

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ЖАЛОБ НА СЛАБОСТЬ И АСТЕНИЮ У ПАЦИЕНТОВ С КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ НА АМБУЛАТОРНОМ ЭТАПЕ

С.М. Крыжановский^{1*}, А.В. Иващенко², Т.В. Кравченко³, Е.В. Якубова², И.Ю. Тернова⁴, А.А. Иващенко²

¹ ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, Москва

² ГК «ХимРар», Химки

³ ООО «Лиганд ресерч», Москва

⁴ ООО «Кромис», Москва

THE PREVALENCE OF WEAKNESS AND ASTHENIA IN PATIENTS WITH CORONAVIRUS INFECTION AT THE OUTPATIENT STAGE

S.M. Kryzhanovskiy^{1*}, A.V. Ivaschenko², T.V. Kravchenko³, E.V. Yakubova², I.Yu. Ternova⁴, A.A. Ivaschenko²

¹ Central State Medical Academy of Department of Presidential Affairs, Moscow, Russia

² State Company "ChemRar", Khimki, Moscow region, Russia

³ Ltd "Ligand Research", Moscow, Russia

⁴ Ltd "Chromis", Moscow Russia

*E-mail: smk@inbox.ru

Аннотация

Цель исследования – изучить распространенность жалоб на астению и слабость у пациентов с коронавирусной инфекцией в амбулаторных условиях. **Материалы и методы.** Проведено ретроспективное исследование реальной клинической практики. Проанализированы данные 50 499 пациентов, полученные путем извлечения алгоритмами машинного обучения из текстового массива электронных медицинских карт. Источниками данных стали медицинские информационные системы 69 амбулаторных учреждений, расположенных в пяти регионах Российской Федерации. **Результаты.** Наиболее распространенными и стойкими симптомами у пациентов с COVID-19 были: лихорадка, слабость, кашель, головная боль, одышка. На момент постановки диагноза и начала лечения, в период болезни, а также в период реконвалесценции встречаемость слабости составила 18,3, 24,0 и 9,1%; головной боли – 18,1, 32,8 и 9,4%; anosmia – 7,4, 14,0, 3,2%; кашля – 52,9, 74,7, 25,4%; лихорадки – 54,5, 75,8 и 24,0% соответственно. Отмечается диссоциация между распространенностью симптомов слабость, усталость и выставленными диагнозами: синдром утомляемости после вирусной инфекции (G93.3) был диагностирован только у 0,317% пациентов, невралгия (F48.0) – у 0,172% и психастения (F48.8) – у 0,024% пациентов. **Заключение.** Внедрение технологических решений позволяет анализировать большой объем данных, выявлять разрывы между данными контролируемых исследований и реальной практикой. Результаты исследования демонстрируют значительное расхождение между субъективно фиксируемыми пациентами симптомами (слабость, утомляемость) и их объективной регистрацией в медицинской документации. Это может указывать на недостаточную клиническую оценку астенического синдрома в амбулаторной практике. Стандартизация диагностики постковидной астении позволят сократить разрыв между реальной клинической практикой и современными научными данными.

Ключевые слова: астения, слабость, ковид, исследования реальной клинической практики, машинное обучение.

Abstract

Purpose. To study the prevalence of complaints of asthenia and weakness in patients with coronavirus infection in outpatient settings. **Materials and methods.** A retrospective real-world clinical practice trial was conducted. Data from 50,499 patients were analyzed. The data were extracted from a corpus of electronic medical records using machine learning algorithms. The data were obtained from the medical information systems of 69 outpatient facilities located in five regions of Russia. **Results.** The most common and persistent symptoms in COVID-19 patients were fever, weakness, cough, headache, and dyspnea. At the time of diagnostics and treatment beginning, as well as during the disease course and convalescence period, weakness was met in 18.3%, 24.0%, and 9.1% patients, respectively; headache – in 18.1%, 32.8%, and 9.4%; anosmia – in 7.4%, 14.0%, and 3.2%; cough – in 52.9%, 74.7%, and 25.4%; and fever – 54.5%, 75.8%, and 24.0%, respectively. A discrepancy was noted between complaints of weakness/fatigue and the corresponding diagnoses: post-viral fatigue syndrome (G93.3) was diagnosed in only 0.317% of patients; neurasthenia (F48.0) – in 0.172%, and psychasthenia (F48.8) – in 0.024% of patients. **Conclusion.** The implementation of technological approaches makes it possible to analyze large datasets and identify gaps between findings from controlled studies and real-world practice. Our results demonstrate a significant discrepancy between patients' subjective reports of symptoms (weakness, fatigue) and their objective documentation in medical records, which may point to insufficient clinical assessment of asthenic syndromes in outpatient practice. Standardizing the diagnosis of post-COVID asthenia could help to bridge the gap between actual clinical practice and current research data.

