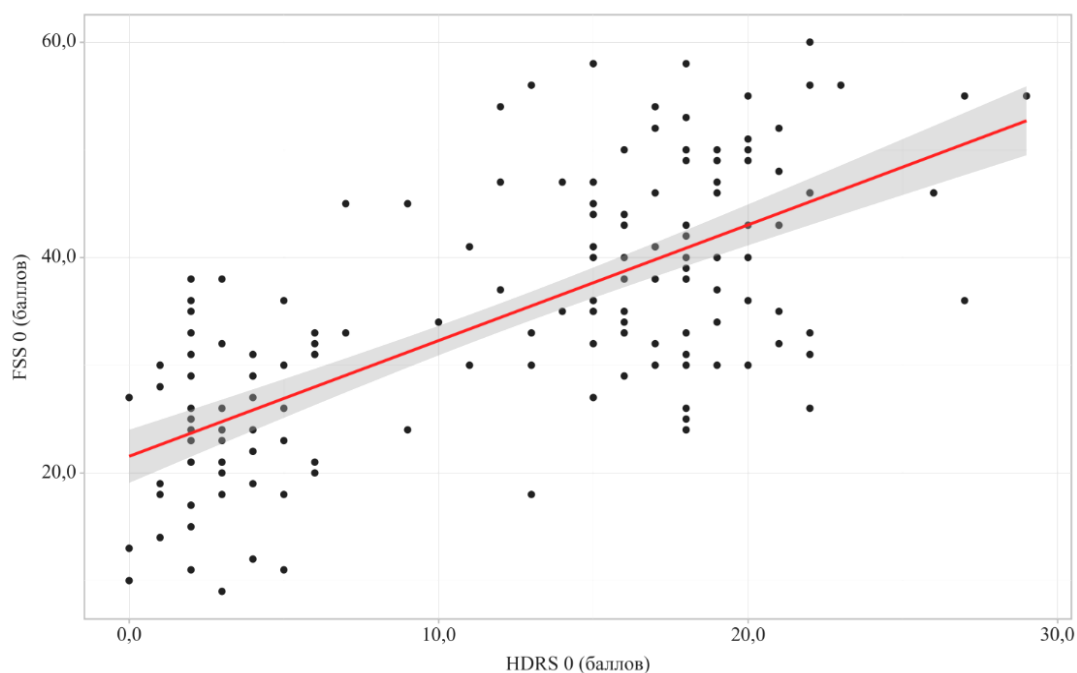


Рисунок 11 - График регрессионной функции, характеризующий зависимость FSS от HDRS

Оценка распространенности ПТСР с помощью шкалы PCL-5

При оценке с использованием шкалы для диагностики ПТСР (методика PCL-5) статистически значимой разницы между группами не было, в основной группе только у 4 человек (4,0%) сумма баллов превышала пороговое значение в 33 балла, $p = 0,299$.

Оценка выраженности когнитивных нарушений с помощью шкалы MMSE

При оценке когнитивных функций с помощью шкалы MMSE медиана в основной группе составила 29 баллов ($Q_1 - Q_3 = 28-29$). У 64 (64,0 %) пациентов нарушений в когнитивной сфере не обнаружено, у 30 (30,0 %) выявлены легкие и у 6 (6,0 %) умеренные когнитивные нарушения.

В контрольной группе Me по шкале MMSE = 30 баллам ($Q_1 - Q_3 = 29-30$); у большей части обследуемых не было выявлено когнитивных нарушений - 59 (95,2%), только у 2 человек (3,2%) когнитивные нарушения достигали легкой степени выраженности, и у 1 человека (1,6%) выявлены когнитивные нарушения умеренной выраженности ($p < 0,001$).

Me возраста всех обследуемых с умеренными когнитивными нарушениями равнялась 60 годам ($Q_1 - Q_3 = 58-64$), с легкими когнитивными нарушениями $Me = 50$ годам ($Q_1 - Q_3 = 29-62$), и не имеющих когнитивных нарушений $Me = 36$ годам ($Q_1 - Q_3 = 28-48$). У пациентов с умеренными или легкими когнитивными нарушениями чаще отмечались потеря обоняния/вкуса, 5 (71,4%) и 23 (71,9%) человека соответственно, $p = 0,019$. Все пациенты с диагнозом органическое тревожное/депрессивное расстройство имели легкое или умеренное когнитивное нарушение (Рисунок 12).

У пациентов с умеренными и легкими когнитивными нарушениями по сравнению с пациентами, у которых когнитивные функции были в пределах нормы, тяжесть депрессии была больше ($Me_{HDRS} = 18 (Q_1 - Q_3 = 16 - 20)$), $p < 0,001$. Выраженность тревоги для этих пациентов также была больше ($Me_{HARS} = 18 (Q_1 - Q_3 = 11-19)$), $p < 0,001$.

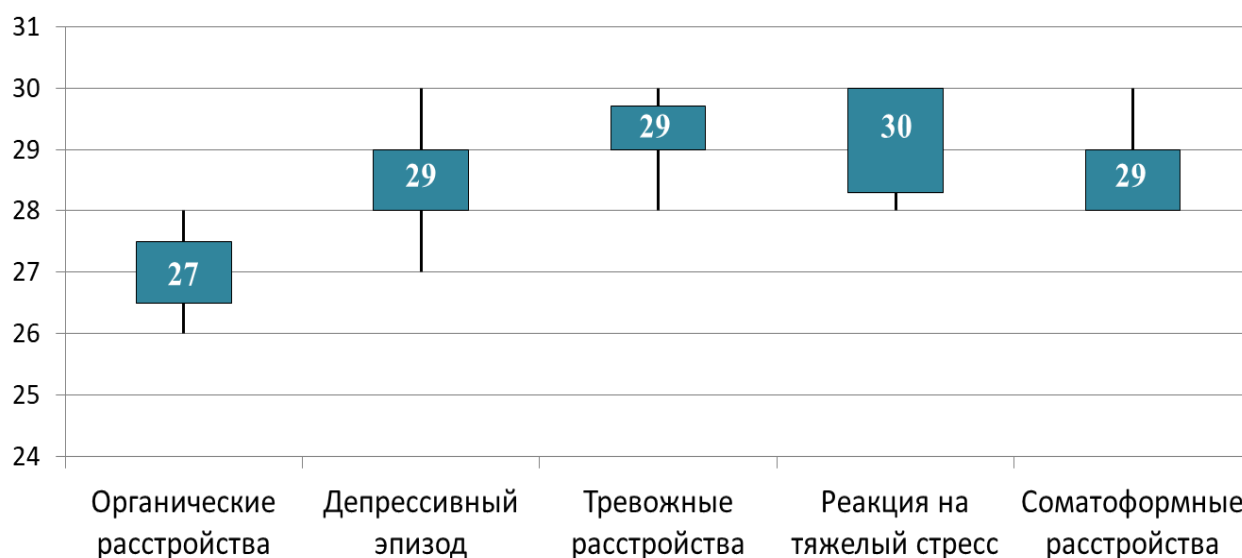


Рисунок 12 – Выраженность когнитивных нарушений (Me по MMSE) при разных расстройствах

Был проведен корреляционный анализ связи депрессии и когнитивных нарушений у переболевших COVID-19; использовались результаты оценки шкалами HDRS и MMSE; была установлена умеренной тесноты обратная связь (Таблица 9)

Таблица 9 - Результаты корреляционного анализа взаимосвязи HDRS и MMSE

Показатели	Оценка силы корреляции		
	ρ	Сила связи	p
HDRS – MMSE	-0,426	Умеренная	< 0,001*

* – ($p < 0,05$)

Линейная регрессия выявила обратную зависимость: $Y_{MMSE} = -0,053 \times X_{HDRS} + 29,65$, где рост HDRS на 1 балл снижает MMSE на 0,053 балла. Модель охватывает 20,2% дисперсии MMSE (Рисунок 13).

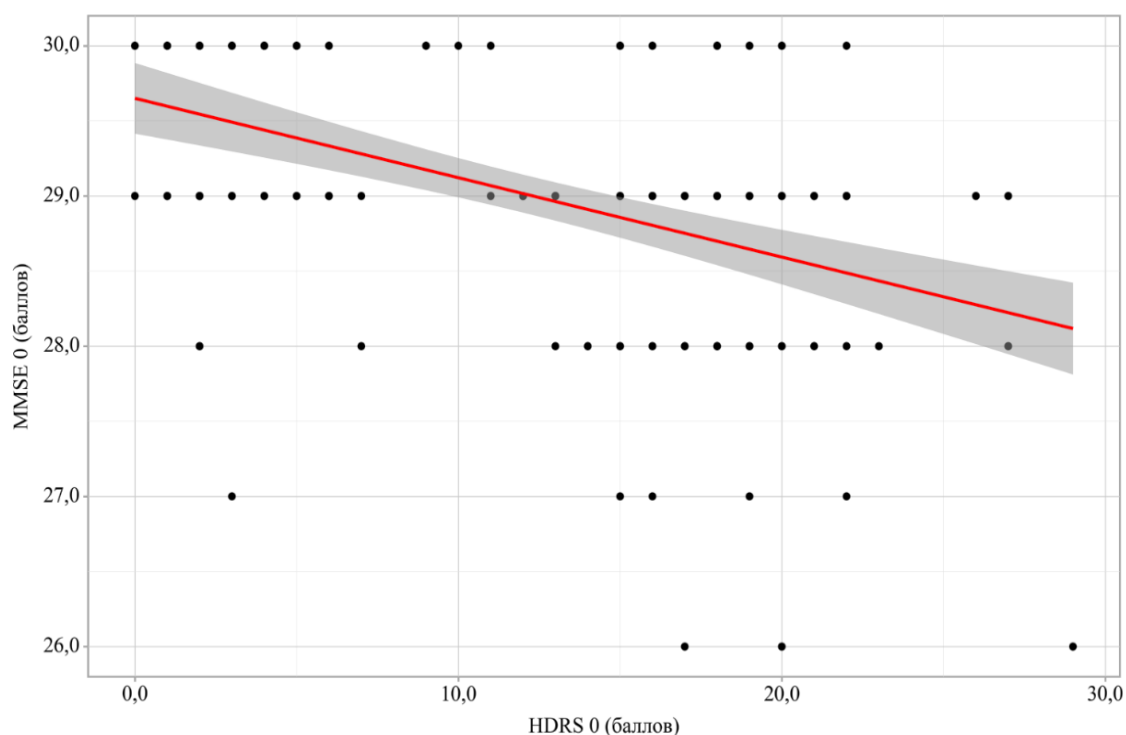


Рисунок 13 – Корреляция между шкалами MMSE и HDRS

Взаимосвязь факторов с клиническими характеристиками депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19

Был проведен анализ связи характера психопатологической симптоматики с клиническими и анамнестическими факторами. Жалобы на эмоциональную лабильность наиболее часто предъявляли женщины - примерно в 5 раз чаще, чем мужчины (87,5% по сравнению с 13,5%, ОШ = 0,200; 95% ДИ: 0,069 – 0,582, $p=0,002$). Также чаще эмоциональная лабильность выявлялась у пациентов, продолжительно принимавших ГКС (Me =14 дней, $Q_1-Q_3=11-14$ дней, $p=0,024$) и у пациентов с развившейся на фоне COVID-19 аносмией/дисгевзия (ОШ - 2,414; 95% ДИ: 1,035 – 5,632, $p=0,039$).

Суицидальные мысли были характерны для пациентов более молодого возраста - Me=26 лет ($Q_1-Q_3=20-33$), против Me=37 лет ($Q_1-Q_3=28-57$), $p<0,001$.

На проявления дисфории чаще жаловались пациенты с злоупотреблением ПАВ или алкоголем (ОШ = 4,296; 95% ДИ: 1,338 – 13,796, $p=0,018$).

Пациенты с ипохондрическими переживаниями были более старшего возраста чем, пациенты, у которых не выявлялись данные симптомы, Me возраста = 46 лет ($Q_1-Q_3 = 32-59$), $p=0,002$. Также для ипохондрической симптоматики выявлена связь с выраженностью тревоги, средний балл HARS = 19 ± 4 (ДИ 95% = 17 – 20), $p<0,001$.

Выявлена связь продолжительности острой фазы COVID-19 с следующими симптомами: повышенная утомляемость, $p=0,019$; снижение концентрации внимания, $p=0,008$; ангедония, $p=0,028$.

У всех пациентов, принимавших ГКС, была выраженная ангедония при осмотре, $p=0,023$.

У пациентов, предъявлявших жалобы на соматические симптомы, чаще выявлялась повышенная утомляемость (70,2%, $p=0,030$), панические атаки (85,2%, $p=0,003$), ипохондрические переживания (88,6%, $p<0,001$). При психометрическом обследовании для таких пациентов были характерны более выраженная депрессия или тревога - Me HDRS = 18 ($Q_1- Q_3 = 16-20$), $p= 0,038$; M HARS = 18 ± 5 (95% ДИ = 17 – 19), $p < 0,001$.

У пациентов, жаловавшихся на такие типичные постковидные симптомы, как слабость, усталость была выявлена более выраженная депрессия по сравнению с пациентами, не отмечавшими у себя повышенной утомляемости ($p=0,033$). Такая же связь с более тяжелой депрессией была подтверждена и для нарушений концентрации внимания, $p = 0,006$.

При сравнении выраженности депрессии и тревоги в группах пациентов с различными диагнозами статистически значимой разницы не получено.

3.5 Клинические случаи

Клинический случай 1

Пациент П. 60 лет, обратился к психиатру с жалобами на подавленное настроение, тревогу, опасения за собственное здоровье, нарушения сна, отсутствие чувства сна при пробуждении.

Наследственность - брат матери злоупотреблял алкоголем. Больной родился от нормально протекающей беременности, в срок. Есть младший брат (50 лет), психических заболеваний не имеет. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Детский сад посещал с 7 лет. Был застенчивым, мнительным, тихим ребенком, не любил шумные компании, с трудом знакомился с новыми людьми. Всегда испытывал тревогу перед новыми знакомствами. Свободное время любил проводить с другом во дворе. В школу пошел с 7 лет. Школьную программу усваивал хорошо, учился средне. Свободное время проводил со старыми друзьями, с трудом заводил новые знакомства.

Окончив 10 классов, поступил в Коломенское высшее артиллерийское командное училище. Долго привыкал к новому коллективу, стеснялся познакомиться первым. Вскоре нашел себе несколько друзей, с однокурсниками были хорошие отношения. Начал употреблять алкогольные напитки с компанией друзей, нравился эффект алкоголя - становился более общительным, повышалось настроение. В студенческие годы познакомился с девушкой, с которой завязались романтические отношения. В 21 год женился на ней. После окончания института сразу устроился на работу по специальности. Работал офицером в армии. С коллегами быстро нашел общий язык, часто собирались офицерским составом вместе. Проживал с женой, отношения в семье были хорошие, в браке родились 2 детей. В 45 лет ушел на пенсию в звании подполковника. Вскоре предложили работу в администрации городского округа начальником отдела. С работой справлялся, нравился дружный слаженный коллектив.

В 2001 году был диагностирован хронический пиелонефрит, правосторонний нефросклероз. С 2010 года наблюдался у кардиолога по поводу повышения АД до 160/110 мм.рт.ст., принимал поддерживающую терапию, несколько раз проходил стационарное лечение. Состояние было стабильным, принимал поддерживающую терапию.

В июле 2020 года переболел COVID-19. Лечение проходил амбулаторно, перенес заболевание в легкой форме, без нарушений обоняния и вкуса. После выздоровления стал отмечать колебания АД, которые не купировались привычной терапией. Со слов родственников, в этот период стал суетливым, рассеянным. Проходил лечение в военном госпитале, АД стабилизировалось. После выписки из стационара цифры АД сохранялись стабильными, вернулся на работу, однако стал больше беспокоиться о своем здоровье, продолжал постоянно измерять давление. В январе 2021 года вновь стало повышаться АД, усилилась тревога, чувство внутреннего напряжения, боялся оставаться один дома, думал, что может случиться что-то страшное, никто не сможет помочь, останется инвалидом, часто измерял давление, пробуждался ночью, чтобы его контролировать (утром было 110\70 мм рт. ст., к вечеру поднималось до 180-160/110 мм рт. ст., на фоне приема антигипертензивных препаратов). Чтобы как-то отвлечься от своего состояния смотрел всю ночь телевизор, однако содержание передач запоминал с трудом. Спал, сидя в кресле, “в кровати не мог найти себе места”. В феврале 2021 года был госпитализирован в госпиталь им. Вишневого с АД 220/120 мм.рт.ст., в кардиологическое отделение. Была подобрана гипотензивная терапия, однако бессонница, тревога сохранялись, была рекомендована консультация психиатра. После выписки состояние ухудшилось, повысилось артериальное давление, отмечалась гиперемия лица, головная боль, часто пробуждался ночами, не чувствовал себя отдохнувшим. Возобновились кризовые подъемы артериального давления, был ими крайне обеспокоен. Перестал спать, продолжал работать, с работой справлялся с трудом. С октября 2021 г. практически перестал спать, «трясло», «перестал чувствовать себя». Был консультирован психиатром,

подбиралась терапия, часто менялись лекарственные препараты, в последнее время перед госпитализацией принимал сульпирид, карбамазепин, флувоксамин, неупитил, пантогам без значительного эффекта. Был направлен в клинику им. С.С. Корсакова на консультацию и был госпитализирован для подбора терапии.

Психический статус на момент поступления:

Выглядит подавленным. На вопросы отвечает по существу. Говорит, что настроение подавленное, боится оставаться в одиночестве, но при этом избегает общения, т.к. оно дается ему с трудом. Отмечает, что стал спать «совсем плохо»: часто пробуждается, утром чувствует себя разбитым. Подробно говорит о своих соматических проблемах, обеспокоен скачками артериального давления, подчеркивает, что аккуратно принимает антигипертензивное лечение. Вспоминает, что врачи скорой помощи, которые приезжали на его кризы говорили, что «ему надо успокоиться». Рассказывает, что «боится потерять работу», так как очень сложно было работать в последнее время. Ищет помощи у врачей, тяготится своим состоянием. Острой психотической симптоматики не выявлено. Суицидальные мысли отрицает.

Результаты психометрических шкал:

При поступлении: MADRS = 28; HDRS = 25; HARS = 25; HADS 18/17; FSS = 55; MMSE = 26; PCL-5 = 11.

1 неделя терапии: MADRS = 24; HDRS = 22; HARS = 22; HADS 16/15; FSS = 55.

2 неделя терапии: MADRS = 22; HDRS = 19; HARS = 22; HADS 16/15; FSS = 53.

4 неделя терапии: MADRS = 19; HDRS = 12; HARS = 18; HADS 11/9; FSS = 48.

8 неделя терапии: MADRS = 9 ; HDRS = 4; HARS = 6; HADS 9/5; FSS = 26; MMSE = 27 ; PCL-5 = 6.

Терапия в отделении:

В начале лечения был назначен мirtазапин 15 мг н/н, кветиапин 25 мг н/н, транквезипам 0,5 мг вечером. Несмотря на проводимую терапию, тревога не купировалась, ночной сон также был нарушен, но появилась сильная сонливость и слабость в течение дня, что значительно снижало приверженность пациента к

приему данной терапии. Спустя неделю принято решение о смене терапевтической тактики - был увеличен миртазапин 30 мг н/н, добавлен пароксетин 20 мг утром, оланзапин 5 мг н/н. В ходе лечения состояние улучшилось, настроение стало более ровное, в течение дня активен, выходил на прогулки в сад.

Динамика на фоне психофармакотерапии:

Первые дни тревожен, утром жалуется на «трясучку», напряжение, несколько раз подходит к врачу задает однотипные вопросы. Во второй половине дня становится легче, уменьшается тревога. Настроение сохраняется сниженным, подавленным. Нет желания и сил чем-то заниматься, все время проводит в постели, спит. Жалуется на слабость, быструю утомляемость. Пробует читать книги, но отмечает, что трудно сосредоточиться, не может запомнить сюжет. Ночью долго засыпает.

Спустя 2 недели терапии фоновая тревога уменьшилась, однако сохранялись тревожность перед будущим, не понимает, как справиться с работой. После коррекции лечения настроение постепенно улучшилось, однако в течение дня продолжал быть бездеятельным, оправдывал это тем, что «в отделении нечем заняться». Ночной сон восстановился, при пробуждении появилось ощущение сна. Однако пациента продолжали беспокоить трудности с запоминанием материала, при прочтении книги быстро терял интерес, т.к. не запомнил сюжет.

К 8 неделе состояние значительно улучшилось, «появились силы чем-то заниматься», настроение выровнялось, тревога купировалась, ночью быстро засыпал, просыпался ближе к завтраку. С улучшением состояния был выписан домой.

При катamnестическом наблюдении в течение 1 года, состояние было нестабильным, спустя 6 месяцев повторно был госпитализирован с жалобами на тревогу, нарушения сна.

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): F32.11 Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами

Комментарий:

Данный клинический случай демонстрирует впервые возникшую депрессию у пациента 60 лет, после перенесенного COVID-19 в легкой форме.

Семейный анамнез отягощен зависимостью от алкоголя. В преморбиде преобладают психастенические черты личности, которые проявлялись уже с детства застенчивостью, тревожностью. Тем не менее, пациент в течение жизни был адаптирован, завел семью, продвигался по карьерной лестнице, всегда справлялся со своими обязанностями. Удовлетворительно приспосабливался к изменениям, новым обязанностям. Стоит подчеркнуть, что до заболевания COVID-19, пациент, несмотря на предрасположенность к повышенной тревожности, спокойно перенес объявление о пандемии и режим изоляции.