Keywords: asthenia, fatigue, covid, real-world evidence, machine learning.

Ссылка для цитирования: Крыжановский С.М., Иващенко А.В., Кравченко Т.В., Якубова Е.В., Тернова И.Ю., Иващенко А.А. Распространенность жалоб на слабость и астению у пациентов с коронавирусной инфекцией на амбулаторном этапе. *Кремлевская медицина. Клинический вестник.* 2025; 1: 46–51.

Исследования реальной клинической практики (РКП) становятся все более значимыми для системы здравоохранения. Наука и новые технологии меняют мир, в медицине быстрыми темпами появляются новые методы изучения распространенности заболеваний и их лечения. Эта потребность остро проявилась во время пандемии коронавирусной инфекции. Вследствие этого наблюдается увеличение интереса к данным реального мира (real-world data, RWD) и анализируемым на их основе выводам (real-world evidence, RWE), которые становятся важным инструментом в медицинских исследованиях. В Российской Федерации приняты следующие определения терминов, используемые в исследованиях РКП: «данные реальной клинической практики» – данные, относящиеся к состоянию здоровья пациента и/или к процессу оказания медицинской помощи, полученные из различных источников; «доказательства, полученные на основе данных РКП» – клинические доказательства в отношении применения и потенциальной пользы или риска применения лекарственного препарата, полученные на основе сбора и анализа данных реальной клинической практики [1]. Таким образом, РКП формируют новую систему знания в здравоохранении, в основе которой лежит анализ уже существующих данных, с целью получения новой или восполнения недостающей информации, чтобы в конечном итоге создать новые или улучшенные методы лечения, технологии.

Источниками данных, на основе которых выстраивается доказательная база, могут быть электронные истории болезней; данные страховых компаний; регистры; данные, получаемые от электронных систем мониторинга (глюкометры, пульсоксиметры и др.); базы данных жалоб и претензий; ретроспективный анализ медицинских карт; результаты опросов и др. [2, 3].

Несмотря на методологические вопросы к исследованиям реальной практики, РКП постепенно находят свою нишу. Появление альтернативного источника данных и доказательств в клинической практике позволяет анализировать реальные данные разными методами и избегать манипуляций [3]. Практическая значимость исследований РКП заключается в способности выявлять, количественно оценивать и устранять разрыв между данными, полученными в результате экспериментальных исследований (рандомизированных клинических исследований, когортных исследований и др.), и результатами, извлеченными из уже существующих данных [4].

Проблема астении приобрела особую актуальность во время пандемии коронавирусной инфекции. Синдром был распространен в доковидные времена, жалобы на усталость предъявили до 10% пациентов амбулаторной практики, в популяции распространенность составляла от 7 до 45% [5]. Во время и после пандемии коронавирусной инфекции усталость и мышечная слабость стали одними из основных симптомов (встречаемость у 63% пациентов [6]) и составили клиническое ядро постковидного синдрома. Особую проблему представляет персистирование симптома после инфекции длительностью до девяти месяцев [7, 8].

С учетом внедрения современных технологий анализа данных и доступности разнообразных источников целью настоящего исследования являлась оценка распространенности симптомов астении и слабости среди амбулаторных пациентов с COVID-19 с применением

методов обработки, включая алгоритмы машинного обучения, больших объемов данных.

Материалы и методы

Проведен анализ данных, полученных в рамках проведенного научного исследования: «Ретроспективный анализ применения и безопасности препарата Авифавир (МНН: фавипиравир) у пациентов с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19), находящихся на амбулаторном лечении в условиях реальной клинической практики в РФ». Исследование было ретроспективным, проводилось посредством анализа данных, извлеченных из электронных медицинских карт пациентов с использованием информационных технологий обработки медицинских данных – машинное обучение. В исследовании не участвовали исследователи/исследовательские центры, предмет исследования – данные электронных медицинских карт (ЭМК), заполненные врачами в рамках рутинной деятельности в медицинской информационной системе (МИС). Извлечение данных проведено с использованием платформы прогнозной аналитики на основе машинного обучения Webimed компании «К-Скай».

Поскольку исследование проводили с использованием анализа уже существующих данных, которые анонимизировались при извлечении, и контакта с больными и исследователями не было, то заполнение формы информированного согласия на добровольное участие в исследовании неприменимо.

Источниками данных стали ЭМК 69 медицинских организаций, территориально расположенных в разных регионах РФ: Кировской области, Ямало-Ненецком автономном округе, Республике Карелия, Республике Саха (Якутия), Челябинской области. Проанализировано 153 730 024 медицинских документа, включая протоколы врачебного осмотра, направления, листы назначения, электронные рецепты, выписные эпикризы по законченным амбулаторным и стационарным случаям, свидетельства о смерти, листки временной нетрудоспособности и иные формы отчетности медицинских учреждений. Документы были сгенерированы с 29.05.2020 г. по 15.03.2022 г.

Анонимизация данных проходила при извлечении, и одновременно осуществлялся контроль качества: исключались дубли пациентов, соблюдался форматно-логический контроль каждого признака из ЭМК пациента, при несоблюдении значение фиксировалось как «ошибочное».

Выборка составлялась из следующих размеченных данных: код Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10): «U07.1 Коронавирусная инфекция COVID-19 (вирус идентифицирован)»; «U07.2 Коронавирусная инфекция, вызванная вирусом COVID-19, вирус не идентифицирован (COVID-19 диагностируется клинически или эпидемиологически, но лабораторные исследования неубедительны или недоступны)»; «возраст ≥ 18 лет»; упоминание препаратов для лечения коронавирусной инфекции: «фавипиравир», «умифеновир», «ремдесивир», «интерферон альфа (ИФН-α)». Исключались из набора данных записи, в которых не было амбулаторных обращений, – пациенты изначально были госпитализированы в стационар. Таким образом были получены данные 91 309 пациентов.