После перенесенного COVID-19 у пациента стали отмечаться колебания АД, стал более тревожным, беспокойным. Спустя 6 месяцев после COVID-19 у пациента развился тревожно-фобический синдром - возникла беспричинная тревога, ипохондрические переживания, выраженные нарушения сна. Колебания тревоги сопровождались повышением АД вплоть до гипертонического криза. Пациент неоднократно обращался к различным специалистам в связи с артериальной гипертонией, однако получаемое антигипертензивное лечение не приносило эффекта. Далее наблюдалось присоединение к тревожной симптоматике депрессивного синдрома - подавленное настроение, сон «перестал приносить чувство отдыха», снизилась трудоспособность и концентрация внимания.

На момент поступления состояние характеризовалось тревожно-депрессивной симптоматикой. На фоне психофармакотерапии отмечается редукция симптомов. Однако прием анксиолитиков плохо переносился пациентом, наблюдалась сильная дневная сонливость при недостаточном

противотревожном эффекте, в связи с этим было отдано предпочтение антипсихотикам. Также терапия была усилена вторым антидепрессантом.

Таким образом, у пациента после перенесенного COVID-19 впервые в жизни развился депрессивный эпизод. Факторами риска, формирующими уязвимость пациента, послужили психастенические черты личности и органический фон (артериальная гипертония). Обращает на себя внимание, что пациент длительное время проходил обследование и лечение по поводу соматических жалоб на гипертонию, однако получаемое антигипертензивное лечение не приносило эффекта, что говорит в пользу того, что колебания АД в значительной степени являлись соматическим компонентом тревоги. Проведенная психофармакотерапия позволила значительно улучшить состояние пациента, как психическое, так и соматическое, добиться ремиссии, восстановить качество жизни пациента, продлить период его трудоспособности.

Клинический случай 2

Пациент Р., 46 лет., обратился к психиатру с жалобами на тревогу, потерю интереса к жизни, нарушение сна, потерю аппетита.

Наследственность по психическим заболеваниям не отягощена. Отец умер от инфаркта, когда больному было 8 лет. Матери 74 года, страдает гипертонией. Родился в срок от нормально протекавшей беременности. Рос и развивался в соответствии с возрастом. Болел ветрянкой и корью. Ходил в детский сад и школу. Был контактным и общительным ребенком, в школе учился хорошо, увлекался историей и географией, посещал театральный кружок, занимался футболом и шахматами, практически каждое лето ездил в летний лагерь. Подростковый период без особенностей. После окончания школы поступил в ПТУ на помощника машиниста, успешно его окончил. С 1992 по 1996 год работал машинистом в метро. С 1996 по 2012 год несколько раз менял род деятельности - работал водителем грузового автомобиля, личным водителем. Два года занимался

транспортным бизнесом, однако дело не увенчалось успехом, и он решил снова вернуться на работу машинистом в метрополитен, где и работает по настоящее время. Женат, есть трое детей. В 2014 году поступил МИИТ, отучился на машиниста.

В конце мая 2020 года, перенес COVID-19, в легкой форме, с нарушениями обоняния и вкуса на протяжении 30 дней. Затем семья пациента заболела COVID-19, долгое время находилась на самоизоляции. Пациент испытывал страхи за жизнь и здоровье своей семьи, переживал, что не сможет сохранить работу, стал тревожным, перестал нормально спать и есть. Боялся подписывать постановление о самоизоляции, так как переживал, что потеряет работу. Испытывал сильные побочные эффекты от терапии гидроксихлорохином, подташнивание, немели руки, болели коленные суставы. После снятия с карантина решил пройти полное обследование, сдавал многочисленные анализы, “прошел нескольких специалистов, так как думал, что у него какая-то тяжелая болезнь”, подозревал, что у него рак. Однако результаты всех обследований были в пределах возрастной нормы. Несмотря на это, состояние продолжало ухудшаться, в начале августа 2020 года, появились навязчивые тревожные мысли, нарушился сон. С трудом выходил на работу, был в постоянном напряжении, так как работа связана с повышенной ответственностью, а он «не чувствует себя в своей тарелке, переживает, что может не справиться». Свое состояние в это время описывал как «подвешенное», не хотел вспоминать прошлое, на предложение жены посмотреть свадебные фотографии отвечал отказом, объясняя это тем, что ему «страшно видеть себя счастливым и думать, что этого уже не повторится». Мысли о будущем вызывали тревогу, потеря интереса к жизни и тревожное состояние «рисовали дальнейшее существование мрачными красками». Переживал, что жена останется одна с маленькими детьми, считал, что «уже прожил свою жизнь и ему не к чему стремиться». Мало ел, похудел на 8 килограммов. Подолгу не мог заснуть, спал с частыми пробуждениями. В середине августа 2020 года с этими жалобами обратился на консультацию к психиатру и был госпитализирован.

Психический статус на момент поступления: Голос тихий, мимика бедная, сидит, слегка сгорбившись, ноги скрещены. На вопросы отвечает последовательно, по существу. Настроение снижено, чувствует себя подавленным, жалуется на тревогу и отсутствие интереса к жизни. Говорит, что "иногда тревога становится такой сильной, что хочется куда-то убежать". Переживает за жену и детей - "как они без меня будут жить". Ночной сон нарушен, аппетит снижен. Ищет помощи, настроен на лечение.

Результаты психометрических шкал:

При поступлении: MADRS = 24; HDRS = 21; HARS = 17; HADS 12/11; FSS = 32; MMSE = 29; PCL-5 = 24.

1 неделя терапии: MADRS = 17; HDRS = 11; HARS = 11; HADS 8/10; FSS = 30.

2 неделя терапии: MADRS = 10; HDRS = 9; HARS = 7; HADS 8/7; FSS = 30.

4 неделя терапии: MADRS = 5; HDRS = 4; HARS = 3; HADS 4/4; FSS = 29.

8 неделя терапии: MADRS = 2; HDRS = 2; HARS = 3; HADS 3/2; FSS = 27; MMSE = 30 ; PCL-5 = 4.

Проводимая психофармакотерапия: Эглонил 100 мг/сут , Миртазапин 30 мг/сут , Атаракс 25 мг/сут в первые дни, в последующем отменен.

Экспериментально-психологическое обследование:

Настроение снижено. На вопросы отвечает по существу, беседует охотно. Привлекает возможность поговорить о себе, получить сочувствие и поддержку. Придерживается инструкции при выполнении экспериментальных заданий. Темп работы равномерный. Память и внимание без особенностей. Мотивационный компонент сохранен, интересуется правильностью выполнения и результатами обследования.

При исследовании мыслительной деятельности грубых нарушений мышления не отмечено (классификация, сравнение понятий, исключение лишнего, простые аналогии, соотношение пословиц и метафор). Операции анализа, синтеза, обобщения, абстрагирования - сохранены. Переносный смысл пословиц и метафор передает верно. Скорость и темп ассоциативного процесса

равномерные, т.е. нарушений динамики мыслительной деятельности в виде замедления темпа ассоциаций, малоподвижности, инертности мышления не обнаружено. Мотивационный и личностный компоненты мышления сохранены.

В текущем состоянии отмечаются признаки умеренной депрессии. В структуре депрессии преобладают тревога в отношении будущего, недовольство собой, чувство вины, выраженные ипохондрические тенденции (21 балл по шкале А.Бека BDI). Индивидуальные особенности определяются наличием тревожного радикала в структуре личности с выраженными ипохондрическими тенденциями (профиль MMPI).

Таким образом, на первый план при обследовании выступают признаки умеренной депрессии с выраженными ипохондрическими тенденциями у личности тревожного типа. Экспериментально психологическое обследование не выявляет снижения отдельных психических функций, а именно памяти и внимания. Отмечается интеллектуальная сохранность больного, критическое отношение к своему состоянию и к процессу обследования. Данных о нарушениях мышления по эндогенному типу не выявлено.

Динамика на фоне психофармакотерапии:

В первую неделю терапии восстановился ночной сон, уменьшились тревога и переживания о будущем. Отмечал, что после пробуждения вернулось чувство отдыха. Однако днем больше спал, после отмены атаракса сонливость днем уменьшилась. После 2 недель лечения настроение улучшилось, отмечал, что «вернулся интерес к жизни», стал выходить на прогулки, читать рабочую литературу, появилось желание и силы выйти на работу. К 4 неделе отмечал полную редукцию симптоматики, настроение стало ровное, стабильное, тревога купировалась, ушли переживания о будущем, восстановился ночной сон, вернулась трудоспособность.

При катamnестическом наблюдении в течение 1 года принимал поддерживающую терапию, вернулся к работе, активно участвовал в жизни

семьи, помогал жене с детьми, психическое состояние оставалось стабильным, больше к психиатрам не обращался.

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): F32.11 Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами

Комментарий:

Данный клинический пример демонстрирует впервые возникшую после перенесенного COVID-19 депрессию с выраженным тревожным компонентом и соматическими жалобами.

Расстройство возникло у личности с тревожно-мнительными чертами. До 2020 года пациент был полностью адаптирован, получил образование, постоянно улучшал свою квалификацию, завел семью, воспитывал детей, справлялся с ответственной работой. Впервые состояние ухудшилось сразу же после перенесенного COVID-19. Начало заболевания характеризуется тревожно-ипохондрической симптоматикой. На фоне болезни родных усилилась тревога, переживал за их здоровье, позже стал подозревать и у себя неизлечимое заболевание. Несмотря на полное соматическое благополучие пациента и его семьи, состояние продолжало ухудшаться.

По мере прогрессирования заболевания у пациента снизилось настроение, появились идеи самообвинения, подавленность, пессимистичные взгляды на жизнь, нарушения сна, снизилась трудоспособность. Несмотря на тягостные переживания, пациент обратился к психиатру только спустя 3 месяца после острой фазы COVID-19 и ухудшения психического состояния.

На момент поступления психический статус определялся тревожно-депрессивным синдромом. Данный случай демонстрирует психогенную депрессию у личности с тревожно-мнительными чертами. Примечательность данного клинического случая в том, что на фоне психофармакотерапии наблюдалась достаточно быстрая редукция симптомов, хотя при поступлении депрессия и тревога достигали средней степени тяжести. Уже к 4 неделе терапии

пациент достиг ремиссии по клиническим показателям и данным психометрических шкал. В дальнейшем пациент смог отказаться от поддерживающей терапии и сохранить стабильное состояние.

Данный пример отражает важность оказания своевременной помощи пациентам, перенесших COVID-19, и необходимость наблюдения за психическим состоянием в том числе врачами общесоматического профиля.

Клинический случай 3

Пациентка Т, 26 лет, обратилась к психиатру с жалобами на утомляемость, нарушения памяти.

Наследственность психопатологически отягощена - брат матери страдает алкоголизмом. Родилась от нормально протекающей беременности, в срок. В родах была выявлена внутриутробная гипоксия в связи со слабостью родовой деятельностью, субарахноидальная гематома. Месяц находилась в реанимации под наблюдением врачей, после чего наблюдалась у невролога.

Росла и развивалась согласно возрастным нормам. Посещала детский сад, быстро адаптировалась, любила коллективные игры. Учёба давалась легко, быстро всё запоминала и всегда уделяла должное внимание домашним заданиям. Нравилось проводить время во дворе с друзьями, играя в активные игры. В старших классах устраивалась на подработки в летний период, с работой справлялась. После 9 класса перешла в другую школу, т.к. 10-11 класс был только в школе в другом городе, стала жить отдельно от родителей. Жила на финансы родителей и накопленные деньги на подработках.

Окончила школу с золотой медалью. Поступила в университет в Москве на бюджетную форму. Училась хорошо. Нашла общий язык с соседями в общежитии и с одногруппниками, завела несколько друзей. В свободное время занималась бегом, посещала секции карате, принимала участие в волонтерских мероприятиях. На старших курсах начала работать, обеспечивала себя сама. Окончила

университет с красным дипломом. После университета устроилась работать по специальности, вскоре приняла решение переехать в Санкт-Петербург, в связи с чем уволилась. Быстро нашла новую работу на новом месте, была на хорошем счету у начальства. Несколько раз состояла в длительных романтических отношениях.

Впервые состояние ухудшилось после того, как переболела COVID-19 в январе 2021 года, в среднетяжелой форме. Проходила стационарное лечение, в течение 14 дней получала терапию ГКС, отмечалась потеря обоняния около 100 дней. После выписки из стационара около недели сохранялись одышка, слабость, по рекомендации врачей выполняла физиопроцедуры. Через месяц после перенесенного COVID-19 соматическое состояние стабилизировалось, вернулась к работе, занималась фитнесом. Периодически беспокоили головные боли, которые снимала приемом НПВС. В марте 2021 года стала отмечать, что быстро устает на работе, «дома ни на что не хватало сил, могла только спать». Ухудшилась память, стала с трудом запоминать и концентрироваться на новом материале. Ничего не радовало, жизнь «казалось бесперспективной». Появилась тревога, усиливающаяся к вечеру. Ночной сон нарушился, не могла в течение нескольких часов заснуть, в голове постоянно прокручивала мысли о прошлом. Вина себя за ошибки прошлого. Стала реже выходить из дома, с трудом заставляла себя выйти на работу. В сентябре 2021 года обратилась на консультацию к психиатру.

Психический статус на момент осмотра:

При беседе старается улыбаться. На вопросы отвечает по существу, темп речи средний. Отмечает, что последнее время чувствует постоянную усталость, с трудом находит в себе силы читать литературу по специальности, ничего не хочется. Несмотря на постоянную усталость, ложась спать, не может уснуть. Утром чувствует тяжесть. Появилась плаксивость, хотя раньше это было не свойственно. «Внутри все как-будто напряженно», периодически «не может найти себе место». Appetit повышен, говорит «когда чувствую напряжение, все время

хочется есть». Говорит, что «в таком состоянии и жить не хочется». Сначала связывала свое состояние с загруженностью на работе, но отдых не прибавлял сил. При подробном расспросе отмечает, что «жизнь потеряла перспективу», и последнее время мало что может порадовать и заинтересовать. Говорит, что «в основном день провожу либо на работе, либо в горизонтальном положении». Настроение снижено. Суицидальных намерений не высказывает. Острой психотической симптоматики не выявляется. Настроена на госпитализацию и лечение.

Результаты психометрических шкал:

При поступлении: MADRS = 20; HDRS = 16; HARS = 19; HADS 10/8; FSS = 38; MMSE = 29; PCL-5 = 28.

1 неделя терапии: MADRS = 16; HDRS = 17; HARS = 18; HADS 9/7; FSS = 38.

2 неделя терапии: MADRS = 13; HDRS = 13; HARS = 11; HADS 8/7; FSS = 36.

4 неделя терапии: MADRS = 7; HDRS = 10; HARS = 9; HADS 5/4; FSS = 30.

8 неделя терапии: MADRS = 5; HDRS = 2; HARS = 4; HADS 3/4; FSS = 24; MMSE = 30 ; PCL-5 = 8.

Проводимая психофармакотерапия: Флуоксетин 20 мг/сут, гидроксизин 25 мг/сут, в последующем отменен.

Динамика на фоне психофармакотерапии: В первую неделю терапии появилась раздражительность, «легкая возбудимость». К терапии был добавлен атаракс, на фоне чего восстановился ночной сон, вернулось “чувство отдыха по утрам”. Тревога уменьшилась. Ко второй неделе раздражительность, тревога ушли, настроение сохранялось немного сниженным, но отметила, что «голова стала ясной», «стала более легкой на подъем». К 4 неделе лечения настроение улучшилось, стала более активной, вновь вернулось «удовольствие от жизни». Сохранялись незначительные колебания состояния, полностью купировавшиеся к 8 неделе терапии.

При катамнестическом наблюдении в течение 1 года состояние сохранялось стабильным, вернулась к работе, активному образу жизни.

Принимала поддерживающую терапию около 9 месяцев, после чего постепенно терапия была отменена. В дальнейшем больше к психиатрам не обращалась.

Диагноз по Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): F32.11 Депрессивный эпизод средней степени с соматическими симптомами

Комментарий:

Данный клинический случай демонстрирует впервые возникшую после перенесенного COVID-19 апатическую депрессию, среднетяжелого течения. Депрессия возникла у здоровой личности. В перинатальном периоде у пациентки выявлена гипоксия и субарахноидальная гематома, также пациентка имеет отягощенный семейный анамнез, что в совокупности могло послужить фактором риска возникновения депрессивного расстройства после COVID-19.

Сразу после выписки из стационара, где пациентка проходила лечение по поводу COVID-19, у пациентки сохранялись слабость и одышка, которые в течение недели самостоятельно купировались. В дальнейшем наблюдается восстановление физического состояния, пациентка смогла вернуться к работе, стала посещать фитнес-зал. Признаки депрессии появились только спустя 2 месяца после выздоровления от COVID-19. Наблюдались характерные жалобы пациентов с постковидным синдромом: усталость, когнитивные нарушения, головные боли. По мере утяжеления симптоматики присоединилась тревога, нарушился сон. Только спустя полгода от появления первых психопатологических симптомов пациентка обратилась за психиатрической помощью.

При обращении психический статус определялся апатической депрессивной симптоматикой. На фоне приема терапии отмечалась быстрая динамика и улучшение психического состояния. В достаточно короткие сроки удалось достичь качественной ремиссии. В дальнейшем пациентка восстановила трудоспособность, вернулась к своим увлечениям.

Клинический случай показывает как утомляемость и снижение концентрации внимания, ощущение тяжести в голове, маскируют симптомы депрессии, ведь только при подробном расспросе удалось обратить внимание пациента на сниженное настроение. Такие пациенты часто обращаются к неврологам, терапевтам, что оттягивает получение специализированной помощи и может привести к утрате трудоспособности и хронизации процесса. Поэтому врачам стоит особое внимание уделять пациентам, перенесшим COVID-19, в срок не менее года и предъявляющих жалобы на утомляемость, нарушения памяти.

ГЛАВА 4. ЛЕЧЕНИЕ

4.1 Психотерапия депрессивных и тревожных расстройств у перенесших COVID-19

Психотерапия назначалась всем пациентам, перенесшим COVID-19, с тревожными и депрессивными расстройствами, либо как монотерапия, либо в сочетании с лекарственными средствами разных психотерапевтических групп (нейролептики, антидепрессанты, стабилизаторы настроения, анксиолитики, ноотропы) [24]. Подбор терапии проводился с учетом клинической картины, наличия хронического соматического заболевания, возрастом и индивидуальной переносимостью. Дозировки препаратов определялись персонально для каждого больного исходя из стандартных терапевтических диапазонов доз, рекомендованных для лечения депрессивных и тревожных расстройств, динамики психического состояния, переносимости терапии [32, 16, 17, 18].

Мониторинг изменений психического состояния и регистрация побочных эффектов (их частоты и интенсивности) выполнялись еженедельно на протяжении 8-недельного курса лечения. Эффективность лечения оценивалась по уровню респонса (снижение суммарного балла по шкале Гамильтона для оценки депрессии на 50% и более для депрессивных расстройств, шкале Гамильтона для оценки тревоги на 50% и более для тревожных расстройств); уровню достижения ремиссии (суммарный балл по шкалам Гамильтона для оценки депрессии и тревоги ≤ 7); скорости редукции депрессивной и тревожной симптоматики, оцениваемой клинически и с помощью психометрических шкал. Проводился анализ психотерапии: применяемые препараты, дозировки (минимальные, максимальные, суточные), группы психотерапевтических препаратов, комбинации препаратов.

Был проведен анализ эффективной терапии тревожных и депрессивных расстройств, у переболевших COVID-19. Изначальная схема терапии была эффективна у 72,0% пациентов. У 28,0% пациентов было проведено переключение на другую терапевтическую стратегию (замена на антидепрессант другого класса, добавление второго антидепрессанта, аугментация антидепрессанта препаратами другого терапевтического действия (нейролептики, антиконвульсанты). У 11% пациентов дважды менялась стратегия лечения, и у 4% - не удалось достичь терапевтического ответа.

Чаще всего при лечении постковидных депрессивных и тревожных расстройств применялись антидепрессанты - у 93,0% пациентов, нейролептики - у 69,0%, реже прибегали к приему анксиолитиков – у 32,0%, антиконвульсантов – у 21,0% и крайне редко использовались ноотропы – у 7% пациентов. Среди антидепрессантов чаще применялись СИОЗС – 41,0%, ТЦА (в т.ч. пипофезин) – 28,0%, СИОЗСиН – 17,0%, миртазапин – 11,0%, и в единичных случаях агомелатин – 5,0%, тразодон – 2,0% и вортиоксетин - 1,0%.

Монотерапия антидепрессантами была эффективна у 26 пациентов (26,0%); у 13 человек (13,0%) к терапии антидепрессантами добавлялся второй антидепрессант; у 39 человек (39,0%) - антипсихотик, у 10 (10,0%) пациентов – антипсихотики и антиконвульсанты, у 5 (5,0%) - антиконвульсант. У 4 человек (4,0%) использовались только нейролептики и у 3 - сочетание нейролептика и антиконвульсанта (Рисунок 14).

При монотерапии антидепрессантами из фармакологических препаратов применялись преимущественно СИОЗС (65,4% в этой группе) в средних терапевтических дозах, в более редких случаях использовались СИОЗСиН (7,7%), агомелатин (7,7%) и тразодон (7,7%), вортиоксетин (3,8%), пипофезин (3,8%), ТЦА (3,8%) в малых или в средних дозах.

Пациенты, получавшие монотерапию, были более молодого возраста ($Me = 30$ лет, $Q_1 - Q_3 = 27-37$); 95,0% из них наблюдались амбулаторно, во время лечения продолжали работать или учиться. Статистически значимо чаще монотерапия

антидепрессантами применялась при депрессивных переживаниях умеренной выраженности ($M_{MADRS} = 21 \pm 5$, 95% ДИ = 19 – 23, $p=0,045$; $M_{HDRS} = 17 \pm 4$, 95% ДИ = 15–19, $p= 0,028$), и невыраженной тревоге ($M_{HARS} = 14 \pm 5$, 95% ДИ = 11–18, $p<0,001$).