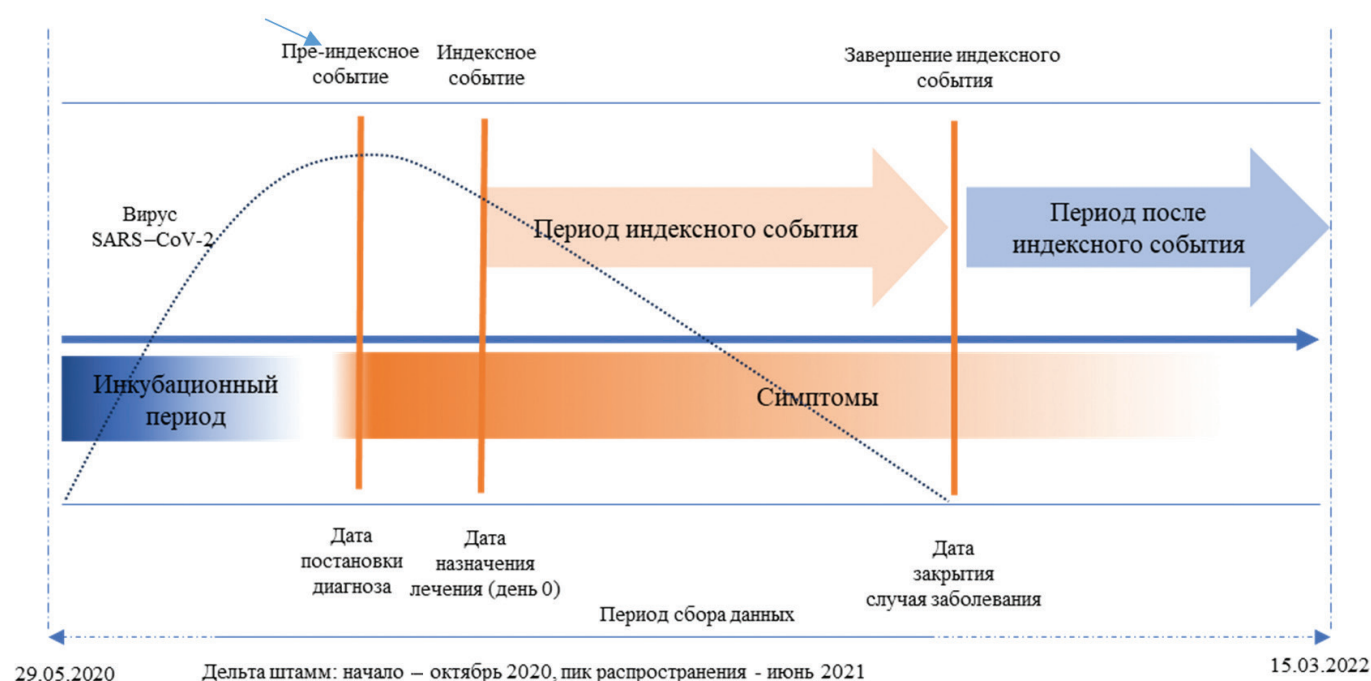


Рис. 1. Графическое изображение дизайна исследования

Для дальнейшего анализа был сформирован набор данных пациентов, которые несколько раз посещали поликлинику или имелись данные о завершении заболевания (графическое изображение дизайна представлено на рис. 1). Выделены и обозначены ключевые даты: «пре-индексное событие» – дата постановки диагноза новой коронавирусной инфекции (COVID-19), «индексное событие» – дата назначения лечения, «дата завершения индексного события» – дата наступления самого раннего из следующих событий: дата выписного эпикриза по законченному амбулаторному случаю, дата выписного эпикриза стационара, дата смерти в свидетельстве о смерти или дата закрытия листа временной нетрудоспособности. Относительно установленных меток были выделены периоды, в рамках которых могли быть также записи о визитах пациентов в поликлинику. «Период после индексного события» – индивидуальный для каждого пациента интервал сбора данных после наступления индексного события – дата первого назначения по случаю COVID-19 лечения коронавирусной инфекции. «Период после индексного события» включал записи о посещении с момента завершения клинического случая (у выживших пациентов) до периода окончания сбора данных. После исключения данных, в которых не было информации о датах, финальный набор данных составили данные 50 499 пациентов.

Статистический анализ данных проводили с помощью пакета Statistica 8.0 (StatSoft, США). Примененные методы включают описательную статистику для количественных переменных и анализ частот для категориальных данных. Описательная статистика включала расчет числа степеней свободы, среднего значения, медианы, 95%-ного доверительного интервала (95%ДИ) для среднего, а также минимальных и максимальных значений, стандартного отклонения. Частотный анализ содержал подсчет абсолютного и относительного значений изучаемого признака. Пропущенные значения не заполняли: большой объем выборки гарантировал надежное сохранение статистической мощности исследования.

Результаты

Проанализированы данные 50 499 пациентов, из них 30 529 (60.45%) женщин и 19 970 (39.55%) мужчин, медиана возраста пациентов равнялась 46 годам (разброс от 18 до 101), 49.36% пациентов работали, исходные характеристики представлены в табл. 1. Большинство пациентов наблюдались в Кировской области – 41 293 (81.77%), Ямало-Ненецком автономном округе – 2386 (4.72%), Республике Саха – 2806 (5.56%) (рис. 2) и были инфицированы штаммом дельта, доминирование которого было в середине 2021 г. В этот период наблюдалось 41 178 (81.54%) пациентов. В интервале от момента пре-индексного события до завершения события, равном 2–7 дням, наблюдались 15 616 (30.9%) пациентов, наблюдение от 7 до 13 дней было зарегистрировано у 22868 (45.3%) пациентов, максимальная длительность наблюдения составила 167 дней.