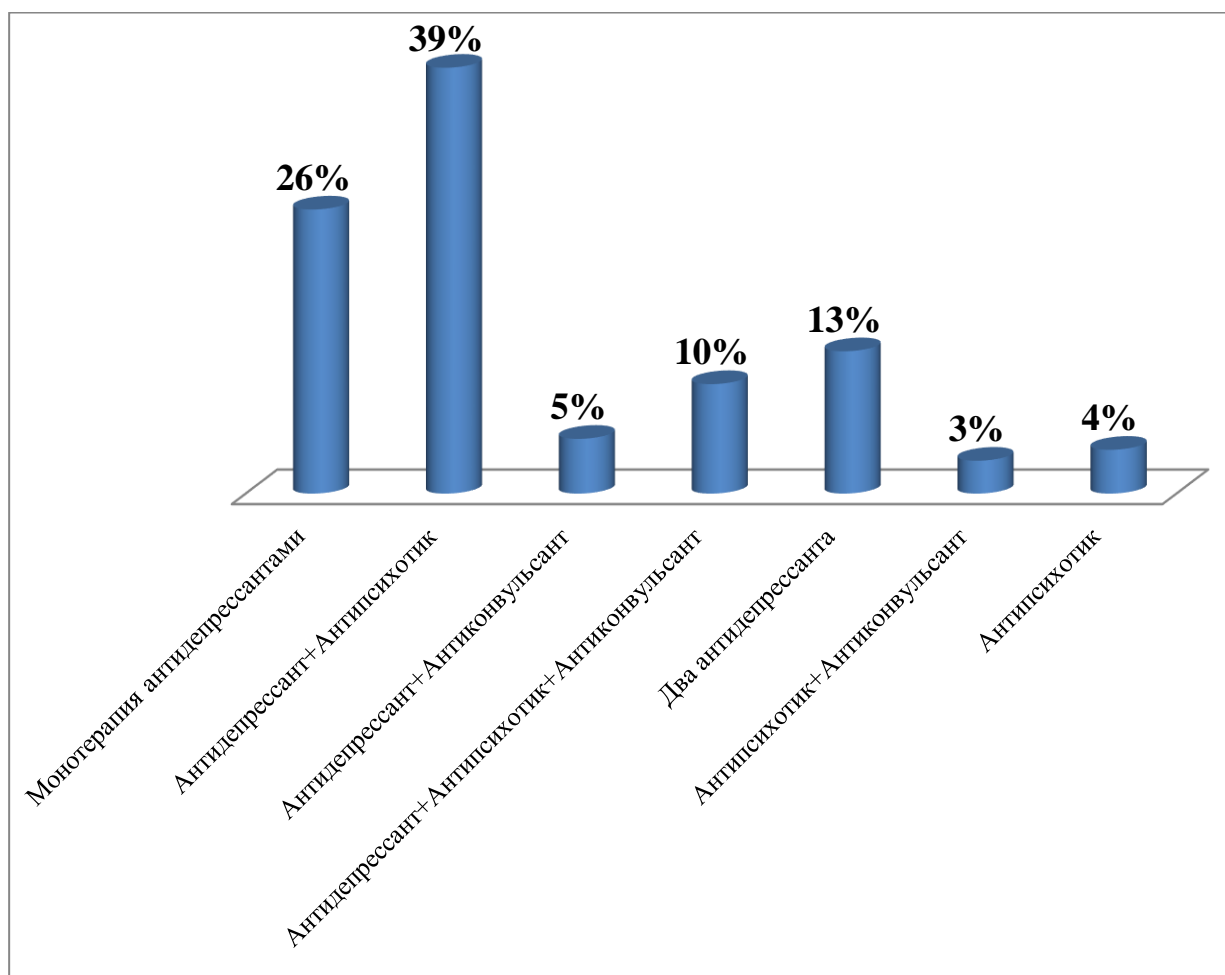


Рисунок 14 - Основные применяемые схемы терапии

По сравнению с антидепрессивной монотерапией к применению двух антидепрессантов прибегали при более тяжелых депрессиях ($M_{MADRS} = 25 \pm 7$, 95%ДИ = 21 – 30; $M_{HDRS} = 20 \pm 4$, 95%, ДИ 18–23, $p=0,028$) и при большей выраженности тревоги ($M_{HARS} = 20 \pm 5$, 95% ДИ 17–23, $p < 0,001$). Пациенты в данной группе были старше по сравнению с получавшими монотерапию ($Me = 40$ лет, ($Q_1 - Q_3 = 38-57$), $p < 0,001$). Среди пациентов, у которых применялись два антидепрессанта, чаще наблюдались навязчивые мысли (6 пациентов (46,2%)) и ипохондрические мысли (8 пациентов (61,5%)). Пациенты, получавшие

комбинированную терапию двумя антидепрессантами, демонстрировали в 6,6 раза более высокую вероятность возникновения навязчивых мыслей по сравнению с группой монотерапии (ОШ=0,152; 95% ДИ:0,030–0,772, $p<0,05$). Пациенты на комбинированной терапии двумя антидепрессантами имели в 6,7 раза более высокий риск возникновения ипохондрических мыслей по сравнению с группой монотерапии (ОШ=0,149; 95% ДИ:0,034–0,656, $p<0,05$). Наиболее часто в качестве первого антидепрессанта использовался пароксетин (средняя суточная доза 20 мг/сут) или венлафаксин (75 мг/сут), в качестве второго препарата применялись мirtазапин (30 мг/сут), amitриптилин (50 мг/сут), агомелатин (25 мг/сут). Добавление второго антидепрессанта проводилось с целью потенцирования антидепрессивного действия, а также для купирования симптомов, не входящих в спектр действия первого антидепрессанта (нарушения сна, тревога). Миртазапин добавляли к терапии СИОЗС, в том числе и для уменьшения серотонин-ассоциированных побочных эффектов. Все наблюдаемые пациенты в этой группе получали стационарное лечение. В течение года после редукции депрессивных и тревожных симптомов рецидив или повторное обращение зафиксированы у 35,3% лиц из данной группы.

Нейролептики при лечении депрессивных и тревожных расстройств назначались преимущественно в низких дозах, средняя суточная доза в оланзапиновом эквиваленте составила $2,8\pm 0,9$ мг/сут. (Таблица 10).

Статистически значимо чаще нейролептики присоединялись к терапии антидепрессантами при более выраженной тревоге ($p=0,001$); у пациентов с диагнозом органического расстройства настроения (100% пациентов) и с диагнозом соматоформного расстройства (94,4% пациентов). Антипсихотик назначался при наличии навязчивых мыслей (86,5% пациентов с навязчивостями принимали антипсихотик в качестве монотерапии или сочетанной терапии) и наличии ипохондрических мыслей (82,9% пациентов с ипохондрическими мыслями получали антипсихотик в качестве монотерапии или сочетанной терапии) (Рисунок 15). Обсессивная симптоматика повышала вероятность

сочетанной терапии с антипсихотиком в 4,3 раза (статистически значимо, 95% ДИ:1,45–12,61). Шансы добавления к основной терапии антипсихотика при наличии ипохондрических мыслей были выше в 2,815 раза, по сравнению с теми пациентами, у кого их не было, различия шансов были статистически значимыми (95% ДИ: 1,010 – 7,849).

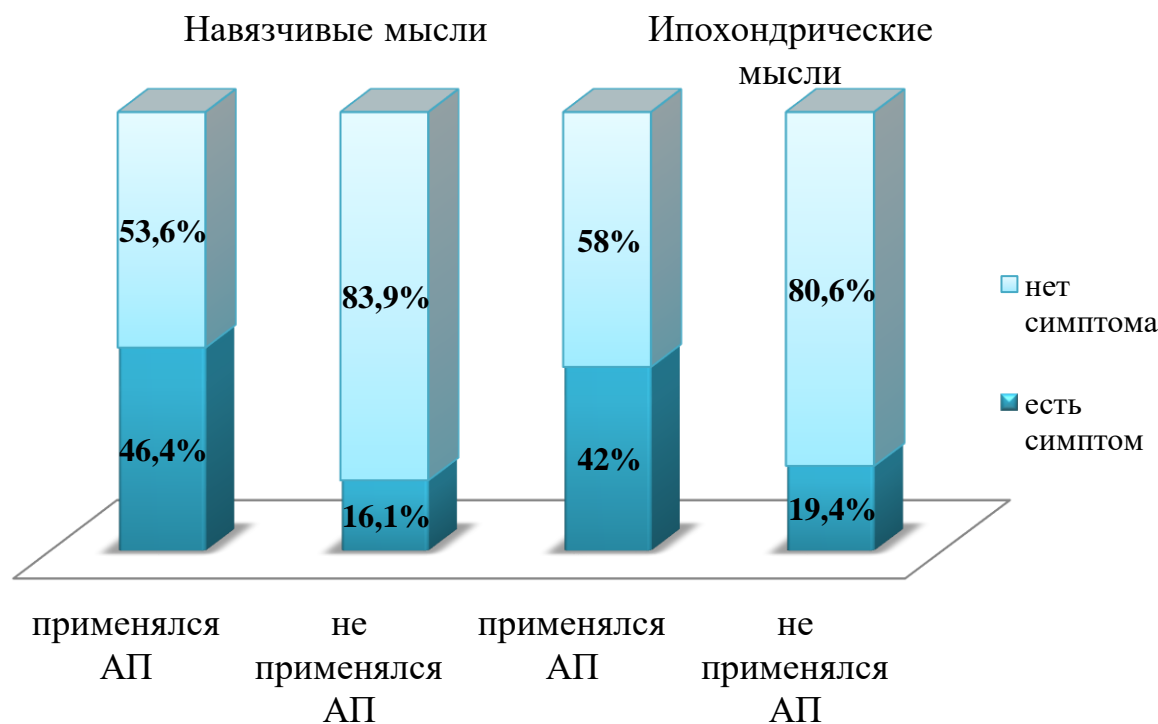


Рисунок 15 – Симптомы, при которых чаще всего применялись антипсихотики

Антиконвульсанты в качестве комбинированной терапии с антидепрессантом применялись у 5,0% пациентов; у 10,0% пациентов антиконвульсанты применялись в сочетании с нейролептиком и антидепрессантом. Чаще всего к назначению антиконвульсантов прибегали при выраженной раздражительности (71,4%), $p < 0,001$ (Рисунок 16); пациенты с раздражительностью получали антиконвульсанты в 6,5 раза чаще, чем пациенты без этого симптома (ОШ=6,48; 95% ДИ:2,23–18,83). Использовались карбамазепин, ламотриджин, топирамат, преимущественно средних дозах (Таблица 10).



Рисунок 16 – Симптомы, при которых чаще всего применяли антиконвульсанты

У 7 человек в качестве основной терапии использовались нейролептики. Среди них 3 человека принимали нейролептики в сочетании антиконвульсантом и у 4 пациентов проводилась монотерапия нейролептиком. У большей части пациентов в этой группе (5 из 7, 71,4%) был установлен диагноз ипохондрического расстройства. Эта группа была существенно старше, медиана возраста составила 60 лет ($Q_1 - Q_3 = 36-67$). При назначении антидепрессантов у таких пациентов отмечалось ухудшение состояния, усиление тревоги, соматических жалоб, раздражительности, эмоциональной неустойчивости. У пациентов, у которых применялся только антипсихотик, депрессия была наименее выраженная ($M_{MADRS} = 16 \pm 8$, 95% ДИ = 4 – 28), ($M_{HDRS} = 16 \pm 5$, 95% ДИ = 8 – 24).

Анксиолитики и снотворные средства применялись у 32,3% пациентов, использовались кратковременно (ситуационно или периодически, но не более чем 2 недели), преимущественно для коррекции нарушений сна или при выраженной тревоге, некупируемой основной схемой терапии.

Таблица 10 - Препараты, используемые при фармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств, у переболевших COVID-19

Препарат	Средняя суточная доза (мг)	Минимальная доза (мг)	Максимальная доза (мг)	Средняя суточная доза в оланзапиновом эквиваленте
Антипсихотики				
галоперидол	1,3	0,9	5	2,2
трифлуоперазин	5	2,5	10	4,5
перфеназин	11	4	30	1,7
хлорпротиксен	25	25	25	1,5
перициазин	6	5	8	2,4
левомепромазин	12,5	12,5	12,5	1,6
тиоридазин	30	25	30	0,8
флупентиксол	2	2	2	4
алимемазин	5	5	10	-
оланзапин	2,5	2,5	7,5	2,5
кветиапин	50	12,5	125	2,5
сульпирид	125	100	250	3,1
клозапин	25	25	75	0,6
Антидепрессанты				
флуоксетин	20	20	40	
пароксетин	20	10	40	
сертралин	125	50	150	
эсциталопрам	10	5	20	
флувоксамин	100	50	100	
венлафаксин	75	75	150	
дулоксетин	60	60	90	
амитриптилин	25	25	150	
кломипрамин	50	25	100	
пипофезин	100	25	150	
вортиоксетин	10	10	10	
миртазапин	30	15	45	
тразодон	225	150	300	

Продолжение Таблицы 10

агомелатин	25	25	25	
пиразидол	50	25	27	
Антиконвульсанты				
карбамазепин	200	100	300	
ламотриджин	125	50	200	
топирамат	50	50	100	
Анксиолитики и снотворные средства				
феназепам	1	0,5	1	
гидроксизин	25	25	50	
зопиклон	7,5	3,75	7,5	

4.2 Эффективность психофармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств у перенесших COVID-19

На фоне психофармакотерапии наблюдалась достаточно быстрая редукция депрессивной и тревожной симптоматики - на 4й неделе лечения 50% снижение суммарного балла по шкалам HDRS, HARS, MADRS выявлено более чем у половины пациентов (Рисунок 17). На 8й неделе число респондеров составило 92% по шкале Гамильтона для оценки депрессии, 87% по шкале Гамильтона для оценки тревоги и 89% по шкале Монтгомери-Асберга. Ремиссии к 8й неделе достигли 79% пациентов по шкале HDRS, 77% по шкале HARS, 89% по шкале MADRS (Рисунок 18).

Динамика улучшения состояния пациентов характеризовалась быстрым начальным эффектом и значительным (более чем двукратным) уменьшением симптоматики к четвертой неделе лечения. Жалобы на утомляемость в первую неделю терапии оставались более устойчивыми и наибольший регресс астенической симптоматики наблюдался к 8й неделе. Преодоление пороговых значений среднего суммарного балла (FSS <36) было достигнуто только к 4-й неделе (Рисунок 19).

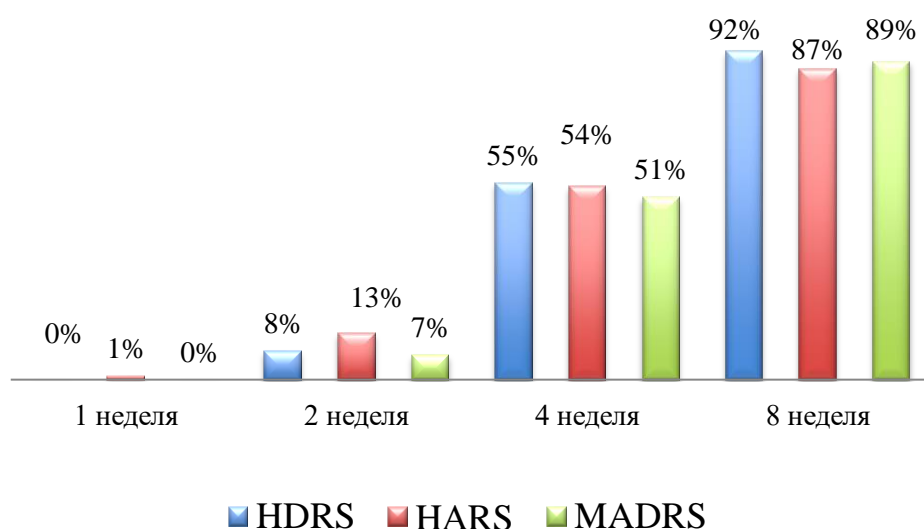


Рисунок 17 - Респондеры по неделям для шкалы Гамильтона для депрессии (HDRS) и тревоги (HARS), шкалы Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS)

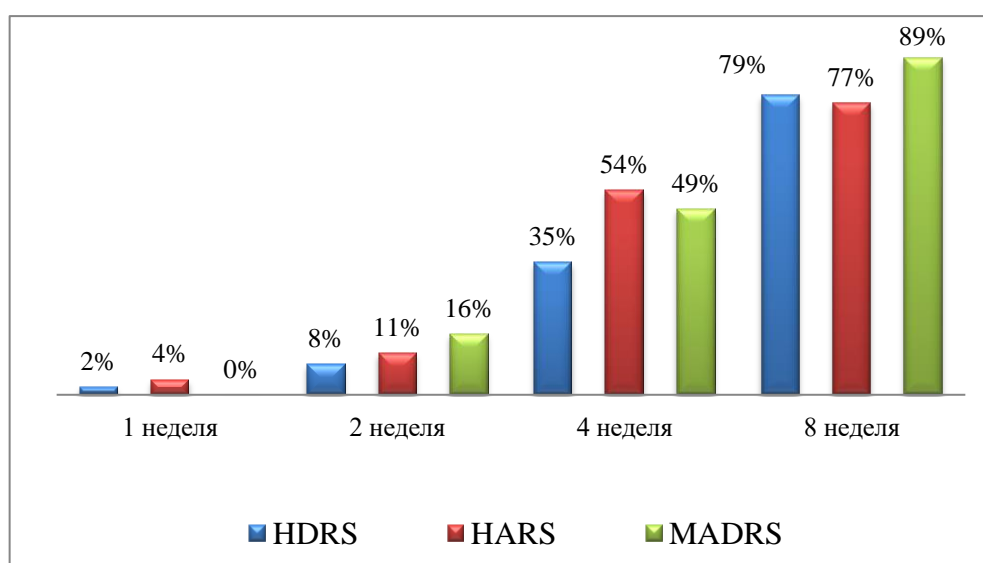


Рисунок 18 - Достижение ремиссии по неделям для шкалы Гамильтона для депрессии (HDRS) и тревоги (HARS), шкалы Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS)

Спустя два месяца лечения легкие когнитивные нарушения по шкале MMSE сохранялись у 9 человек (9,0%), а умеренные когнитивные нарушения у 4 человек (4,0%), у 87 человек (87,0%) когнитивные нарушения не выявлялись. У 2

пациентов показатели по шкале MMSE от умеренных когнитивных нарушений улучшились и стали достигать легких когнитивных нарушений, у 23 человек значения MMSE улучшились от легких когнитивных нарушений до показателей нормы.

На 8й неделе симптомы ПТСР по шкале PCL-5 сохранялись лишь у 1 человека (1,0%).

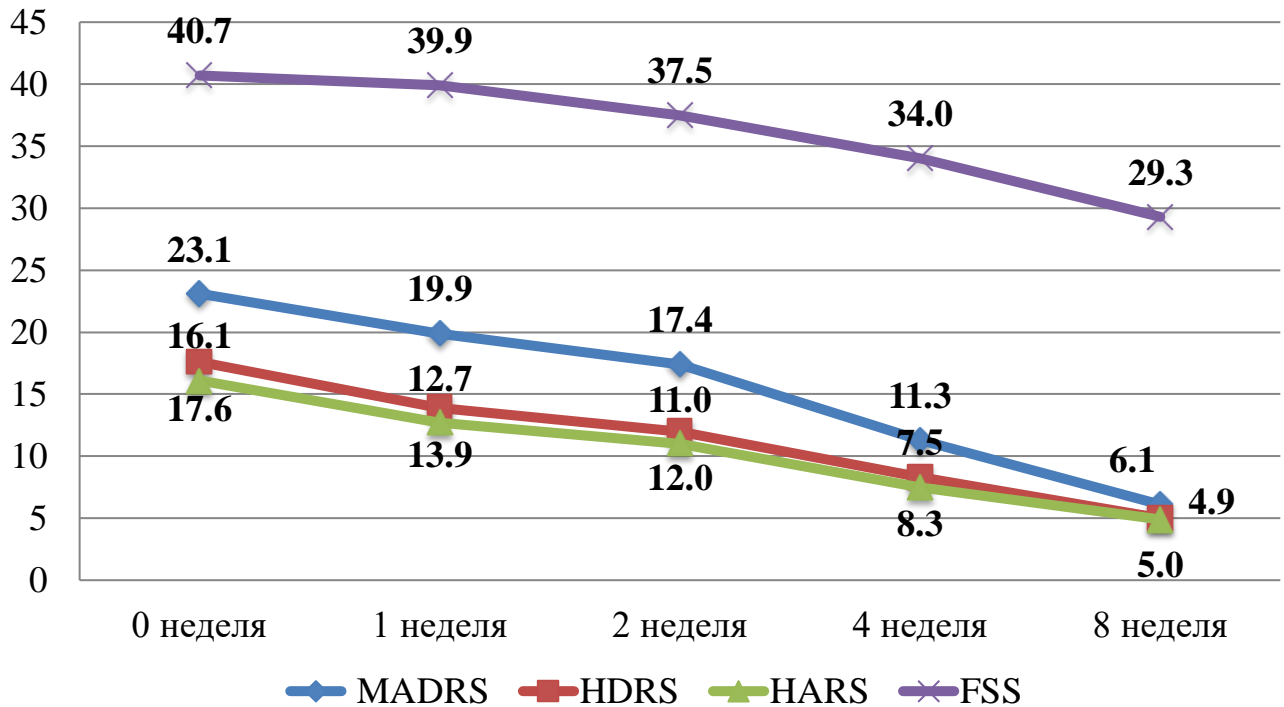


Рисунок 19 - Редукция симптоматики за 2 месяца лечения, средний балл по шкалам Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) и тревоги (HARS), шкалы Монтгомери-Асберга для оценки депрессии (MADRS), шкале оценки выраженности астении (FSS)

4.3 Предикторы достижения ремиссии

Проводилась оценка наличия взаимосвязей между достижением ремиссии по шкалам на 4й и 8й неделе, и показателей: возраста, наследственная отягощенность, наличие в анамнезе ЧМТ, наркозов, невротические расстройства в анамнезе, патологии перинатального периода, тяжести COVID-19, амбулаторное или стационарное лечение острой фазы COVID-19, зависимостей от алкоголя и ПАВ, длительность острой фазы COVID-19, использования для лечения COVID-

19 ГКС и длительность их приема, потеря обоняния/вкуса, хронических заболеваний в анамнезе, жалобы на соматические симптомы.

Выявлено, что среди достигших ремиссии к 4й неделе достоверно чаще были пациенты без жалоб соматического характера, $p = 0,029$ – пациенты не имеющие жалобы на соматические симптомы в 2,889 раза чаще достигали ремиссии (ОШ = 0,346; 95% ДИ: 0,131 – 0,915; $p < 0,05$).

Пациенты, достигшие ремиссии к 4 неделе по шкале HARS, имели меньший уровень тревоги при обращении, $Me = 12$ баллов ($Q_1 - Q_3 = 10 - 16$), $p < 0,001$. При наличии соматических жалоб пациенты реже достигали ремиссии на 4 неделе терапии по шкале HARS, 43 человека (75,4%), $p < 0,001$. Шансы достижения ремиссии при наличии жалоб на соматические симптомы были ниже в 4,266 раза, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,234; 95% ДИ: 0,100 – 0,551).

Среди пациентов достигших ремиссии к 8 неделе, тревога при обращении была менее выражена, $Me = 14$ баллов ($Q_1 - Q_3 = 11 - 18$), $p < 0,001$, это были более молодые пациенты Me возраста = 33 ($Q_1 - Q_3 = 25 - 46$), $p = 0,005$, Среди не достигших ремиссии к 8 неделе больше было пациентов имеющих потерю обоняния/вкуса, 20 (87,0%), $p = 0,001$. Наличие потери обоняния и вкуса снижало шанс достижения ремиссии в 7,027 раза (ОШ = 0,142; 95% ДИ: 0,039 – 0,519; $p < 0,05$).

На 4 неделе терапии астеническая симптоматика купировалась у пациентов с изначально более низким суммарным баллом по шкале FSS $M = 36 \pm 7$ (95% ДИ: 34 – 38), $p < 0,001$; так же у таких пациентов была менее выражена депрессия по шкале MADRS $M = 21 \pm 5$ (95% ДИ: 20 – 23), $p = 0,003$, и наблюдалась более быстрая редукция депрессивной симптоматики. Наличие хронических соматических заболеваний повышало вероятность сохранения жалоб на выраженную утомляемость в 2,613 раза (ОШ = 0,383; 95% ДИ: 0,159 – 0,918; $p < 0,05$).

Таблица 11 - Влияние социо-демографических, симптомов, характеристик течения COVID-19 на достижение ремиссии на 4 и 8 неделях психофармакотерапии по шкале MADRS

Показатели		Ремиссия к 4 неделе		p	Ремиссия к 8 неделе		p
		Достигл и ремиссии	Не достигл и ремиссии		Достигл и ремиссии	Не достигли ремиссии	
		MADRS					
Возраст (Me (Q₁-Q₃)), лет		35 (25 – 48)	35 (28 – 56)	p=0,492	36 (27 – 52)	34 (26 – 48)	p=0,864
Пол n (%)	женский	36 (73,5%)	34 (66,7%)	p=0,458	63 (70,8%)	7 (63,6%)	p=0,729
	мужской	13 (26,5%)	17 (33,3%)		26 (29,2%)	4 (36,4%)	
Семейный статус n (%)	в браке	23 (46,9%)	28 (54,9%)	p=0,547	48 (53,9%)	3 (27,3%)	p=0,360
	в разводе	4 (8,2%)	4 (7,8%)		7 (7,9%)	1 (9,1%)	
	вдовец (вдова)	1 (2,0%)	3 (5,9%)		3 (3,4%)	1 (9,1%)	
	холост (не замужем)	21 (42,9%)	16 (31,4%)		31 (34,8%)	6 (54,5%)	
Образование n (%)	среднее профессиональное	14 (28,6%)	10 (19,6%)	p=0,556	22 (24,7%)	2 (18,2%)	p=0,603
	неоконченное высшее	5 (10,2%)	5 (9,8%)		8 (9,0%)	2 (18,2%)	
	высшее	30 (61,2%)	36 (70,6%)		59 (66,3%)	7 (63,6%)	

Продолжение Таблицы 11

Трудовая занятость n (%)	работает	37 (75,5%)	36 (70,6%)	p=0,579	67 (75,3%)	6 (54,5%)	p=0,161
	не работает	12 (24,5%)	15 (29,4%)		22 (24,7%)	5 (45,5%)	
Личность n (%)	нет патологий	39 (79,6%)	39 (76,5%)	p=0,708	71 (79,8%)	7 (63,6%)	p=0,099
	акцентуация	7 (14,3%)	10 (19,6%)		15 (16,9%)	2 (18,2%)	
	расстройство	3 (6,1%)	2 (3,9%)		3 (3,4%)	2 (18,2%)	
Хронические соматические заболевания n (%)	наличие	10 (20,4%)	21 (41,2%)	p=0,025 * (ОШ = 0,366; 95% ДИ: 0,150 – 0,893)	27 (30,3%)	4 (36,4%)	p=0,735
	нет	39 (79,6%)	30 (58,8%)		62 (69,7)	7 (63,6)	
Нарушения обоняния/вкуса n (%)	есть	29 (60,4%)	28 (54,9%)	p=0,579	51 (58,0%)	6 (54,5%)	p=1,000
	нет	19 (39,6%)	23 (45,1%)		37 (42,0%)	5 (45,5%)	
Жалобы на соматические симптомы n (%)	есть	28 (57,1%)	33 (64,7%)	p=0,438	56 (62,9%)	5 (45,5%)	p=0,331
	нет	21 (42,9%)	18 (35,3%)		33 (37,1%)	6 (54,5%)	
Выраженность депрессии при обращении (Me (Q1-Q3)), баллов		20 (17 – 25)	24 (21 – 26)	p=0,001 *	22 (21 – 24)	24 (22 – 26)	p=0,293
Комбинированная терапия n (%)	моно	13 (26,5%)	13 (25,5%)	p=0,906	24 (27,0%)	2 (18,2%)	p=0,531
	комбинированная	36 (73,5%)	38 (74,5%)		65 (73,0%)	9 (81,8%)	

Таблица 12 - Влияние социо-демографических, симптомов, характеристик течения COVID-19 на достижение ремиссии на 4 и 8 неделях психофармакотерапии по шкале HDRS

Показатели		Ремиссия к 4 неделе		p	Ремиссия к 8 неделе		p
		Достигли ремиссии	Не достигли ремиссии		Достигли ремиссии	Не достигли ремиссии	
HDRS							
Возраст (Me (Q₁-Q₃)), лет		33 (24 – 48)	36 (28 – 53)	p=0,313	35 (26 – 48)	35 (29 – 58)	p=0,288
Пол n (%)	женский	25 (71,4%)	45 (69,2%)	p=0,819	60 (75,9%)	10 (47,6%)	p=0,012* (ОШ = 0,288; 95% ДИ: 0,106 – 0,782)
	мужской	10 (28,6%)	20 (30,8%)		19 (24,1%)	11 (52,4%)	
Семейный статус n (%)	в браке	17 (48,6%)	34 (52,3%)	p=0,942	42 (53,2%)	9 (42,9%)	p=0,397
	в разводе	3 (8,6%)	5 (7,7%)		7 (8,9%)	1 (4,8%)	
	вдовец(вдова)	1 (2,9%)	3 (4,6%)		2 (2,5%)	2 (9,5%)	
	холост (не замужем)	14 (40,0%)	23 (35,4%)		28 (35,4%)	9 (42,9%)	

Продолжение Таблицы 12

Образование n (%)	среднее професси ональное	13 (37,1%)	11 (16,9%)	p=0,057	19 (24,1%)	5 (23,8%)	p=0,996
	неокончен ное высшее	4 (11,4%)	6 (9,2%)		8 (10,1%)	2 (9,5%)	
	высшее	18 (51,4%)	48 (73,8%)		52 (65,8%)	14 (66,7%)	
Трудовая занятость n (%)	работает	24 (68,6%)	49 (75,4%)	P=0,464	59 (74,7%)	14 (66,7%)	p=0,462
	не работает	11 (31,4%)	16 (24,6%)		20 (25,3%)	7 (33,3%)	
Жалобы на соматические проявления n (%)	есть	16 (45,7%)	45 (69,2%)	p=0,021* ОШ = 0,374; 95% ДИ: 0,160 – 0,874	46 (58,2%)	15 (71,4%)	p=0,270
	нет	19 (54,3%)	20 (30,8%)		33 (41,8%)	6 (28,6%)	
Хронические соматические заболевания n (%)	наличие	9 (25,7%)	22 (33,8%)	p=0,402	25 (31,6%)	6 (28,6%)	p=0,787
	нет	26 (74,3%)	43 (66,2%)		54 (68,4%)	15 (71,4%)	
Нарушения обоняния/вкуса n (%)	есть	16 (45,7%)	41 (64,1%)	p=0,077	45 (57,7%)	12 (57,1%)	p=0,964
	нет	19 (54,3%)	23 (35,9%)		33 (42,3%)	9 (42,9%)	

Продолжение Таблицы 12

Выраженность депрессии при обращении (Me (Q1-Q3)), баллов		17 (15 – 19)	18 (16 – 20)	p=0,155	18 (15 – 19)	18 (17 – 20)	p=0,184
Личность n (%)	нет патологий	24 (68,6%)	54 (83,1%)	p=0,215	65 (82,3%)	13 (61,9%)	p=0,131
	акцентуация	8 (22,9%)	9 (13,8%)		11 (13,9%)	6 (28,6%)	
	расстройство	3 (8,6%)	2 (3,1%)		3 (3,8%)	2 (9,5%)	
Комбинированная терапия n (%)	моно	5 (14,3%)	21 (32,3%)	p=0,051	21 (26,6%)	5 (23,8%)	p=0,922
	комбинированная	30 (85,7%)	44 (67,7%)		58 (73,4%)	16 (76,2%)	

Таблица 13 - Влияние социо-демографических, симптомов, характеристик течения COVID-19 на достижение ремиссии на 4 и 8 неделях психофармакотерапии по шкале HARS

Показатели	Ремиссия к 4 неделе		p	Ремиссия к 8 неделе		p	
	Достигли ремиссии	Не достигли ремиссии		Достигли ремиссии	Не достигли ремиссии		
HARS							
Жалобы на соматические проявления n (%)	есть	26 (48,1%)	35 (76,1%)	p = 0,004* ОШ = 0,292; 95% ДИ: 0,123 – 0,691	44 (57,1%)	17 (73,9%)	p = 0,148
	нет	28 (51,9%)	11 (23,9%)		33 (42,9%)	6 (26,1%)	

Продолжение Таблицы 13

Нарушения обоняния/вкуса п (%)	есть	21 (48,8%)	36 (64,3%)	p=0,123	37 (48,7%)	20 (87,0%)	p=0,001* ОШ = 0,142; 95% ДИ: 0,039 – 0,519
	нет	22 (51,2%)	20 (35,7%)		39 (51,3%)	3 (13,0%)	
Выраженность тревоги при обращении (Me (Q1-Q3)), баллов		12 (10 – 16)	18 (15 – 20)	p < 0,001*	14 (11 – 18)	18 (17 – 20)	p < 0,001*
Возраст (Me (Q1-Q3)), лет		32 (24 – 47)	36 (29 – 57)	p=0,110	33 (25 – 46)	52 (33 – 59)	p=0,005*
Пол п (%)	женский	38 (70,4%)	32 (69,6%)	p=0,930	55 (71,4%)	15 (65,2%)	p=0,568
	мужской	16 (29,6%)	14 (30,4%)		22 (28,6%)	8 (34,8%)	
Личность п (%)	нет патологий	42 (77,8%)	36 (78,3%)	p= 0,429	60 (77,9%)	18 (78,3%)	p= 0,986
	акцентуация	8 (14,8%)	9 (19,6%)		13 (16,9%)	4 (17,4%)	
	расстройство	4 (7,4%)	1 (2,2%)		4 (5,2%)	1 (4,3%)	
Комбинированная терапия п (%)	моно	13 (24,1%)	13 (28,3%)	p= 0,635	22 (28,6%)	4 (17,4%)	p= 0,484
	комбинированная	41 (76,0%)	33 (71,7%)		55 (71,4%)	19 (82,6%)	
Хроническое соматическое заболевание п (%)	наличие	14 (25,9%)	17 (37,0%)	p= 0,235	24 (31,2%)	7 (30,4%)	p= 0,947
	нет	40 (74,1%)	29 (63,0%)		53 (68,8%)	16 (69,6%)	

Продолжение Таблицы 13

Семейный статус (%)	в браке	27 (50,0%)	24 (52,2%)	p= 0,145	40 (51,9%)	11 (47,8%)	p= 0,082
	в разводе	5 (9,3%)	3 (6,5%)		7 (9,1%)	1 (4,3%)	
	вдовец(вдова)	0 (0,0%)	4 (8,7%)		1 (1,3%)	3 (13,0%)	
	холост (не замужем)	22 (40,7%)	15 (32,6%)		29 (37,7%)	8 (34,8%)	
Образование (%)	среднее профессиональное	13 (24,1%)	11 (23,9%)	p= 0,207	17 (22,1%)	7 (30,4%)	p= 0,169
	неоконченное высшее	8 (14,8%)	2 (4,3%)		10 (13,0%)	0 (0,0%)	
	высшее	33 (61,1%)	33 (71,7%)		50 (64,9%)	16 (69,6%)	
Трудовая занятость (%)	работает	40 (74,1%)	33 (71,7%)	p= 0,793	61 (79,2%)	12 (52,2%)	p= 0,010*
	не работает	14 (25,9%)	13 (28,3%)		16 (20,8%)	11 (47,8%)	

4.4 Переносимость проводимой терапии

При оценке побочных эффектов в первую неделю терапии были выявлены нежелательные явления у 46 человек (46,0%). Среди них были жалобы на слабость или сонливость (36,9%), тошноту (17,4%), головокружение (15,2%), акатизию (15,2%), сухость во рту (13,0%), головную боль (10,8%), ригидность мышц (8,7%), тремор (6,5%), запоры (4,3%), тахикардия (4,3%), дискинетические р-ва (2,1%), синдром беспокойных ног (2,1%), притупление эмоций (2,1%), бессонница (2,1%). В промежуток со второй по четвертую неделю частота и

выраженность побочных эффектов снижалась и к четвертой недели наблюдалась лишь у 12 человек (12,9%): 5 человек жаловались на снижение либидо, 2 - на повышенное потоотделение, 2 – на сухость во рту, 2 – на запоры и 1 – на дискинетические явления. Большинство нежелательных явлений купировались самостоятельно. 5,4% пациентам потребовалось снижение дозировок препаратов либо применение дополнительных средств для коррекции побочных явлений (слабительные, нестероидные противовоспалительные препараты, акинетон).

4.5 Характеристика пациентов, повторно обратившихся в течение 12 месяцев

В течение 12 месяцев наблюдения повторно обратились в связи с ухудшением психического состояния 20 человек (20,0%). Из них 7 человек (35%) с установленным диагнозом депрессивного эпизода, 6 пациентов (30%) с соматоформным расстройством, 4 пациента (20%) с диагнозом органического аффективного расстройства и 3 (15%) с тревожным расстройством (Рисунок 20)

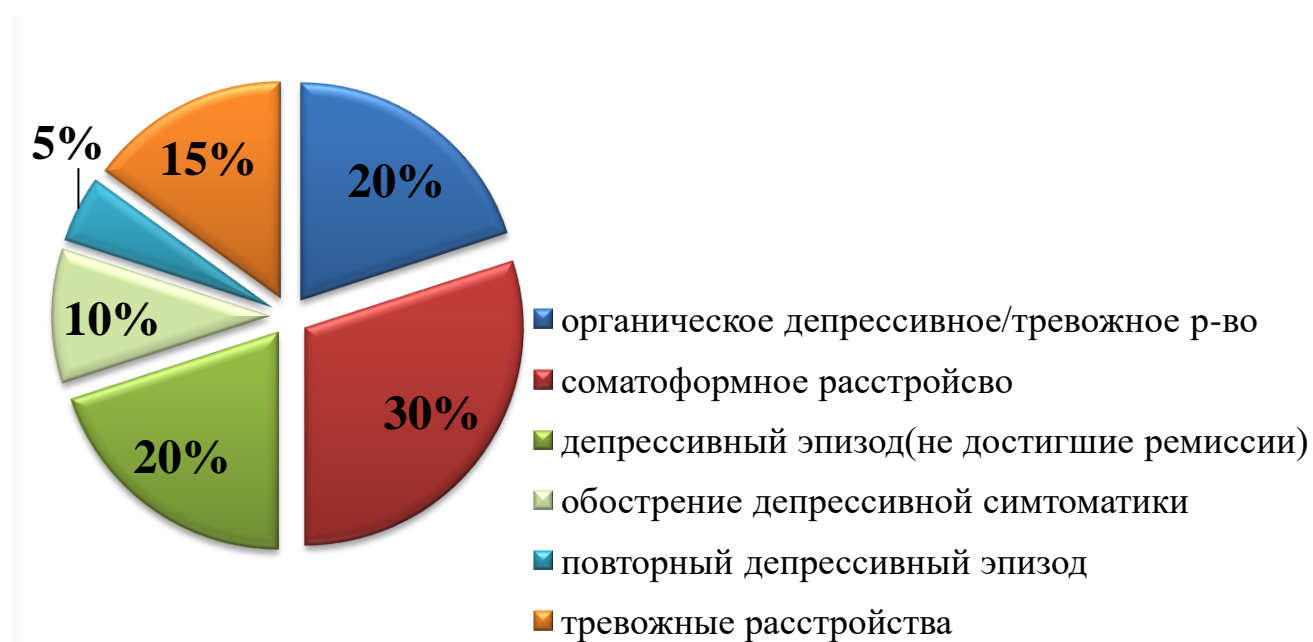


Рисунок 20 – Диагнозы по МКБ -10 пациентов, обратившихся в течение года повторно

В течение года повторно с ухудшением психического состояния наблюдались 7 пациентов с установленным ранее диагнозом депрессивного эпизода. Из них 4 человека не достигли полной ремиссии в течение 8 недель основной терапии и продолжали получать лечение; у 2 человек наблюдалось обострение аффективной симптоматики в течение 6 месяцев после достижения ремиссии; у 1 человека развивался повторный депрессивный эпизод после выздоровления (состояния полной ремиссии более 6 месяцев) [16].

Средний возраст пациентов с повторным депрессивным эпизодом был 34 года. Половина пациентов перенесла COVID-19 в среднетяжелой форме, 1 пациент был госпитализирован по этому поводу. У 2 пациентов при обследовании был установлен синдром апатической депрессии, у 1 — обсессивно-фобический синдром. У этих пациентов была не выраженная утомляемость при обращении. Не было обнаружено выраженных когнитивных нарушений. Пациенты достигали достаточно быстрой редукции депрессивной симптоматики и уже к 4 неделе психофармакотерапии 50% редукции симптомов. Так же к 8 неделе они достигли ремиссии тревожной симптоматики. Все пациенты продолжали соблюдать рекомендации врача.

Все пациенты, не достигшие полной ремиссии депрессивной симптоматики и обратившиеся повторно были мужчинами. Средний возраст составил 34 года. У пациентов до лечения выявлялся синдром апатической депрессии и соматизированной депрессии. При этом утомляемость у таких пациентов была менее выраженная. У данных пациентов отмечалась медленная редукция депрессивной симптоматики. К 8 неделе депрессивная симптоматика была снижена менее чем на 50%.

У 6 пациентов с диагнозом соматоформного расстройства на 8 неделе лечения депрессивная симптоматика не достигала ремиссии (Me HDRS на 8й неделе = 8 баллов). Этим пациентам более длительно проводился подбор терапии и за время лечения приходилось несколько раз менять терапевтическую стратегию.

20% пациентов обратившихся повторно имели диагноз органического депрессивного/тревожного расстройства. Средний возраст этих пациентов составил 63 года. При обращении к психиатру у всех пациентов ведущим был синдром тревожной депрессии. При психопатологическом обследовании у данных пациентов были выраженные соматические жалобы на колебания артериального давления, тяжесть в голове, потливость, боли в суставах и прежде всего они обращались к кардиологам, терапевтам. До психиатра эти пациенты доходили только спустя 10 месяцев. Все пациенты перенесли COVID-19 в разный период пандемии, в легкой форме, проходили лечение амбулаторно. При обращении у всех пациентов была выраженная утомляемость, средний балл по шкале FSS 42 балла. У всех пациентов были выраженные когнитивные нарушения, у 3 пациентов когнитивные нарушения соответствовали умеренным когнитивным нарушениям по шкале MMSE (26-27 балла), и 1 легкому когнитивному снижению по шкале MMSE (28 балла). При этом спустя 8 недель когнитивное снижение сохранилось. 2 пациента из 4 к 8 неделе не достигли ремиссии по шкале тревоги. По шкале депрессии только один человек не достиг ремиссии спустя 8 недель. При последующем наблюдении выявлено, что 2 пациента самостоятельно уменьшали или отменяли рекомендуемые дозировки поддерживающей терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пандемия COVID-19 оказала значительное воздействие на все сферы жизни человечества, включая психическое здоровье. По данным международных исследований бремя депрессивных и тревожных расстройств за период пандемии возросло в несколько раз по сравнению с данными предыдущих лет [50]. Результаты наблюдений показывают, что у значительной части людей, переболевших COVID-19, возникают различные последствия, которые могут влиять на качество жизни и общее состояние здоровья. Важно отметить, что эти последствия могут затрагивать как физическое, так и психическое здоровье [121, 55, 131, 115, 154, 160].