При помощи алгоритмов машинного обучения были выделены основные жалобы, регистрируемые у пациентов с коронавирусной инфекцией (табл. 2). Наиболее распространенными (встречаемость более чем у 5% пациентов) и стойкими симптомами у пациентов были: лихорадка, слабость, кашель, головная боль, одышка. Аносмия, которая стала, по сути, патогномичным симптомом коронавирусной инфекции, встречалась у 7.4% пациентов в начальной стадии заболевания, у 14% – в активную фазу заболевания (период индексного события) и сохранялась у 3.2% пациентов в период реконвалесценции (период после индексного события).

Анализ распространенности астении показал, что астения как жалоба пациента отсутствовала, но при этом жалоба на слабость встречалась у 24% пациентов в период лечения, а на усталость (регистрировалась врачами) – в 1.5% случаев. При этом заболевания, ассоциированные с астенией (коды заболеваний МКБ, которые выставляются пациентам с астенией в виде диагноза), регистрировали значительно реже (менее чем у 1% пациентов), графическое изображение предоставлено на рис. 3.

Таблица 1

Исходная социально-демографическая характеристика исследуемой популяции (n = 50 499), абс. (%)

Параметр			Сопутствующие заболевания (код МКБ)*	
Пол			Дорсопатия (M51.3; M53.8; M54.2; M54.5)	5604 (11.10)
■ женский	30529	(60.45)	Острый фарингит неуточненный (J02.9)	1311 (2.60)
■ мужской	19970	(39.55)	Острый трахеит (J04.1)	2711 (5.37)
Социальный статус			Другие острые инфекции верхних дыхательных путей множественной локализации (J06.8)	3197 (6.33)
■ не работает	2852	(5.65)	Острая инфекция верхних дыхательных путей неуточненная (J06.9)	10061 (19.92)
■ работает	24924	(49.36)	Другая вирусная пневмония (J12.8)	3569 (7.07)
■ пенсионер	7144	(14.15)	Пневмония (внебольничная) (I7.1)	2158 (4.27)
■ без определенного места жительства	7236	(14.33)	Острый бронхит неуточненный (J20.9)	1333 (2.64)
■ прочее	144	(0.29)	Кариес зубов (K02.1)	1593 (3.15)
■ студент	1234	(2.44)	Периодонтит (K04.5)	1384 (2.74)
■ нет данных	6956	(13.77)	Эссенциальная (первичная) артериальная гипертензия (I10)	1343 (2.66)
Курение			Гипертоническая болезнь с преимущественным поражением сердца без (застойной) сердечной недостаточности (I11.9)	4680 (9.27)
■ нет	49907	(98.83)	Атеросклероз сосудов головного мозга (I67.2)	1409 (2.79)
■ да	591	(1.17)	Нарушение обмена билирубина неуточненное (E80.7)	1595 (3.16)

*Приведены данные наиболее часто регистрируемых нозологий (код МКБ), которые встречались более чем у 2.5% популяции.