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет постковидный синдром как состояние, развивающееся спустя 3 месяца после острого периода COVID-19; длится не меньше 2х месяцев и никак не может быть объяснено другой патологией [154]. Физические последствия COVID-19 включают ряд симптомов, таких как усталость, одышка, боли в груди, нарушения сердечного ритма, потерю обоняния и вкуса, а также хроническую мышечную слабость и миалгии. У некоторых пациентов встречаются осложнения со стороны легких, сердца, почек, печени и нервной системы [96, 131, 137].

Психические последствия зафиксированы у значительной части, переболевших COVID-19. Это могут быть тревожные расстройства, депрессия, посттравматическое стрессовое расстройство, паническое расстройство, астения, апатия, когнитивные нарушения, бессонница и другие проявления [130, 118, 71, 75, 111, 140, 76, 72, 108]. Психиатрические нарушения, связанные с COVID-19, иногда наблюдаются даже через год или два после выздоровления [58, 33, 80, 86, 88, 117].

Частота возникновения психических расстройств после COVID-19 варьирует от 18% [45] до 80% [137]. Наиболее часто пациенты предъявляют жалобы на повышенную утомляемость (от 17% [78] до 83% [140, 35, 52]), тревогу (до 39%

[71]), депрессию (до 40% [57]), нарушения сна (от 4,9% [131] до 56,3% [140]), когнитивные нарушения (до 80 % [57, 52]). Часто симптомы депрессии и тревоги взаимосвязаны с симптомами утомляемости, когнитивными нарушениями, нарушениями сна [111, 153, 125, 72, 150, 44]. Депрессивные и тревожные расстройства сохраняются даже спустя 2 года после перенесенного COVID-19 [33, 80], а нарушения когнитивной сферы выявляются даже спустя 3 года [36].

До сих пор до конца не ясен патогенез психических расстройств, развившихся после COVID-19. Рассматриваются несколько механизмов их возникновения: непосредственное влияние вируса на головной мозг человека [106], влияние нейровоспаления [71, 54, 97, 53], нарушения в нейромедиаторной системы [102], психогении [94, 129, 21]

Не определены предикторы развития постковидных психических расстройств – противоречивые данные получены в отношении взаимосвязи риска развития депрессивных и тревожных расстройств с тяжестью COVID-19, получаемым лечением, возрастом пациентов и пр. В медицинской литературе представлено крайне мало работ, посвященных изучению клинических особенностей депрессивных и тревожных расстройств у переболевших COVID-19. Остается неизученным вопрос подбора терапии данных расстройств, ее эффективности и безопасности. Все вышесказанное обуславливает актуальность настоящего исследования.

Целью исследования являлось изучение особенностей клинической картины и динамики депрессивных и тревожных расстройств у лиц, переболевших COVID-19. Основными задачами было: изучить психопатологическую структуру депрессивных и тревожных расстройств у пациентов перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19); выявить предикторы, влияющие на возникновение депрессивных и тревожных расстройств; определить сроки развития данных расстройств; проанализировать различные схемы терапии и оценить их эффективность и переносимость; разработать дифференцированные рекомендации диагностики и терапии выявленных расстройств.

На базе Клиники психиатрии им. С.С. Корсакова УКБ №3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) проведено наблюдательное исследование по типу случай-контроль. Было сформировано две группы: основная - пациенты с тревожными и депрессивными расстройствами, развившимися после перенесенного COVID-19 и контрольная - люди, перенесшие COVID-19, без психических расстройств. Подтверждение факта перенесенного COVID-19 основывалось на данных выписок из больницы или записей из поликлиники.

В исследование включались пациенты, перенесшие COVID-19, старше 18 лет, которые на момент осмотра имели симптомы депрессивных и тревожных расстройств, развившихся после COVID-19. Не включались пациенты, имеющие в анамнезе деменцию различного генеза, расстройства шизофренического спектра, эндогенные аффективные расстройства, пациенты с синдромом зависимости, пациенты с соматической патологией, которая самостоятельно или в связи с применяемой терапией могла являться причиной развития депрессии.

Была сформирована контрольная группа, в которую вошли лица, переболевшие COVID-19, старше 18 лет. В контрольную группу не включались лица с психическими расстройствами, с баллом HDRS >7 , и с баллом HARS >7 , наличием установленного диагноза психического расстройства, с соматическими заболеваниями в стадии обострения.

Для обследования была разработана индивидуальная карта пациента, в которой оценивались социо-демографические показатели, дата перенесенного COVID-19, тяжесть заболевания, лечение и осложнения, также описывался психический статус, соматические и неврологические жалобы. В ходе обследования использовались клиничко-психопатологические и психометрические методы: шкала оценки депрессии Монтгомери-Асберга (MADRS), шкала Гамильтона для оценки депрессии (HDRS), шкала Гамильтона для оценки тревоги (HARS); Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS); шкала оценки тяжести астении (FSS), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), шкала

диагностики ПТСР (PCL-5)). Для оценки побочных эффектов использовалась шкала (UKU).

В дальнейшем всем пациентам с депрессивными и тревожными расстройствами проводилось психофармакологическое лечение. В течение 2х месяцев проводилась повторная оценка психического состояния (на 1, 2, 4 и 8 неделе), оценивалась эффективность и переносимость лечения. В течение 12 месяцев проводился анализ повторной обращаемости за психиатрической помощью.

Статистический анализ данных проводился с использованием программы StatTech 4.2.7, с заданным уровнем значимости 95%, использовались стандартные статистические методы.

В исследование было включено 100 пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, развившимися после COVID-19 (основная группа) и 62 пациента, перенесших COVID-19, без психических расстройств (контрольная группа).

При анализе групп по полу в основной и контрольной группах преобладали женщины - 70 (70,0%) и 45 (72,6%), соответственно. Медиана возраста в группе с депрессивными и тревожными расстройствами составила 35 лет (Q1-Q3 27-52), в группе без психических расстройств - 41 года (Q1-Q3 30 – 53) ($p=0,118$). При анализе демографических характеристик (пол, возраст, семейное положение, образование) достоверных различий между группами не выявлено.

Однако по параметру трудовой занятости наблюдались статистически значимые межгрупповые различия. В основной группе 73% работали или учились, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 88,7% ($p=0,017$). 17% людей из основной группы были вынуждены уволиться или находились в академическом отпуске в связи ухудшением психическим состоянием после COVID-19. Это согласуется с данными других исследований, которые показывают, что многие пациенты, перенесшие COVID-19, даже после клинического выздоровления от вирусной инфекции, долгое время не могут

вернуться на работу - до 38% пациентов остаются нетрудоспособными спустя 6 месяцев [108, 88], 32% - через год [117].

Было выполнено сравнение клинико-anamнестических показателей с целью определения их способности прогнозировать риск возникновения депрессивных и тревожных расстройств после COVID-19.

При анализе характеристик перенесенного инфекционного заболевания выявлена статистически достоверная разница в продолжительности острой фазы COVID-19. Пациенты с развившимися впоследствии депрессивными и тревожными расстройствами болели инфекционным заболеванием несколько дольше - Me=12 дней, по сравнению с Me=10 дней в контрольной группе, $p=0,031$.

Не выявлена связь между тяжестью острой фазы COVID-19 и частотой развития депрессивных и тревожных расстройств ($p=0,110$) [55, 41, 56]. Данные литературы показывают противоречивые данные - в ряде работ подтверждается отсутствие связи риска развития психических расстройств с тяжестью инфекционного заболевания [56, 41, 147], в других доказано влияние тяжести COVID-19 на риск развития психических расстройств [126, 127]. Стоит отметить, что эти исследования проведены на стационарных пациентах, тогда как работы, не установившие взаимосвязи, проводились на амбулаторных пациентах или совокупных выборках амбулаторных и стационарных пациентов. В других работах выявлена связь тяжести COVID-19 только с когнитивными нарушениями [103, 14]. Halpin (2021) показал, что при более тяжелых формах COVID-19 возрастает риск развития ПТСР [118].

Отсутствие ассоциации между риском развития депрессивных и тревожных расстройств и тяжестью COVID-19 также можно объяснить значительным преобладанием в обследуемых выборках пациентов с легким течением COVID-19 - 81,0%. Только у 5,0% наблюдались тяжелые формы коронавирусного заболевания.

Частота нарушений или потери обоняния и вкуса в основной группе незначительно превышала контрольную группу - 57,6% по сравнению с 43,5%.

Эти различия были близки к статистически достоверным ($p=0,083$). Существенных различий по продолжительности anosмии/агевзии, частоте и продолжительности применения глюкокортикоидов во время острой фазы COVID-19, по штамму COVID-19, частоте амбулаторного/стационарного лечения не наблюдалось.

При анализе фактора наследственности выявлен отягощенный семейный анамнез у 57,0% пациентов в группе с тревожными и депрессивными расстройствами, что достоверно отличалось от группы контроля (9,4%), $p<0,001$.

В основной группе также чаще наблюдались: патология перинатального периода (26,3% по сравнению с 12,9%, $p=0,043$), невротические реакции детского возраста (тики, логоневроз, фобии, синдром раздраженного кишечника, вегето-сосудистые нарушения, ночной энурез) (27,0% по сравнению с 11,3%, $p=0,017$), перенесенные ЧМТ/наркозы (44,0% по сравнению с 21,0%, $p=0,003$).

Более часто в анамнезе пациентов с тревожными и депрессивными расстройствами, развившимися после перенесенного COVID-19, встречалось злоупотребление алкоголем или наркотическими веществами (15,0% по сравнению с 4,8%, $p=0,045$).

У 13% пациентов из основной группы выявлялись психогенные факторы (смерть родственников, потеря работы, развод, страх заражения). В контрольной группе также выявлялись психотравмирующие ситуации, статистически группы по данному показателю не отличались. По наличию сопутствующей соматической патологии группы достоверно не отличались.

На основании статистически значимых показателей методом бинарной логистической регрессии была построена регрессионная модель предикторов тревожных и депрессивных расстройств у переболевших COVID-19. В прогностическую модель были включены факторы, оставшиеся статистически значимыми после поправки: наследственная отягощенность, ЧМТ, наркоз в анамнез. Число наблюдений составило 162. Наблюдаемая зависимость описывается уравнением:

$$P = 1 / (1 + e^{-z}) \times 100\%$$

$$z = -0,388 + 1,600X_{\text{отягощен}} + 0,880X_{\text{чмт/наркозы}}$$

где P – вероятность депрессивных и тревожных расстройств, $X_{\text{отягощен}}$ – Наследственная отягощенность (0 – не отягощен, 1 – отягощен), $X_{\text{чмт/наркозы}}$ – ЧМТ, наркозы (0 – нет чмт/наркозов, 1 – чмт/наркозы)

Из результатов исследования следует, что шансы развития указанных расстройств значительно увеличиваются при наличии отягощенного семейного анамнеза и перенесенных ЧМТ/наркозов. Площадь под ROC-кривой ($0,732 \pm 0,039$) говорит о хорошей предсказательной способности модели. Пороговое значение логистической функции P в точке cut-off позволяет определить оптимальный уровень для прогнозирования вероятности расстройств. Чувствительность и специфичность модели также подтверждают ее эффективность в обнаружении и исключении депрессивных/тревожных состояний у пациентов после COVID-19. Уровни чувствительности и специфичности составляют 74% и 67,7% соответственно, что свидетельствует о хороших характеристиках модели.

При анализе распределения установленных согласно критериям МКБ-10 диагнозов в группе с депрессивными и тревожными расстройствами у 44% выявлен депрессивный эпизод, F32; у 26% тревожное расстройство, F41; у 18% соматоформное расстройство, F45; у 6% органическое расстройство настроения, F06; у 6% расстройство адаптации, F43.

Пациенты с диагнозами депрессивный эпизод, тревожное расстройство, реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации были более молодого возраста в отличие от пациентов с диагнозами органического депрессивного/тревожного расстройства, соматоформного расстройства, которые чаще были среднего возраста. Распределение по полу во всех группах было одинаковым.

При анализе сроков дебюта психических расстройств выявлено, что депрессивная и тревожная симптоматика развивалась в течение 1-9 месяцев после перенесенного COVID-19, медиана составила 2 месяца ($Q1-Q3 = 1-4$ месяца).

Медиана периода от формирования развернутой клинической картины депрессивного или тревожного расстройства до обращения к психиатру составило 3 месяца (2-5 месяца), минимальный срок – 1 месяц, максимальный - 11 месяцев.

При синдромальной квалификации у 45% пациентов психопатологическая симптоматика соответствовала тревожно-депрессивному синдрому, у 25% - апатической депрессии, у 9% - адинамическая депрессия, у 9% - соматизированная депрессия, у 7% - сенесто-ипохондрическая депрессия, у 4% - обсессивно-фобический синдром и у 1% - дисфорическая депрессия.

Жалобами при обращении были на: снижение работоспособности (97%), нарушения концентрации внимания (96%), нарушения сна (92%), тревогу (91%), снижение настроения (65%), соматические симптомы, такие как одышка, головная боль, тахикардия, повышенная потливость, боль в мышцах и суставах, нарушения работы желудочно-кишечного тракта (61%), повышенную утомляемость (57%), раздражительность и слезливость (37% и 40%), навязчивые и ипохондрические мысли (37% и 35%), панические атаки (27%), суицидальные мысли (18%). Стоит отметить, что активно на сниженное настроение жаловались лишь 65% пациентов, но при клинико-психопатологическом обследовании гипотимия выявлялась у 94% человек. 20% пациентов описывали ухудшение состояния к вечеру, 28% - утром, 52% - не отмечали суточных колебаний, при этом наиболее существенными в субъективных переживаниях были суточные колебания тревоги.

При оценке выраженности депрессии наблюдаемых психических расстройств с помощью психометрических шкал медиана по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) составила 18,0, интерквартильный размах был представлен диапазоном от 16 баллов, что соответствует умеренной тяжести депрессии, до 19 баллов, что соответствует тяжелой депрессии. При анализе распределения пациентов по тяжести депрессии у 12 (12,0%) человек наблюдалась легкая депрессия, у 52 (52,0%) - умеренная, у 31 (31,0%) - тяжелая, и у 5 (5,0%) - крайне тяжелая депрессия.

При оценке депрессии по шкале Монтгомери-Асберга (MADRS) медиана составила 23 балла (Q_1 - Q_3 =19-26), что соответствует легкой депрессии. У 60,0% пациентов выраженность аффективных переживаний соответствовала легкой депрессии, у 24,0% - умеренной, у 6% - тяжелой и у 10,0% показатели не доходили до порогового значения (16 баллов). По данным различных исследований, депрессивные и тревожные расстройства у перенесших COVID-19 достигают от субклинической до средней и тяжелой степени выраженности [95] [41, 57, 128, 24]. По данным мета-анализа чаще всего выявляются постковидные депрессии легкой степени тяжести (частота 29–33%), умеренной (частота 14–17%) и тяжелой (частота 7–10%) [114]. Deng с соавторами, обнаружили влияние используемых инструментов скрининга на распространенность и выраженность симптомов депрессии [146]. Преобладающим инструментом скрининга для оценки депрессивной симптоматики после COVID-19 были опросник PHQ-9. Самая высокая частота депрессивной психопатологии была зарегистрирована с помощью PHQ-9 и шкалы самооценки депрессии Цунга (ZSDS) (47–52% и 52–53% соответственно). С другой стороны, оценки, полученные с помощью госпитальной шкалы тревоги и депрессии (подшкала HADS-депрессии) и SCL-90, составили около 20–22% [146].

Стоит отметить, что в нашем исследовании выраженность депрессивной симптоматики, оцененная с помощью шкалы MADRS, была существенно ниже, чем при оценке с помощью шкалы HDRS. Так, при использовании шкалы MADRS у больше, чем половины пациентов зарегистрирована легкая депрессия, а у 10% суммарный балл не достигал пороговых значений для клинической депрессии. При этом, при использовании шкалы HDRS у 83% выявлена депрессия умеренной или тяжелой степени. Медиана суммарного балла MADRS соответствовала легкой депрессии, медиана суммарного балла HDRS соответствовала умеренной степени с 75% перцентилем, достигающим значений тяжелой депрессии. Такое расхождение данных может объясняться значительным присутствием соматического компонента в переживаниях пациентов с постковидными

депрессивными и тревожными расстройствами - наличием жалоб на неприятные телесные ощущения, соматическую тревогу, чувство физической усталости, оценка которых в большей степени проводится шкалой HDRS и отсутствует в шкале MADRS.

Средний балл по шкале HARS составил $16,1 \pm 2,8$, что указывает на невыраженную тревогу. У большинства больных выявлена тревога легкой (54%) и средней (38%) степени выраженности, тогда как тяжелые тревожные расстройства наблюдались лишь у 5% обследованных. У 3% пациентов тревожная симптоматика не достигала клинически значимого уровня.

При корреляционном анализе взаимосвязи HDRS и HARS установлена высокой тесноты прямая связь ($r=0,835$; $p<0,001$). У пациентов с более тяжелой депрессией по шкале HDRS выявлялась более выраженная тревога по шкале HARS.

При оценке тревоги и депрессии с помощью госпитального само-опросника тревоги и депрессии (HADS) около половины пациентов не определяли у себя наличие депрессивного или тревожного расстройства - 17% пациентов не отмечали наличие симптомов депрессии и 21% - симптомов тревоги; у 30% и 31% пациентов выявлялись субклинические симптомы тревоги и депрессии и только у 49% и 52% пациентов - клинически выраженные расстройства тревоги и депрессии, соответственно.

При сравнении выраженности депрессии и тревоги в группах пациентов с различными диагнозами статистически значимой разницы не получено.

При оценке с помощью шкалы астении (FSS) 61% пациентов отмечали у себя выраженные симптомы астении. Стоит отметить, что в контрольной группе, у людей без психических расстройств выраженная астения наблюдалась лишь у 8,1%. Средние значения по шкале астении для основной и контрольной групп составили $41,1 \pm 9,2$ и $24,1 \pm 8,2$, соответственно ($p<0,001$).

При оценке взаимосвязи выраженности депрессии по шкале HDRS и астении по шкале FSS, была обнаружена заметной тесноты прямая корреляционная связь

($r=0,672$; $p<0,001$). Некоторые исследователи также обнаруживали данную связь [153, 73]. Астенические жалобы сохраняли значимую связь с депрессивными симптомами даже спустя 2, 12 и 24 месяца после заболевания COVID-19 [101].

При оценке с использованием шкалы диагностики ПТСР (методика PCL-5) только у 4 (4,0%) человек в основной группе сумма баллов превышала пороговое значение в 33 балла; статистически значимой разницы между группами выявлено не было, $p = 0,299$. В ряде исследований показано, что симптомы, вызванные психологическим стрессом, уменьшаются или исчезают полностью спустя 3 месяца после завершения COVID-19, в то время как симптомы клинической депрессии сохраняются [56, 8]. Срок длительности после COVID-19, у пациентов, включенные в исследование, в среднем, составлял 5 месяцев, что может объяснять небольшой процент пациентов с ПТСР в нашем исследовании.

По данным шкалы MMSE в основной группе Me составила 29 баллов ($Q1 - Q3 = 28-29$), при этом значительно чаще по сравнению с контрольной группой выявлялись когнитивные нарушения: легкие - 30 (30,0 %) и умеренные - 6 (6,0 %); у 64 (64,0 %) нарушений в когнитивной сфере не обнаружено. В группе контроля Me по шкале MMSE = 30 баллам ($Q1 - Q3 = 29-30$), у большей части обследуемых не было выявлено когнитивных нарушений 59 (95,2%), только у 2 человек (3,2%) когнитивные нарушения достигали легкой степени выраженности, и у 1 человека (1,6%) когнитивные нарушения умеренной выраженности ($p<0,001$).

Me возраста всех обследуемых с умеренными когнитивными нарушениями равнялась 60 годам ($Q1 - Q3 = 58-64$), с легкими когнитивными нарушениями Me= 50 годам ($Q1 - Q3 = 29-62$), и не имеющих когнитивных нарушений Me=36 годам ($Q1 - Q3 = 28-48$). Чаще отмечалась потеря обоняния и вкуса у пациентов с умеренным и легким когнитивным нарушением 5 (71,4%) и 23 (71,9%) человека соответственно, $p=0,019$. Пациенты с диагнозом органическое депрессивное/тревожное расстройство по результатам шкалы MMSE имели более выраженные интеллектуально-мнестические нарушения, чем остальные пациенты.

У пациентов с умеренными и легкими когнитивными нарушениями была более выраженная депрессия, Me по шкале HDRS = 18 баллов (Q1 – Q3 = 16 - 20), $p < 0,001$, также была более выраженная тревога, Me по шкале HARS = 18 баллов (Q1 – Q3 = 11-19), $p < 0,001$, в сравнении с пациентами у которых когнитивные функции были в пределах нормы.

Пациенты с умеренными и легкими когнитивными нарушениями часто предъявляли жалобы на снижение концентрации внимания, снижение работоспособности, апатию. Me баллов MMSE у пациентов с жалобами на снижение концентрации внимания = 28, (Q1 – Q3 = 28-29), $p < 0,001$, Me при жалобах на снижение работоспособности = 29 (Q1 – Q3 = 28 – 29), $p=0,009$, Me при апатии = 29 (Q1 – Q3 = 28 – 29), $p=0,041$.