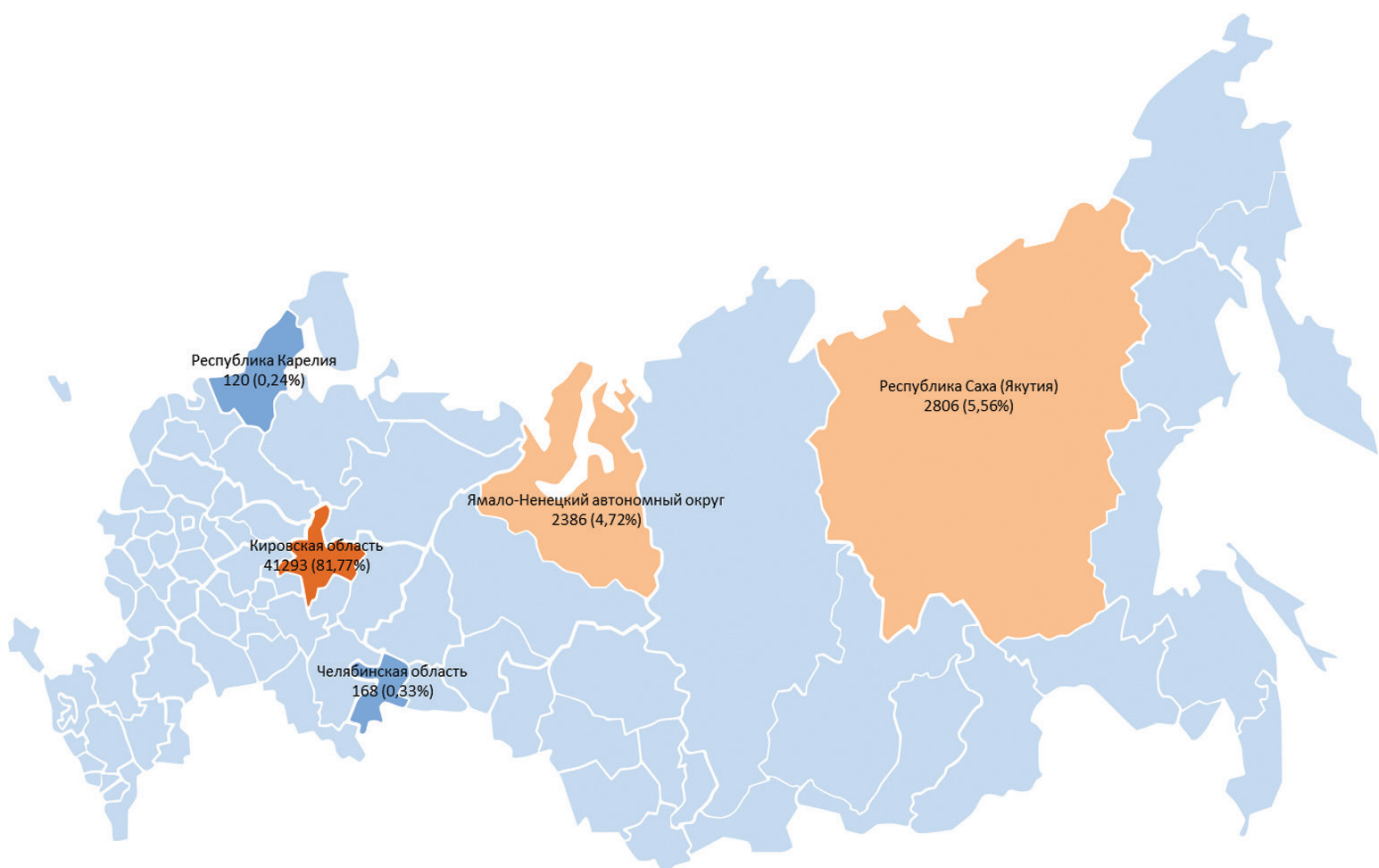


Рис. 2. Картографическое представление распределения пациентов в зависимости от региона РФ

Обсуждение

В условиях пандемии проведению полноценных рандомизированных контролируемых и эпидемиологических исследований препятствовали многочисленные ограничения. В этом контексте ценные данные для оценки эффективности препаратов исследований РКИ сыграли

ключевую роль. Результаты, представленные в данной публикации, являются дополнительными, полученными в ходе анализа данных post-hoc (от лат. post hoc – «после этого»), собранных в рамках ретроспективного исследования. Основной целью настоящего анализа было исследование распространенности симптомов астении и сла-

Распределение пациентов в зависимости от симптомов и периода оценки (n = 50 499), абс. (%)

Симптом	На момент пре-индексного/индексного события		В период после индексного события		После завершения индексного события	
Лихорадка	27540	54.5%	38276	75.8%	12109	24.0%
Аносмия	3731	7.4%	7084	14.0%	1599	3.2%
Утомляемость	247	0.5%	746	1.5%	342	0.7%
Слабость	9240	18.3%	12095	24.0%	4584	9.1%
Миалгия	1622	3.2%	2672	5.3%	556	1.1%
Конъюнктивит	332	0.7%	862	1.7%	345	0.7%
Кашель	26690	52.9%	37731	74.7%	12830	25.4%
Сухой непродуктивный кашель	3614	7.2%	7929	15.7%	2143	4.2%
Одышка	2186	4.3%	7171	14.2%	3963	7.8%
Кровохарканье	989	2.0%	3528	7.0%	2408	4.8%
Заложенность в груди	655	1.3%	1601	3.2%	551	1.1%
Головная боль	9157	18.1%	16573	32.8%	4770	9.4%
Головокружение	1667	3.3%	5185	10.3%	2151	4.3%
Тошнота	220	0.4%	1049	2.1%	576	1.1%
Рвота	121	0.2%	547	1.1%	290	0.6%
Диарея	793	1.6%	2108	4.2%	1300	2.6%

Примечание. Жирным шрифтом выделены показатели встречаемости симптома у более 10% пациентов.