Был проведен корреляционный анализ связи депрессии и когнитивных нарушений у переболевших COVID-19; установлена умеренной тесноты обратная связь между шкалами HDRS и MMSE.

Был проведен анализ связи характера психопатологической симптоматики с социо-демографическими и клиничко-анамнестическими факторами. Выявлены возрастные отличия при анализе распределения психопатологических синдромов ($p=0,035$). Сенесто-ипохондрическая депрессия выявлялась у лиц более старшего возраста (Me=54), по сравнению с апатической депрессией (Me=29) и соматизированной депрессией (Me = 30). Адинамическая и тревожная депрессии, смешанное тревожное и депрессивное расстройство чаще выявлялись у пациентов молодого и среднего возраста, Me=44, 42 и 35 лет, соответственно.

Жалобы на эмоциональную лабильность наиболее часто предъявляли женщины - примерно в 5 раз чаще, чем мужчины (87,5% по сравнению с 13,5%, ОШ = 0,200; 95% ДИ: 0,069 – 0,582, $p=0,002$). Также чаще эмоциональная лабильность выявлялась у пациентов, продолжительно принимавших ГКС (Me =14 дней, Q1 – Q3 = 11 – 14 дней, $p= 0,024$) и у пациентов с развившейся на фоне COVID-19 аносмией/дисгевзией (ОШ - 2,414; 95% ДИ: 1,035 – 5,632, $p=0,039$).

Суицидальные мысли были характерны для более молодого возраста - Ме возраста = 26 лет (Q1 – Q3 = 20-33), против Ме=37 лет (Q1 – Q3 = 28-57), $p < 0,001$.

У пациентов с раздражительностью Ме возраста равнялась 30 годам (Q1 – Q3 = 23 – 36), $p = 0,003$. Также раздражительность была более характерна для пациентов с злоупотреблением ПАВ или алкоголем в анамнезе ((ОШ = 4,296; 95% ДИ: 1,338 – 13,796, $p = 0,018$).

Пациенты с ипохондрическими переживаниями были более старшего возраста чем, пациенты у которых не выявлялось данных симптомов, Ме возраста = 46 лет (Q1 – Q3 = 32-59), $p = 0,002$. Также для ипохондрической симптоматики выявлена связь с выраженностью тревоги, средний балл HARS = 19 ± 4 (ДИ 95% = 17 – 20), $p < 0,001$.

Выявлена связь продолжительности острой фазы COVID-19 с следующими симптомами: повышенная утомляемость, $p = 0,019$, снижение концентрации внимания, $p = 0,008$, ангедония, $p = 0,028$. У всех пациентов принимающих ГКС было выраженная ангедония при осмотре, $p = 0,023$.

Среди жаловавшихся на нарушения сна, снижение концентрации внимания, тревогу/страх чаще были представлены пациенты с психастеническими чертами личности - 45,7% ($p = 0,013$), 48,3% ($p = 0,031$) и 46,2% ($p = 0,006$), соответственно.

Пациенты с постковидными депрессивными и тревожными расстройствами очень часто (61% пациентов) предъявляли жалобы на различные соматические симптомы (одышка, головная боль, тахикардия, повышенная потливость, боль в мышцах и суставах, нарушения работы желудочно-кишечного тракта). Часто эти жалобы сопровождалась повышенной утомляемостью ($p = 0,030$), паническими атаками ($p = 0,003$), ипохондрическими переживаниями ($p < 0,001$). При психометрическом обследовании для таких пациентов были характерны более выраженная депрессия и тревога - Ме HDRS = 18 (Q1- Q3 = 16–20), $p = 0,038$; М HARS = 18 ± 5 (95% ДИ = 17 – 19), $p < 0,001$.

У пациентов, жаловавшихся на такие типичные постковидные симптомы, как слабость, усталость, была выявлена более выраженная депрессия по сравнению с

пациентами, не отмечавшими у себя повышенной утомляемости ($p=0,033$). Такая же связь с более тяжелой депрессией была выявлена и для нарушений концентрации внимания, $p = 0,006$.

Психофармакотерапия назначалась всем пациентам, перенесшим COVID-19, с тревожными и депрессивными расстройствами, либо как монотерапия либо в сочетании лекарственными средствами разных психофармакологических групп (нейролептики, антидепрессанты, стабилизаторы настроения, анксиолитики, ноотропы) [24]. Подбор терапии проводился с учетом клинической картиной, наличия хронического соматического заболевания, возрастом и индивидуальной переносимостью. Дозировки препаратов определялись персонально для каждого больного исходя из стандартных терапевтических диапазонов доз, рекомендованных депрессивных и тревожных расстройств, динамики психического состояния, переносимости терапии [16, 17, 18].

Был проведен анализ эффективной терапии тревожных и депрессивных расстройств, у переболевших COVID-19. Изначальная схема терапии была эффективна у 72,0% пациентов. У 28,0% пациентов было проведено переключение на другую терапевтическую стратегию (замена на антидепрессант другого класса, добавление второго антидепрессанта, аугментация антидепрессанта препаратами другого терапевтического действия (нейролептики, антиконвульсанты). У 11% пациентов дважды менялась стратегия лечения, и у 4% - не удалось достичь терапевтического ответа.

Анализ терапии депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19, показывает, что основными психофармакологическими средствами в лечении данных состояний являются антидепрессанты: СИОЗС – 41,0%, СИОЗСиН – 17,0%, ТЦА (в т.ч. пипофезин) – 28,0%, мirtазапин – 11,0%, и в единичных случаях агомелатин – 5,0 %, тразодон – 2,0% и вортиоксетин- 1,0%. Довольно высокая частота назначений ТЦА и СИОЗСиН может быть объяснена большой распространенностью соматических

жалоб пациентов на болевые ощущения, для лечения которых препаратами выбора являются антидепрессанты этих групп [148, 105].

Монотерапия антидепрессантами использовалась у 26 пациентов (26,0%), у 13 человек (13,0%) к терапии антидепрессантами добавлялись второй антидепрессант, у 39 человек (39,0%) антипсихотики, у 10 (10,0%) пациентов – антипсихотики и антиконвульсанты, у 5 (5,0%) антиконвульсанты. У 4 человек (4,0%) использовались одни нейролептики и у 3-х - сочетание нейролептика и антиконвульсанта.

При монотерапии антидепрессантами из фармакологических препаратов применялись преимущественно СИОЗС (65,4% в этой группе) в средних терапевтических дозах, в более редких случаях использовались СИОЗСН (7,7%), агомелатин (7,7%) и тразодон (7,7%), вортиоксетин (3,8%), пипофезин (3,8%), ТЦА (3,8%) в малых или в средних дозах. Пациенты, получавшие монотерапию, были более молодого возраста ($Me = 30$ лет, $Q_1 - Q_3 = 27-37$); 95,0% из них наблюдались амбулаторно, во время лечения продолжали работать или учиться. Статистически значимо чаще монотерапия антидепрессантами применялась при депрессивных переживаниях умеренной выраженности ($M_{MADRS} = 21 \pm 5$, 95% ДИ = 19 – 23, $p=0,045$; $M_{HDRS} = 17 \pm 4$, 95% ДИ = 15–19, $p= 0,028$), и невыраженной тревоге ($M_{HARS} = 14 \pm 5$, 95% ДИ = 11–18, $p<0,001$). Эти пациенты жаловались на: повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания, снижение работоспособности, повышенную тревожность, отсутствие желания чем-то заниматься; при подробном расспросе, выявлялись снижение настроения и утрата удовольствия. После окончания терапии в течение 12 месяцев клинического наблюдения никто из этих пациентов в последующем не обращался повторно.

По сравнению с антидепрессивной монотерапией к применению двух антидепрессантов прибегали при более тяжелых депрессиях ($M_{MADRS} = 25 \pm 7$; 95%ДИ: 21 – 30; $M_{HDRS} = 20 \pm 4$; 95% ДИ: 18–23, $p=0,028$) и при большей выраженности тревоги ($M_{HARS} = 20 \pm 5$; 95% ДИ: 17–23, $p < 0,001$). Пациенты в данной группе были старше по сравнению с получавшими монотерапию ($Me = 40$

лет, ($Q_1 - Q_3 = 38-57$), $p < 0,001$). Среди пациентов, у которых применялись два антидепрессанта, чаще наблюдались навязчивые мысли (6 пациентов (46,2%), (ОШ = 0,152; 95% ДИ: 0,030 – 0,772)) и ипохондрические мысли (8 пациентов (61,5%), (ОШ = 0,149; 95% ДИ: 0,034 – 0,656)). Наиболее часто в качестве первого антидепрессанта использовался пароксетин (средняя суточная доза 20 мг/сут) или венлафаксин (75 мг/сут), в качестве второго препарата применялись миртазапин (30 мг/сут), amitриптилин (50 мг/сут), агомелатин (25 мг/сут). Добавление второго антидепрессанта проводилось с целью потенцирования антидепрессивного действия, а также для купирования симптомов, не входящих в спектр действия первого антидепрессанта (нарушения сна, тревога). Миртазапин добавляли к терапии СИОЗС в том числе и для уменьшения серотонин-ассоциированных побочных эффектов.

Нейролептики при лечении депрессивных и тревожных расстройств назначались преимущественно в низких дозах, средняя суточная доза в оланзапиновом эквиваленте составила $2,8 \pm 0,9$ мг/сут.

Статистически значимо чаще нейролептики присоединялись к терапии антидепрессантами при более выраженной тревоге ($p=0,001$). Антипсихотик назначался при наличии навязчивых мыслей (ОШ=4,282; 95% ДИ: 1,454 – 12,609) (86,5% пациентов с навязчивостями принимали антипсихотик в качестве монотерапии или сочетанной терапии) и наличии ипохондрических мыслей (ОШ=2,815; 95% ДИ: 1,010 – 7,849) (82,9% пациентов с ипохондрическими мыслями получали антипсихотик в качестве монотерапии или сочетанной терапии). По данным многих исследований терапия тревоги атипичными антипсихотиками более эффективна по сравнению с плацебо [145, 67, 68].

Антиконвульсанты в качестве комбинированной терапии с антидепрессантом применялись у 5,0% пациентов, у 10,0% пациентов с нейролептиком и антидепрессантом. В группе антидепрессант+антиконвульсант были самые молодые пациенты ($Me=24$ лет, $Q_1-Q_3 = 22-33$). К добавлению антиконвульсанта прибегали при наличии дисфорического компонента в структуре

психопатологических переживаний (ОШ=6,477; 95% ДИ: 2,229 – 18,826), при длительно сохраняющейся неустойчивости настроения, у пациентов с расстройствами личности, с перенесенными ЧМТ и наркозами в анамнезе [4].

У 7 человек в качестве основной терапии использовались нейролептики. Среди них 3 человека принимали нейролептики в сочетании антиконвульсантом и у 4 пациентов проводилась монотерапия нейролептиком. У большей части пациентов в этой группе (5 из 7, 71,4%) был установлен диагноз ипохондрического расстройства. Эта группа была существенно старше, медиана возраста составила 60 лет ($Q_1 - Q_3 = 36-67$). При назначении антидепрессантов у таких пациентов отмечалось ухудшение состояния, усиление тревоги, соматических жалоб, раздражительности, эмоциональной неустойчивости. У пациентов, у которых применялся только антипсихотик, депрессия была наименее выраженная ($M_{MADRS} = 16 \pm 8$, 95% ДИ = 4 – 28), ($M_{HDRS} = 16 \pm 5$, 95% ДИ = 8 – 24).

У трети пациентов кратковременно, в первые дни психофармакотерапии, до развития фармакологического эффекта основной терапии, назначались анксиолитики, преимущественно для купирования тревоги или нарушений сна. У некоторых пациентов эти препараты могли быть использованы более длительно, в том числе с целью уменьшения выраженности нежелательных явлений, развивающихся при применении антидепрессантов или антипсихотиков (усиление тревоги, акатизия), но сроком не более двух недель [2, 135].

При оценке побочных эффектов в первую неделю были выявлены нежелательные явления у 46 человек (46,0%). Среди них были жалобы на слабость или сонливость (36,9%), тошноту (17,4%), головокружение (15,2%), акатизию (15,2%), сухость во рту (13,0%), головную боль (10,8%), ригидность мышц (8,7%), тремор (6,5%), запоры (4,3%), тахикардия (4,3%), дискинетические р-ва (2,1%), синдром беспокойных ног (2,1%), притупление эмоций (2,1%), бессонница (2,1%). В промежуток со второй по четвертую неделю частота и выраженность побочных эффектов снижалась и к четвертой недели наблюдалась лишь у 12 человек (12,9%). Большинство нежелательных явлений купировались самостоятельно.

5,4% пациентам потребовалась снижение дозировок препаратов либо применение дополнительных средств для коррекции побочных явлений (слабительные, нестероидные противовоспалительные препараты, акинетон). К 4й неделе побочные явления сохранялись у 12 человек: 5 человек жаловались на снижение либидо, 2 - на повышенное потоотделение, 2 – на сухость во рту, 2 – на запоры и 1 – на дискинетические явления.

Среди обследованных пациентов преобладали лица с клинически значимой депрессией: 52% имели умеренную степень заболевания, 31% - тяжелую форму. Несмотря на тяжесть депрессивных проявлений, получен высокий уровень ответа на терапию - у 92% пациентов отмечено двукратное уменьшение симптомов по HDRS, 79% больных достигли полной ремиссией после двух месяцев терапии. Оценка динамики тревоги (по шкале HARS) также показала высокую эффективность применяемой терапии - процент ответивших на терапию и достигших ремиссии был чуть меньше (87,0% и 77,0%, соответственно), но изначальная тяжесть тревожной симптоматики также была ниже по сравнению с выраженностью депрессии (HARS $16,1 \pm 5,0$, HDRS $17,6 \pm 3,6$; 53,0% пациентов с легкой тревогой, 38,0% с умеренной). Можно отметить и достаточно быструю редукцию депрессивной и тревожной симптоматики – значимое снижение среднего суммарного балла по шкалам HDRS (~на 4 балла) и HARS (~на 3 балла) после одной недели лечения (преимущественно за счет быстрого купирования тревоги и нарушений сна) и снижение более чем в 2 раза средних баллов по обеим шкалам к 8й неделе терапии.

Такой высокий процент ответа на терапию можно попытаться объяснить особенностями патогенеза депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после COVID-19. Пациенты, наблюдаемые в исследовании, были относительно молоды - медиана возраста составила 36 лет, что довольно поздно для манифестации аффективного заболевания эндогенной природы и рано для инволюционных процессов позднего возраста. У этих пациентов впервые развивались клинически значимые депрессивные или тревожные расстройства, их

выраженность была достаточно высока, лишь небольшая часть пациентов объясняли психогенными причинами природу переживаемых состояний (потеря близких, пандемия, изоляция, развод, финансовые проблемы.).

Патогенез нейropsychиатрических осложнений при COVID-19 объясняется довольно сложной схемой прямых и опосредованных воздействий вируса и процессов, сопровождающих течение инфекционного заболевания [115]. Одно из таких воздействий связывают с острым и хроническим нейровоспалительным ответом, развивающимся при коронавирусной инфекции. Участие иммунных процессов в патофизиологии депрессии является уже подтвержденным фактом [47] и цитокиновая природа аффективных расстройств, развивающихся при остром COVID-19 или в постковиде, высказывается многими авторами [71, 54, 97, 53, 106, 59]. Здесь можно провести аналогию с лечением гепатита С - до внедрения в клиническую практику ингибиторов протеазы лечение этого инфекционного заболевания проводилось с использованием препаратов альфа-интерферона, и у большого числа пациентов, получающих такую терапию, развивались особые «интерферониндуцированные» депрессии. Связь этих состояний с применением интерферона была доказана [14, 15, 21]. Интерферониндуцированные депрессии также протекали довольно тяжело, сопровождались выраженным астеническим компонентом, но их лечение было высокоэффективно и на фоне применения небольших или средних доз антидепрессантов наблюдалась быстрая редукция психопатологической симптоматики. Учитывая схожие особенности клиники и терапии депрессивных и тревожных расстройств, развивающихся после перенесенного COVID-19, можно предположить, что патогенез этих состояний также ассоциирован с иммунными нарушениями.

Спустя два месяца лечения легкие когнитивные нарушения по шкале MMSE сохранялись у 9 человек (9,0%), а умеренные когнитивные нарушения у 4 человек (4,0%), у 87 человек (87,0%) когнитивные нарушения не выявлялись. У 2 пациентов показатели по шкале MMSE от умеренных когнитивных нарушений

улучшились и стали достигать легких когнитивных нарушений, у 23 человек значения MMSE улучшились от легких когнитивных нарушений до показателей нормы.

На 8й неделе симптомы ПТСР по шкале PCL-5 сохранялись лишь у 1 человека (1,0%).

Проводилась оценка взаимосвязи между достижением ремиссии на 4й и 8й неделе по шкалам MADRS, HDRS, HARS и показателями: возраст, пол, наследственная отягощенность, наличие в анамнезе ЧМТ, наркозов, невротические расстройства в анамнезе, патология перинатального периода, злоупотребление алкоголем или ПАВ, тяжесть COVID-19, амбулаторное или стационарное лечение острой фазы COVID-19, длительность острой фазы COVID-19, использование для лечения COVID-19 ГКС и длительность их приема, потеря обоняния/вкуса, наличие хронических заболеваний в анамнезе, жалобы на соматические симптомы.

Выявлено, что среди достигших ремиссии к 4й неделе достоверно чаще были пациенты без жалоб соматического характера, $p = 0,029$ - шансы достижения ремиссии для пациентов, не имеющих жалоб на соматические симптомы, были выше в 2,889 раза, ($p < 0,05$; ОШ = 0,346; 95% ДИ: 0,131 – 0,915).

Пациенты, достигшие ремиссии к 4 неделе по шкале HARS, имели меньший уровень тревоги при обращении, $Me = 12$ баллов ($Q_1 - Q_3 = 10 - 16$), $p < 0,001$. При наличии соматических жалоб пациенты реже достигали ремиссии на 4 неделе терапии по шкале HARS, 43 человека (75,4%), $p < 0,001$. Шансы достижения ремиссии при наличии жалоб на соматические симптомы были ниже в 4,266 раза, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,234; 95% ДИ: 0,100 – 0,551).

Среди пациентов достигших ремиссии к 8 неделе, тревога при обращении была менее выражена, $Me = 14$ баллов ($Q_1 - Q_3 = 11 - 18$), $p < 0,001$, это были более молодые пациенты Me возраста = 33 ($Q_1 - Q_3 = 25 - 46$), $p = 0,005$, Среди не достигших ремиссии к 8 неделе больше было пациентов имеющих потерю

обоняния/вкуса, 20(87,0%), $p=0,001$. Шансы не достижения ремиссии при наличии потери обоняния и вкуса были выше в 7,027 раза ($p < 0, 05$; ОШ = 0,142; 95% ДИ: 0,039 – 0,519).

В течение 12 месяцев наблюдения повторно обратились в связи с ухудшением психического состояния 20 человек (20,0%). Из них 7 человек (35%) с установленным диагнозом депрессивного эпизода, 6 пациентов (30%) с соматоформным расстройством, 4 пациента (20%) с диагнозом органического аффективного расстройства и 3 (15%) с тревожным расстройством.

Из 7 пациентов с установленным ранее диагнозом депрессивного эпизода 4 человека не достигли полной ремиссии в течение 8 недель основной терапии и продолжали получать лечение; у 2 человек наблюдалось обострение аффективной симптоматики в течение 6 месяцев после достижения ремиссии; у 1 человек развивался повторный депрессивный эпизод после выздоровления (состояния полной ремиссии более 6 месяцев) [16].

Все пациенты, не достигшие полной ремиссии депрессивной симптоматики и обратившиеся повторно, были мужского пола. Средний возраст составил 34 года. У пациентов до лечения выявлялся синдром апатической депрессии и соматизированной депрессии. При этом утомляемость у таких пациентов была менее выраженная. У данных пациентов отмечалась медленная редукция депрессивной симптоматики. К 8 неделе терапии редукция депрессивной симптоматики была менее 50%.

У 6 пациентов с диагнозом соматоформного расстройства на 8 неделе лечения депрессивная симптоматика не достигала ремиссии (Me HDRS на 8й неделе = 8 баллов). Этим пациентам более длительно проводился подбор терапии и за время лечения приходилось несколько раз менять терапевтическую стратегию.

20% пациентов обратившихся повторно имели диагноз органического депрессивного/тревожного расстройства. Средний возраст этих пациентов составил 63 года. При обращении к психиатру у всех пациентов ведущим был

синдром тревожной депрессии. При психопатологическом обследовании у данных пациентов были выраженные соматические жалобы на колебания артериального давления, тяжесть в голове, потливость, боли в суставах и прежде всего они обращались к кардиологам, терапевтам. До психиатра эти пациенты доходили только спустя 10 месяцев. Все пациенты перенесли COVID-19 в разный период пандемии, в легкой форме, проходили лечение амбулаторно. При обращении у всех пациентов была выраженная утомляемость, средний балл по шкале FSS 42 балла. У всех пациентов были выраженные когнитивные нарушения, у 3 пациентов когнитивные нарушения соответствовали умеренным когнитивным нарушениям по шкале MMSE (26-27 балла), и 1 легкому когнитивному снижению по шкале MMSE (28 балла). При этом спустя 8 недель когнитивное снижение сохранилось. 2 пациента из 4 к 8 неделе не достигли ремиссии по шкале тревоги. По шкале депрессии только один человек не достиг ремиссии спустя 8 недель. При последующем наблюдении выявлено, что 2 пациента самостоятельно уменьшали или отменяли рекомендуемые дозировки поддерживающей терапии.

Таким образом, несмотря на высокую долю ответивших на терапию в течение 8 недель лечения, части пациентам требуется более длительная терапия для достижения ремиссии. После этапа купирующей терапии, согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ, стабилизирующая терапия в терапевтических дозах должна проводиться на протяжении не менее 4-6 месяцев. Учитывая риск возможного ухудшения состояния, рекомендуется наблюдение за психическим состоянием пациентов с впервые развившимися после COVID-19 депрессивными и тревожными расстройствами не менее года после достижения терапевтического эффекта.

ВЫВОДЫ

1. Депрессивные и тревожные расстройства, впервые развивающиеся после перенесенного COVID-19, представлены различными клиническими формами, характеризующимися сочетанием депрессивной и тревожной симптоматики с выраженным соматовегетативным компонентом. Выраженность депрессивных и тревожных проявлений может достигать умеренной и тяжелой степени, нередко соматические и астенические жалобы выходят на первый план, скрывая гипотимию. Это приводит к тому, что пациенты первоначально обращаются к врачам других специальностей и лишь спустя несколько месяцев получают направление на консультацию психиатра - в среднем период после COVID-19 до первого обращения к психиатру составил 5 месяцев.

2. Среди пациентов с депрессивными и тревожными расстройствами, развивающимися после перенесенного COVID-19, часто встречаются лица молодого возраста, средний возраст 35 лет; 70% - женщины. Только у 13% пациентов развитие психического расстройства было связано с психотравмирующей ситуацией. Выявлены следующие предикторы развития депрессивных и тревожных расстройств после перенесенного COVID-19: отягощенная психическими заболеваниями наследственность, патология перинатального периода, наличие невротических реакций детского возраста (тики, логоневроз, фобии, синдром раздраженного кишечника, вегето-сосудистые нарушения, ночной энурез), наличие в анамнезе черепно-мозговых травм и наркозов, злоупотребление в анамнезе алкоголем и психоактивными веществами, большая продолжительность острой фазы коронавирусной инфекции. Наиболее прогностически значимыми факторами являются наследственная отягощенность и наличие в анамнезе черепно-мозговых травм и наркозов.

3. Эффективность психофармакотерапии депрессивных и тревожных расстройств после перенесенного COVID-19 высокая. К 8-й неделе терапии клиническое улучшение наблюдается у большинства пациентов: по шкале HDRS

50% редукция симптоматики наблюдалась у 92% пациентов, ремиссии достигли 79%; по шкале HARS 50% редукция симптоматики наблюдалась у 87%, ремиссии достигли 77%. Предикторами быстрого улучшения (достижения ремиссии к 4-й неделе) являются: меньшая тяжесть тревоги и депрессии, отсутствие соматических жалоб в структуре аффективного синдрома. Предикторами достижения ремиссии к 8-й неделе являются: меньшая тяжесть тревоги и депрессии, женский пол, более молодой возраст.

4. Основными психофармакологическими средствами для лечения постковидных депрессивных и тревожных расстройств являются антидепрессанты. У пациентов моложе 30 лет с средней степенью выраженности депрессии и тревогой легкой степени эффективна монотерапия антидепрессантами.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Депрессивные и тревожные расстройства могут возникать и наблюдаться продолжительное время после COVID-19. Чаще всего пациенты жалуются на утомляемость и соматические проявления, не упоминая о сниженном настроении и тревоге. Врачам-интернистам целесообразно использовать скрининговые шкалы и самоопросники для решения вопроса о необходимости консультации психиатра/психотерапевта.
2. При сборе анамнестических сведений следует обращать внимание на такие факторы риска развития депрессивных и тревожных расстройств как отягощенная психопатологически наследственность, ЧМТ и наркозы в анамнезе, патология перинатального периода, наличие невротических расстройств в раннем возрасте, злоупотребление алкоголем и психоактивными веществами, большая продолжительность острой фазы коронавирусной инфекции, нарушения обоняния/вкуса при COVID-19.
3. Для психометрической оценки депрессивных расстройств, развившихся после COVID-19, целесообразно использовать шкалу Гамильтона для оценки депрессии.
4. Для лечения депрессивных и тревожных расстройств после перенесенного COVID-19 следует назначать антидепрессанты. У пациентов более молодого возраста до 30 лет с депрессией средней степени и тревоги легкой выраженности применяют монотерапию антидепрессантами в средних терапевтических дозах. При тяжелой депрессии, сопровождающейся тревожной симптоматикой, целесообразно использовать схему лечения, включающую антидепрессанты разных фармакологических групп. Наличие обсессивно-ипохондрического компонента в структуре депрессивного расстройства служит показанием для сочетанного применения антидепрессантов с антипсихотиками в минимальных терапевтических дозах. При выраженной раздражительности, лабильности аффекта к терапии антидепрессантом рекомендуется добавлять стабилизатор

настроения из группы противоэпилептических средств в средних терапевтических дозах. Для коррекции нарушений сна и выраженной тревоги возможно кратковременное (не более 2-х недель) добавление анксиолитиков к терапии антидепрессантами.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- COVID-19 – коронавирусная инфекция
- FSS - шкала оценки тяжести астении
- HADS - госпитальная шкала тревоги и депрессии
- HARS - шкала Гамильтона для оценки тревоги
- HDRS - шкала Гамильтона для оценки депрессии
- MADRS - шкала Монтгомери-Асберга для оценки депрессии
- Me – медиана
- MoCA- Монреальская шкала когнитивной оценки
- MMSE – краткая шкала оценки психического статуса
- PCL-5 – шкала диагностики посттравматического стрессового расстройства
- SARS-CoV-2 – severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
- UKU – шкала оценки побочного действия
- АД – антидепрессанты
- АК – антиконвульсанты
- АП – антипсихотики
- ВОЗ - Всемирной организации здравоохранения
- ГКС – глюкокортикостероиды
- ДИ – доверительный интервал
- ИЛ - интерлейкин
- М – среднее значение
- НаССА - норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты
- ОРИТ- отделение реанимации и интенсивной терапии
- ОШ – отношение шансов
- ПТСР – посттравматическое стрессовое расстройство
- ПАВ - психоактивные вещества
- СИОЗ – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСиН – селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ТЦА – трициклические антидепрессанты

ЧМТ – черепно-мозговая травма

ФНО α - Фактор некроза опухоли-альфа

ЦНС - центральная нервная система

CD4 - мономерный трансмембранный гликопротеин надсемейства Ig

ПЦР - Полимеразная цепная реакция

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беккер, Р. А. Об эффективности и безопасности применения тразодона в лечении нейропсихиатрических последствий постковидного синдрома (Обзор литературы и представление двух клинических случаев) / Р. А. Беккер, Ю. В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2021. – Т. 23. – № 6. – С. 28-43
2. Беккер, Р.А. Современные возможности коррекции побочных эффектов антидепрессантов и антипсихотиков. / Р.А. Беккер, Ю.В. Быков // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2020. – Т. 22. – №. 4. – С. 14-20.
3. Бойнова, И. В. Факторы риска развития тревожно-депрессивных расстройств у пациентов, перенесших COVID-19 / И. В. Бойнова, А. В. Каторова, Н. Г. Токарева // Современные проблемы науки и образования. – 2022. – № 4. – С. 81.
4. Быков, Ю.В. Ламотриджин в качестве корректора ряда поведенческих нарушений при различных психических патологиях / Ю.В. Быков, Р.А. Беккер // Психиатрия и психофармакотерапия. – 2019. – Т. 21. – №. 3. – С. 39-51.
5. Васильева, А.Е. Астено-депрессивный синдром у пациентов, перенесших COVID-19 / А. Е. Васильева, Ф. Т. Гарифуллина, А. А. Малкова // Modern Science. – 2022. – № 4-3. – С. 24-27.
6. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А. Н. Боголепова, Н. А. Осинская, Е. А. Коваленко, [и др] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 88-93.
7. Госс, Л.Р. Феномен COVID-инсомнии / Л.Р. Госс, С.П. Курбатова, И.Л. Гуляева // European Journal of Natural History. – 2022. – № 2. – С. 55-59.
8. Гуськова, О.А. Характеристика психологического состояния пациентов, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19, через три месяца после выписки из стационара / О. А. Гуськова, Е. И. Ярославская, Б. Ю.

Приленский, Т. И. Петелина // Профилактическая медицина. – 2021. – Т. 24. – № 9. – С. 59-65.

9. Депрессивные расстройства у лиц, перенесших COVID-19: клиническое наблюдение. / Д.А. Головкина, А.К. Васюта, Ю.Г. Тихонова, [и др] // Доктор.Ру. – 2023. – Т. 22, № 6. – С. 44-48.

10. Депрессии при интерферонотерапии гепатита С: диагностика и лечение / Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Ю.Г. Тихонова, [и др] // Психические расстройства в общей медицине. – 2014. – № 3-4. – С. 25-30.

11. Депрессии при противовирусной терапии хронического гепатита С. Диагностика и дифференцированное лечение / Н.Н. Иванец, М.А. Кинкулькина, Т.И. Авдеева, Ю.Г. Тихонова, А.В. Волков, Д.И. Морозов; Москва: "Медицинское информационное агентство", 2015. – 280 с. – ISBN 978-5-9986-0231-3 – Текст: непосредственный

12. Депрессия у больных хроническим гепатитом С при проведении противовирусной терапии (клинико-психопатологическая квалификация и нозологическая трактовка). / Д.И. Морозов, Ю.Г. Тихонова, М.А. Кинкулькина, Н.Н. Иванец // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2012 – Т. 112(11) – С. 4-12.

13. Динамика вегетативных, инсомнических и нейропсихологических проявлений в процессе терапии постковидного синдрома / Е.А. Александрова, Е.В. Паршина, И.В. Бородачева, [и др]. // Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – № 2. – С. 76-84.

14. Когнитивные нарушения у больных COVID-19, получавших терапию респираторной поддержки (обзор литературы) / А. В. Волков, М. А. Кинкулькина, Н. Н. Иванец, [и др] // Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко. – 2021. – № 4. – С. 138-147.

15. Медведев, В.Э. Расстройства тревожно-депрессивного спектра на фоне COVID-19: возможности терапии / В.Э. Медведев // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 2. – С. 111-116.
16. Министерство Здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «F32/33 Депрессивный эпизод, Рекуррентное депрессивное расстройство» : 301 / Министерство Здравоохранения РФ. – 2024. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/301_3 (дата обращения: 05.04.2024).
17. Министерство Здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «F41.0 Паническое расстройство» : 456 / Министерство Здравоохранения РФ. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/456_2 (дата обращения: 05.04.2024)
18. Министерство Здравоохранения РФ. Клинические рекомендации «F41.1 Генерализованное тревожное расстройство»: 457 / Министерство Здравоохранения РФ. – 2021. – URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/schema/457_2 (дата обращения: 05.04.2024)
19. Некоторые психиатрические и неврологические аспекты бессимптомного и легкого течения COVID-19. / Д.Ф. Хритинин, В.К. Шамрей, Е.С. Курасов, [и др] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021 – Т. 121(12) –С.13–18.
20. Постковидные когнитивные нарушения, уровень депрессии и тревоги у студентов ВУЗа / М.А. Кинкулькина, А.К. Васюта, Д.А. Головкина, [и др] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. / 2024 - №8 - С.1059 -1068
21. Причины и предикторы психических нарушений в период пандемии COVID-19/ Н.А. Тювина, В.О. Высокова, Т.Н. Максимова, С.В. Прохорова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.- 2021. - №6. – С. 85-90
22. Прошовикова, А.Г. Особенности когнитивной сферы и психических состояний студентов, переболевших covid-19 / А. Г. Прошовикова, О.С. Шилова // Системное исследование индивидуальности растущего человека как субъекта образования: Материалы всероссийской с международным участием научно-практической конференции, Пермь, 16 декабря 2021 года. – Пермь: Федеральное

государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Пермский государственный гуманитарно-педагогический университет" - 2022. – С. 107-115.

23. Психические нарушения у лиц, перенесших COVID-19, и методы их терапии / Н. И. Распопова, С. З. Ешимбетова, М. Ш. Джамантаева [и др.] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 4. – С. 228-235.

24. Психологическое (не)благополучие студентов российских вузов в условиях пандемии COVID-19: уязвимые группы и связь с характеристиками образовательного опыта / А.В. Филькина, М.О. Абрамова, Е.А. Терентьев, А.В. Ларионова // Мониторинг. - 2022. - №6 (172) – С. 59-83

25. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 / М.А. Самушия, С.М. Крыжановский, А.А. Рагимова, [и др] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. 2021. - Т. 121, № 4-2. - С. 49-54.

26. Ранкович, А.Л. Влияние COVID-19 на развитие депрессивной симптоматики / А.Л. Ранкович, К.С. Артемчик //Альманах Молодой Науки Учредители: Оренбургский государственный медицинский университет. – №. 1. – С. 19-20.

27. Распространенность и факторы риска делирия при COVID-19 / Ю.Г. Тихонова, М.А. Кинкулькина, А.В. Волков, [и др] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123, № 7. – С. 86-92.

28. Спектор, Е.Д. Психиатрические и неврологические аспекты нарушения сна после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) / Е.Д. Спектор, М.Г. Полуэктов //Медицинский совет. – 2022. – Т. 16. – №. 2. – С. 70-75.

29. Тарасевич, Е. В. Психоэмоциональные последствия коронавирусной инфекции / Е.В. Тарасевич // Рецепт. – 2022. – Т. 25. – № 1. – С. 76-84.

30. Тревожно-депрессивное расстройство у пациента с COVID-19. Клинический пример / Т. З. Беришвили, С. М. Крыжановский, И. Г. Смоленцева, [и др] // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2021. – № 3. – С. 92-97.
31. Тревожно-депрессивные расстройства у пациентов с COVID-19 / С. З. Ешимбетова, Н. И. Распопова, А. К. Дуйсенова, [и др] // Вестник Казахского национального медицинского университета. – 2021. – № 4. – С. 175-183.
32. Эффективность и безопасность препарата Авиандр у пациентов с тревожным состояниями после перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19): промежуточные результаты многоцентрового наблюдательного пострегистрационного исследования/ М.А. Кинкулькина, А.Б. Данилов, Б.А. Волель, [и др] // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. - 2025 - №1 - С.104 -116
33. 1-year outcomes in hospital survivors with COVID-19: a longitudinal cohort study. / L. Huang, Q. Yao, X. Gu, [et al.] // Lancet. - 2021 - Vol.398 - №10302 – P.747-758.
34. 6 and 12 month outcomes in patients following COVID-19-related hospitalization: a prospective monocentric study. / G.P. Martino, D. Benfaremo, G. Bitti, [et al.] // Intern Emerg Med. - 2022 - Vol.17 - №6 – P.1641-1649.
35. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. / Huang C, Huang L, Wang Y, [et al.] // Lancet. - 2021 - Vol.397 - №10270 – P.220-232.
36. A Three-Year Cross-Sectional Analysis of Depression, Anxiety, and Quality of Life in Patients with Post-COVID-19 Syndrome. / A.V. Bota, I. Bogdan, D.V. Razvan, [et al.] // Int J Gen Med. - 2024 - Vol.17 - P.751-762.
37. Abad, C. Adverse effects of isolation in hospitalised patients: a systematic review. / C. Abad, A. Fearday, N. Safdar // J Hosp Infect. - 2010 - Vol.76 - №2 - P.97-102.

38. ACE2 and SCARF expression in human dorsal root ganglion nociceptors: implications for SARS-CoV-2 virus neurological effects. / S. Shiers, P.R. Ray, A. Wangzhou, [et al.] // *Pain*. - 2020 - Vol.161 - №11 – P. 2494-2501.
39. Al-Aly, Z. High-dimensional characterization of post-acute sequelae of COVID-19. / Z. Al-Aly, Y. Xie, B. Bowe // *Nature* – 2021 - Vol.594 - P.259–264
40. Anderson, G.M. Fluvoxamine, melatonin and COVID-19. / G.M. Anderson // *Psychopharmacology* - 2021 - Vol.238 – P.611
41. Anxiety and depression symptoms after virological clearance of COVID-19: A cross-sectional study in Milan, Italy./ D. Tomasoni, F. Bai, R. Castoldi, [et al.] // *J Med Virol*. – 2021 - Vol.93 - №2 – P. 1175-1179.
42. Anxiety and depression symptoms among patients with long COVID: a retrospective cohort study. / M.C. Sauer, P.B. Barlow, A.P. Comellas, A. Garg // *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. – 2024 – Vol.274 - №8 - P. 1879–1886
43. Anxiety and posttraumatic stress in post-acute sequelae of COVID-19: prevalence, characteristics, comorbidity, and clinical correlates. / Ferrando SJ, Lynch S, Ferrando N, Dornbush R, [et al.] // *Front Psychiatry*. - 2023 - Vol.14 – P.1160852.
44. Assessment of post-COVID-19 fatigue among female survivors 2 years after hospital discharge: a nested case-control study./ Ye Y, Xiong C, Dai Y, [et al.] // *BMC Public Health*. - 2023 - Vol.23 - №1
45. 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. // *Lancet Psychiatry*. – 2021 - Vol.8 - №2 – P. 130-140.
46. Brain correlates of depression, post-traumatic distress, and inflammatory biomarkers in COVID-19 survivors: A multimodal magnetic resonance imaging study. / F. Benedetti, M. Palladini, M. Paolini, [et al.] // *Brain Behav Immun Health*. - 2021 - Vol.18 – P. 1-10

47. Can Molecular Biology Propose Reliable Biomarkers for Diagnosing Major Depression?. / Ivanets NN, Svistunov AA, Chubarev VN, [et al.] // *Curr Pharm Des.* - 2021 - Vol.27 - №2 – P. 305-318.
48. 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 // *JAMA.* - 2020 - Vol.11 - P.603-605.
49. 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.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2021 - Vol.46 – P.39-48.
50. Collaborators C1MD. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic./ Collaborators C1MD. // *Lancet* – 2021 - Vol.398 – P.1700–1712
51. Comparison of Long COVID-19 Caused by Different SARS-CoV-2 Strains: A Systematic Review and Meta-Analysis. / M. Du, Y. Ma, J. Deng, M. Liu, J. Liu. // *Int J Environ Res Public Health.* - 2022 - Vol.19 - №23 – P. 16010.
52. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)/ J.B. Peters, M. Brink, Y. Schoon, [et al.] // *Clinical Infectious Diseases* – 2021 - Vol.73 - № 5 - P.1089–1098
53. Coomes, E.A. Interleukin-6 in COVID-19: A systematic review and meta-analysis. / E.A. Coomes, H. Haghbayan. // *Rev Med Virol.* – 2020 - Vol.30 - №6 – P.1-9.
54. Coronavirus Disease 2019 and Stroke: Clinical Manifestations and Pathophysiological Insights./ A.A. Divani, S. Andalib, M. Di Napoli, [et al.] // *J Stroke Cerebrovasc Dis.* - 2020 - Vol. 29 - №8 - P.104941.
55. 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.] // *Brain Behav Immun.* – 2020 - Vol.89 – P. 594-600.

56. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group, Rovere-Querini P, Benedetti F. 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.] // *Brain Behav Immun.* – 2021 - Vol.94 – P. 138-147.
57. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience./ F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma, [et al.] // *PLoS One.* - 2021 - Vol.16 - №2 .
58. COVID-19 Survivors Are Still in Need of Neuropsychiatric Support Two Years after Infection. / M. Colizzi, M. Peghin, M. De Martino, [et al.] // *Brain Sci.* – 2023 - Vol.13 - №7 – P.1034.
59. COVID-19, Oxidative Stress, and Neuroinflammation in the Depression Route./ M.E.D. Mingoti, A.G. Bertollo, J.L.B. Simões, [et al.] // *J Mol Neurosci.* – 2022 - Vol.72 – №6 – P. 1166-1181.
60. Crocetti, E. «Family comes first!» relationships with family and friends in Italian emerging adults. / E. Crocetti, W. Meeus // *J Adolesc.* – 2014 - Vol. 37 – P.1463–1473.
61. Datta, S.D. A Proposed Framework and Timeline of the Spectrum of Disease Due to SARS-CoV-2 Infection: Illness Beyond Acute Infection and Public Health Implications. / S.D. Datta, A. Talwar, J.T. Lee // *JAMA.* – 2020 - Vol.324 - №22 – P. 2251–2252.
62. Dealing with sleep problems during home confinement due to the COVID-19 outbreak: practical recommendations from a task force of the European CBT-I academy. / E. Altena, C. Baglioni, C.A. Espie, [et al.] // *J Sleep Res.* – 2020 – Vol. 29 – P.1-7
63. Depression and Anxiety During the COVID-19 Pandemic: Epidemiology, Mechanism, and Treatment. / C. Zhu, T. Zhang, Q. Li, X. Chen, K. Wang. // *Neurosci Bull.* - 2023 - Vol.39 - №4 – P. 675-684.

64. Dimensional structure of one-year post-COVID-19 neuropsychiatric and somatic sequelae and association with role impairment./ O.N.W Leung, N.K.H. Chiu, S.Y.S Wong, [et al.] // *Sci Rep.* – 2023 - Vol.13 - №1 – P. 12205.
65. Do lonely days invade the nights? Potential social modulation of sleep efficiency. / J.T. Cacioppo, L.C. Hawkley, G.G. Berntson, [et al.] // *Psychol Sci.* – 2002 - Vol.13 – P.384-387.
66. Effect of Psychological-Behavioral Intervention on the Depression and Anxiety of COVID-19 Patients./ X. Kong, F. Kong, K. Zheng, [et al.] // *Front Psychiatry.* - 2020 - Vol.11
67. Efficacy and comparative effectiveness of atypical antipsychotic medications for off-label uses in adults: a systematic review and meta-analysis. / A.R. Maher, M. Maglione, S. Bagley, [et al.] // *JAMA.* – 2011 - Vol.306 - №12 – P. 1359-1369.
68. Efficacy of typical and atypical antipsychotics for primary and comorbid anxiety symptoms or disorders: a review./ K. Gao, D. Muzina, P. Gajwani, J.R. Calabrese. // *J Clin Psychiatry.* – 2006 - Vol.67 - №9 – P.1327-1340
69. Evaluation of depression, anxiety, risky eating behaviors, eating habits and physical activity after the COVID-19 pandemic among adolescents in Mexico City./ D.G. Sotomayor Terán, I. Lazarevich, R. Gutiérrez Tolentino, [et al.] // *Nutr Hosp.* – 2024 - Vol.41 - №5 – P. 1052-1061
70. Extrapulmonary features of post-COVID-19 patients: muscle function, physical activity, mood, and sleep quality./ A. Tanriverdi, S. Savci, B.O. Kahraman, E. Ozpelit. // *Ir J Med Sci.* – 2022 - Vol.191 – 3 – P.969-975.
71. Factors related to mental health of inpatients with COVID-19 in Wuhan, China. / Hu Y, Chen Y, Zheng Y, [et al.] // *Brain Behav Immun.* - 2020 - Vol.89 – P.587-593.
72. Fatigue following COVID-19 infection is not associated with autonomic dysfunction. / L. Townsend, D. Moloney, C. Finucane, [et al.] // *PLoS One.* – 2021 - Vol.16 - №2 – P. e0247280.

73. Fatigue Is a Major Symptom at COVID-19 Hospitalization Follow-Up. / S. Sperling, A. Fløe, S. Leth, [et al.] // *J Clin Med.* - 2022 - Vol.11 - №9 - 2411.
74. Fluvoxamine vs Placebo and Clinical Deterioration in Outpatients With Symptomatic COVID-19: A Randomized Clinical Trial./ E.J. Lenze, C. Mattar, C.F. Zorumski, [et al.] // *JAMA.*- 2020 - Vol.324 - №22 – P.2292–2300.
75. Follow up of patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): Pulmonary and extrapulmonary disease sequelae. / A. Daher, P. Balfanz, C. Cornelissen, [et al.] // *Respir Med.* - 2020 - Vol. 174 – P.106197.
76. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19./ Writing Committee for the COMEBAC Study Group, L. Morin, L. Savale, T. Pham, R. Colle, [et al.] // *JAMA.* – 2021 - Vol.325 - №15 – P.1525-1534.
77. Four-Month Clinical Status of a Cohort of Patients After Hospitalization for COVID-19. / L. Morin, L. Savale, T. Pham, [et al.] // *JAMA.* – 2021 - Vol.325 - №15 – P.1525–1534.
78. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19. / Woo MS, Malsy J, Pöttgen J, [et al.] // *Brain Commun.* – 2020 - Vol.2 - №2 – P. fcaa205.
79. Functional gastrointestinal and somatoform symptoms five months after SARS-CoV-2 infection: A controlled cohort study. / D. Noviello, A. Costantino, A. Muscatello, [et al.] // *Neurogastroenterol Motil.* - 2022 - Vol.34 - №2 – P. e14187.
80. Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. / L. Huang, X. Li, X. Gu, [et al.] // *Lancet Respir Med.* – 2022 - Vol.10 - №9 – P.863-876.
81. Hellwig, S. Post-COVID-Syndrom – Fokus Fatigue [Post-COVID syndrome-Focus fatigue]. / S. Hellwig, K. Domschke. // *Nervenarzt.* - 2022 - Vol.93 - №8 – P.788-796.
82. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the

General Population in China./ C. Wang, R. Pan, X. Wan, [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2020 - Vol.17 - №5

83. Inflammatory cytokines influence measures of white matter integrity in Bipolar Disorder./ F. Benedetti, S. Poletti, T.A. Hoogenboezem, [et al.] // *J Affect Disord*. - 2016 - Vol.15 - P. 1-9.

84. Khodanovich, M.Y. Role of Demyelination in the Persistence of Neurological and Mental Impairments after COVID-19./ M.Y. Khodanovich, D.A. Kamaeva, A.V. Naumova. // *Int J Mol Sci*. – 2022 - Vol.23 - №19 – P.11291.

85. Long COVID and Post-infective Fatigue Syndrome: A Review. / C.X. Sandler, V.B.B. Wyller, R. Moss-Morris, [et al.] // *Open Forum Infect Dis*. – 2021 - Vol.8 – №10 – P. ofab440.

86. Long COVID in a prospective cohort of home-isolated patients. / B. Blomberg, K.G. Mohn, K.A. Brokstad, [et al.] // *Nat Med*. - 2021 - Vol. 27 - №9 - P.1607-1613.

87. Long COVID outcomes following omicron wave in non-hospital population. / Ruiyin W, Qi J, Tingting W, [et al.]. // *Front Public Health*. - 2024 - Vol.12

88. Longitudinal Clinical Features of Post-COVID-19 Patients-Symptoms, Fatigue and Physical Function at 3- and 6-Month Follow-Up. / A. Steinmetz, S. Gross, K. Lehnert, [et al.] // *J Clin Med*. – 2023 - Vol.12

89. Longitudinal course and predictors of health-related quality of life, mental health, and fatigue, in non-hospitalized individuals with or without post COVID-19 syndrome. / I. Kirchberger, C. Meisinger, T.D. Warm, [et al.]// *Health Qual Life Outcomes*. – 2024 – Vol.22 - №1 – P.32.

90. Long-Lasting Cognitive Abnormalities after COVID-19. / Ferrucci R, Dini M, Groppo E, [et al.] // *Brain Sci*. - 2021 - Vol.11 - №2 – P.235.

91. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life./ S. Poletti, M.

Palladini, M.G. Mazza, [et al.] // Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. - 2022 - Vol.272 - №5 – P.773-782.

92. Management of post-acute COVID-19 in primary care. / T. Greenhalgh, M. Knight, C. A'Court, [et al.] // BMJ. – 2020 - Vol.370 – P. m3026.

93. Mental Disorders Among Hospitalized Patients With COVID-19 In Moscow, Russia: / M. Kinkulkina, M. Brovko, Y. Tikhonova, [et al.] // A Prospective Cohort Study. Migration Letters. - 2024 - Vol.21, S6 - P. 1706–1714.

94. Mental Health in the Coronavirus Disease 2019 Emergency-The Italian Response. / G. de Girolamo, G. Cerveri, M. Clerici, [et al.] // JAMA Psychiatry. - 2020 - Vol.77 - №9 – P.974-976.

95. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin dysregulation. / A. Fernández-Castañeda, P. Lu, A.C. Geraghty, [et al.] // Cell. - 2022 - Vol.185 - №14 – P.2452-2468.e16.

96. 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.] // Sci Rep. – 2021 - Vol.11 - №1

97. Mulchandani, R. Deciphering the COVID-19 cytokine storm: Systematic review and meta-analysis. / R. Mulchandani, T. Lyngdoh, A.K. Kakkar. // Eur J Clin Invest. – 2021 - Vol.51 - №1 – P. e13429.

98. Neurobiology of SARS-CoV-2 interactions with the peripheral nervous system: implications for COVID-19 and pain. / A.J. McFarland, M.S. Yousuf, S. Shiers, T.J. Price. // Pain Rep. – 2021 - Vol.6 - №1 – P. e885.

99. Neurological and (neuro)psychological sequelae in intensive care and general ward COVID-19 survivors./ S. Klinkhammer, J. Horn, A.A. Duits, [et al.] // Eur J Neurol. - 2023 - Vol.30 - №7 – P.1880-1890.

100. Neurological and cognitive sequelae of COVID-19: a four month follow-up. / F. Mattioli, C. Stampatori, F. Righetti, [et al.] // J Neurol. – 2021 - Vol.268 - №12 – P. 4422-4428.

101. Neuropsychiatric symptoms of patients two years after experiencing severe COVID-19: A mixed observational study. / J.M. Meca-García, M.T. Perní-Lasala, T. Parrón-Carreño, [et al.] // *Med Clin (Barc)*. – 2024 - Vol.163 - №8 – P.383-390
102. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom. / P. Ortelli, D. Ferrazzoli, L. Sebastianelli, [et al.] // *J Neurol Sci* - 2021 - Vol.420
103. Neuropsychological Features of Severe Hospitalized Coronavirus Disease 2019 Patients at Clinical Stability and Clues for Postacute Rehabilitation./ F. Negrini, I. Ferrario, D. Mazziotti, [et al.] // *Arch Phys Med Rehabil*. – 2021 - Vol.102 - №1 – P. 155-158.
104. Omicron variant of SARS-CoV-2: Genomics, transmissibility, and responses to current COVID-19 vaccines. / Y. Araf, F. Akter, Y.D. Tang, [et al.]. // *J Med Virol*. - 2022 - Vol.94 - №5 – P. 1825-1832.
105. Onset of response with duloxetine treatment in patients with osteoarthritis knee pain and chronic low back pain: a post hoc analysis of placebo-controlled trials./ O.D. Williamson, M. Schroer, D.D. Ruff, [et al.] // *Clin Ther*. – 2014 - Vol.36 - №4 – P.544-551.
106. Pathological Features in 100 Deceased Patients With COVID-19 in Correlation With Clinical and Laboratory Data./ L.M. Mikhaleva, A.L. Cherniaev, M.V. Samsonova, [et al.] // *Pathol Oncol Res*. – 2021 – Vol.27
107. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey. / S. Buttery, K.E.J Philip, P. Williams, [et al.] // *BMJ Open Respir Res*. - 2021 - Vol. 8 - №1 – P.1- 10
108. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection. / L. Townsend, A.H. Dyer, K. Jones, [et al.] // *PLoS One*. - 2020 - Vol.15 - №11 – P. e0240784.
109. Persistent Somatic Symptom Burden and Sleep Disturbance in Patients with COVID-19 During Hospitalization and After Discharge: A Prospective Cohort

Study. / S. Huang, W. Zhuang, D. Wang, [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2021 - Vol.27 – P.e930447.

110. Persistent symptoms up to four months after community and hospital-managed SARS-CoV-2 infection./ D.R. Darley, G.J. Dore, L. Cysique, [et al.] // *Med J Aust.* – 2021 - Vol. 214 - №6 – P.279-280

111. Physical and psychological sequelae at three months after acute illness in COVID-19 survivors. / R. DE Lorenzo, E. Cinel, M. Cilla, [et al.] // *Panminerva Med.* - 2021 - Vol. 65. - №3

112. Post-acute COVID-19 syndrome negatively impacts health and wellbeing despite less severe acute infection. / L. Tabacof, J. Tosto-Mancuso, J. Wood, [et al.] // *medRxiv* – 2020

113. Post-COVID study group, Monsalve DM, Acosta-Ampudia Y, Ramírez-Santana C. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. / J.M. Anaya, M. Rojas, M.L. Salinas, [et al.] // *Autoimmun Rev.* - 2021 - Vol.20 - №11 – P. 1-15

114. Post-COVID-19 Depressive Symptoms: Epidemiology, Pathophysiology, and Pharmacological Treatment. / M.G. Mazza, M. Palladini, S. Poletti, F. Benedetti. // *CNS Drugs.* – 2022 - Vol.36 - №7 – P. 681-702.

115. Post-COVID-19 Symptom Burden: What is Long-COVID and How Should We Manage It? / D.L. Sykes, L. Holdsworth, N. Jawad, [et al.] // *Lung.* - 2021 - Vol.199 - №2 – P.113-119.

116. Post-COVID-19 syndrome: Descriptive analysis based on a survivors' cohort in Colombia./ M. Romero, M. Caicedo, A. Díaz, [et al.] // *Glob Epidemiol.* - 2023 - Vol.6

117. Post-COVID-19 syndrome: persistent symptoms, functional impact, quality of life, return to work, and indirect costs - a prospective case study 12 months after COVID-19 infection./ F.S. Ida, H.P. Ferreira, A.K.M. Vasconcelos, [et al.]// *Cad Saude Publica.* – 2024 - Vol.40 - №2 – P. e00022623.

118. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. / S.J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt, [et al.] // *J Med Virol.* - 2021 - Vol.93 - №2 – P.1013-1022.
119. Posttraumatic Stress Disorder in Patients After Severe COVID-19 Infection. / D. Janiri, A. Carfi, G.D. Kotzalidis, [et al.] // *JAMA Psychiatry.* – 2021 - Vol.78 - №5 – P.567–569.
120. Post-traumatic stress disorder symptoms in COVID-19 survivors: Online population survey. / S. Chamberlain, J. Grant, W. Trender, [et al.] // *BJPsych Open* – 2021 - Vol.7 - №2 – P.47.
121. Predictors of Health-Related Quality of Life and Influencing Factors for COVID-19 Patients, a Follow-Up at One Month./ K.Y. Chen, T. Li, F.H. Gong, [et al.] // *Front Psychiatry.* - 2020 - Vol.11:668.
122. Prevalence and risk factors for persistent symptoms after COVID-19: a systematic review and meta-analysis./ D. Luo, B. Mei, P. Wang, [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* - 2024 - Vol.30 - №3 – P. 328-335.
123. Prevalence of depression, anxiety in China during the COVID-19 pandemic: an updated systematic review and meta-analysis./ X. Bin, K.Y. Qu, Y.H. Wang, [et al.] // *Front Public Health.* – 2024 - Vol. 11 – P. 1-11
124. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic. / J.P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver, [et al.] // *Lancet Psychiatry.* – 2020 - Vol.7 - №7 – P. 611-627.
125. Psychiatric morbidity and protracted symptoms after COVID-19. / B.Ç. Poyraz, C.A. Poyraz, Y. Olgun, [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2021 - Vol.295
126. Relationship of Anxiety, Depression, Stress, and Post-Traumatic Stress Disorder Symptoms with Disease Severity in Acutely Ill Hospitalized COVID-19 Patients./ D. Lucijanic, A. Mihaljevic Peles, N. Piskac Zivkovic, [et al.] // *Behav Sci (Basel).* – 2023 - Vol.13 - №9 – P.734.

127. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study. / R. De Lorenzo, C. Conte, C. Lanzani, [et al.] // PLoS One. - 2020 - Vol.15 - №10 – P.e0239570.
128. Risk factors associated with mental illness in hospital discharged patients infected with COVID-19 in Wuhan, China. / D. Liu, R.F. Baumeister, J.C. Veilleux, [et al.] // Psychiatry Res. – 2020 - Vol.292
129. Risk factors for incident chronic insomnia: a general population prospective study./ R. Singareddy, A.N. Vgontzas, J. Fernandez-Mendoza, [et al.] // Sleep Med. – 2012 - Vol.13 - №4 – P. 346-353.
130. Risk of clinical sequelae after the acute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study. / S.E. Daugherty, Y. Guo, K. Heath, [et al.] // BMJ. - 2021 - Vol.373 – P.n1098.
131. Sequelae, persistent symptomatology and outcomes after COVID-19 hospitalization: the ANCOHVID multicentre 6-month follow-up study./ Á. Romero-Duarte, M. Rivera-Izquierdo, I. Guerrero-Fernández de Alba, [et al.] // BMC Med. – 2021 - Vol.19 - №1 – P.129.
132. Short-term neuropsychiatric outcomes and quality of life in COVID-19 survivors. / R. Méndez, V. Balanzá-Martínez, S.C. Luperdi, [et al.] // J Intern Med. - 2021 - Vol.290 - №3 – P. 621-631.
133. Silva, E.S.M.E.. Sleep and immunity in times of COVID-19/ E.S.M.E. Silva, B.H.V.S. Ono, J.C. Souza // Rev. Assoc. Med. Bras. - 2020 - Vol. 21 - №66 - P. 143-147.
134. Sleep quality, quality of life, fatigue, and mental health in COVID-19 post-pandemic Türkiye: a cross-sectional study. / A. Bener, E. Morgul, M. Tokaç, [et al.] // Front Public Health. – 2024 - Vol.12 – P. 1-10
135. Stahl, S.M. Stahl’s Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications./ S.M. Stahl; Cambridge university press, 2013. ISBN 978-1107686465

136. Study on the public psychological states and its related factors during the outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19) in some regions of China./ Y. Wang, Y. Di, J. Ye, W. Wei. // *Psychol Health Med.* - 2021 - Vol.26 - №1 – P. 13-22.

137. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China./ X. Zhang, F. Wang, Y. Shen, [et al.] // *JAMA Netw Open.* – 2021 - Vol.4 - №9 – P. e2127403.

138. Syndrome post-COVID-19 [Post-COVID-19 syndrome]. / Montani D, Savale L, Noel N, [et al.] // *Bull Acad Natl Med.* – 2023 - Vol.207 – №6 – P. 812-820.

139. Szekanecz, Z. Posztakut COVID-19 szindróma [Post-acute COVID-19 syndrome]./ Z. Szekanecz, I. Vályi-Nagy. // *Orv Hetil.* – 2021 - Vol.162 - №27 – P. 1067-1078.

140. The COVID-19 Sequelae: A Cross-Sectional Evaluation of Post-recovery Symptoms and the Need for Rehabilitation of COVID-19 Survivors. / A. Iqbal, K. Iqbal, S. Arshad Ali, [et al.]// *Cureus.*- 2021 - Vol.13 - №2 – P. e13080.

141. The effects of individual biological rhythm differences on sleep quality, daytime sleepiness, and dissociative experiences. / Y. Selvi, A. Kandeger, M. Boysan, [et al.] // *Psychiatr Res.* – 2017 - Vol.256 – P.243–248.

142. 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.] // *BMC Psychiatry.* - 2024 - Vol.24 - №1 – P.105.

143. The Impact of Long COVID-19 on Mental Health: Observational 6-Month Follow-Up Study. / S. Houben-Wilke, Y.M. Goertz, J.M. Delbressine, [et al.] // *JMIR Ment Health.* - 2022 - Vol.9 - №2 – P.e33704.

144. The impact of stress on body function: A review. / Yaribeygi H., Panahi Y., Sahraei H., [et al.] // *Excli J.* - 2017 - Vol.16 – P. 1057–1072.

145. The Place of Antipsychotics in the Therapy of Anxiety Disorders and Obsessive-Compulsive Disorders./ B. Pignon, C. Tezenas du Montcel, L. Carton, A. Pelissolo.// *Curr Psychiatry Rep.*- 2017 - Vol.19 - №12 – P. 103.

146. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis./ J. Deng, F. Zhou, W. Hou, [et al.] // *Ann N Y Acad Sci.* - 2021 – Vol. 1486 - №1 – P.90–111.
147. The relationship between COVID-19, depressive disorder, and anxiety: a bidirectional Mendelian randomization study. / L. Zihao, S. Jinyun, G. Shuanglin, [et al.] // *Front Psychiatry.* – 2023 - Vol.14
148. The short- and long-term effect of duloxetine on painful physical symptoms in patients with generalized anxiety disorder: results from three clinical trials. / K. Beesdo, J. Hartford, J. Russell, [et al.] // *J Anxiety Disord.* – 2009 - Vol. 23 - №8 - P.1064-1071.
149. Trajectories of post-traumatic stress symptoms, anxiety, and depression in hospitalized COVID-19 patients: A one-month follow-up./ N. Matalon, S. Dorman-Ilan, I. Hasson-Ohayon, [et al.] // *J Psychosom Res.* – 2021 - Vol.143
150. Trajectory of cognitive impairments over 1 year after COVID-19 hospitalisation: Pattern, severity, and functional implications. / K.W. Miskowiak, L. Fugledalen, A.E. Jespersen, [et al.] // *Eur Neuropsychopharmacol.* - 2022 - Vol.59 – P. 82-92.
151. Trial Sequential Analysis and Updated Meta-Analysis of Fluvoxamine on Clinical Deterioration in Adult Patients with Symptomatic COVID-19 Infection. / C.L. Yu, A.F. Carvalho, T. Thompson, [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2023 - Vol.20 - №5
152. Two-Year Longitudinal Study Reveals That Long COVID Symptoms Peak and Quality of Life Nadirs at 6-12 Months Postinfection. / Z.O. Demko, T. Yu, S.K. Mullapudi, [et al.] // *Open Forum Infect Dis.* – 2024 - Vol. 11 - №3 - P. ofae27.
153. What’s Going on Following Acute COVID-19? Clinical Characteristics of Patients in an Out-patient Rehabilitation Program / N.R. Zozaya, N. Murillo, A. García-Molina, Chacón CAF, H. Kumru // *NeuroRehabilitation.* - 2021 – Vol.48 - №4 - P. 469 – 480

154. WHO reference number: WHO/2019-nCoV/Post COVID-19 condition/Clinical Case_definition/2021.1 (accessed 17 July 2024)
155. WHO. COVID-19 Epidemiological Update Edition 169 published 15 July 2024. Available at: file:///C:/Users/garga/Downloads/2024/20240715_COVID-19_epi_update_169.pdf (accessed 17 July 2024)
156. Wong, TL. Long COVID and Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS)-A Systemic Review and Comparison of Clinical Presentation and Symptomatology. / T.L. Wong, D.J. Weitzer. // Medicina (Kaunas). - 2021 - Vol.57 - №5 – P. 418.
157. World Health Organization WHO coronavirus 2019 (COVID-19) pandemic. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019> (Дата обращения 06. 2024)
158. Xie, Y. Long-term outcomes following hospital admission for COVID-19 versus seasonal influenza: a cohort study./ Y. Xie, T. Choi, Z. Al-Aly. // Lancet Infect Dis. - 2024 - Vol.24 - №3 – P. 239-255.
159. Ye, Q. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19./ Q. Ye, B. Wang, J. Mao. // J Infect. - 2020 - Vol.80 - №6 – P.607-613.
160. Yong, S.J. Long COVID or post-COVID-19 syndrome: putative pathophysiology, risk factors, and treatments./ S.J. Yong // Infect Dis (Lond). - 2021 - Vol.53 - №10 – P.737-754.