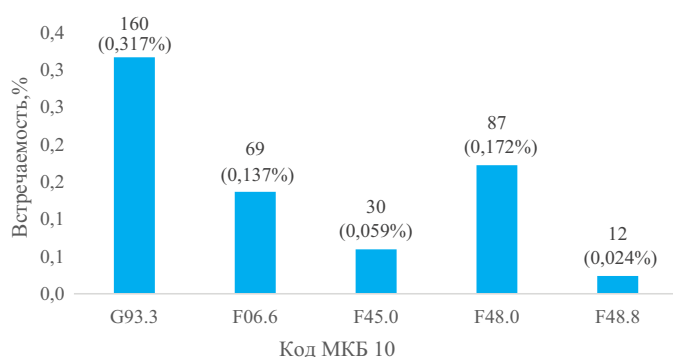


Рис. 3. Графическое представление распределения пациентов в зависимости от кода МКБ

бости у амбулаторных пациентов с COVID-19 в процессе лечения. Анализ проведен на большом массиве данных, собранных у 50 499 пациентов, что стало возможным с учетом новых информационных технологий извлечения данных разработанными алгоритмами машинного обучения.

Изучение астении и слабости представляет собой важную научную задачу из-за их высокой распространенности после инфекционных заболеваний, особенно в контексте постковидного синдрома. Существуют значительные проблемы в недооценке этих симптомов специалистами здравоохранения, которые часто трактуют астению как естественное проявление заболевания [9]. Однако астения и связанная с ней усталость оказывают важное влияние на качество жизни пациентов и могут иметь экономические и социальные последствия. В нашей стране усталость и мышечная слабость получила более широкую трактовку – астенический синдром, который сопровождается дополнительными симптомами: когнитивные (снижение концентрации внимания, памяти и др.), вегетативные (тахикардия, одышка и др.), аффективные

и расстройства мотивации [10]. Астенический синдром в МКБ-10 может кодироваться следующими рубриками: «соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы (F45)», «нейроциркуляторная астения (F45.3)», «неврастения (F48.0)», «психастения (F48.8)», «органическое эмоционально-лабильное (астеническое) расстройство (F06.6)», «синдром утомляемости после вирусной инфекции (G93.3)», «недомогание и утомляемость (R53)» и «переутомление (Z73.0)» [11].

Одной из задач для достижения поставленной цели являлась оценка распространенности отдельных симптомов, а также заболеваний, ассоциированных с астенией. Результаты исследования показывают, что слабость и астения остаются одними из ключевых симптомов COVID-19, однако их регистрация в медицинской документации значительно ниже ожидаемых значений, полученных в других исследованиях. Согласно анализу данных 50 499 пациентов, слабость фиксировалась у 24% пациентов в активную фазу болезни и у 9.1% в периоде реконвалесценции. При этом диагноз «синдром утомляемости после вирусной инфекции» (G93.3) был установлен лишь у 0.317% пациентов, а неврастения (F48.0) – у 0.172%, что указывает на выраженную диссоциацию между реальными жалобами пациентов и диагностической практикой.

Сравнительный анализ демонстрирует, что частота слабости и астении в реальной клинической практике ниже, чем в исследованиях, основанных на активном сборе данных. Так, согласно метаанализу [7], астения фиксируется у 63% пациентов, перенесших COVID-19, другие исследования [12, 13] указывают на частоту 31% (95% ДИ: 17–49) в средне- и долгосрочном постковидном периоде. Разница может быть обусловлена несколькими факторами, включая различия в методологии регистрации симптомов, отсутствие стандартизированных диагностических критериев и ограниченную осведомленность врачей о длительных последствиях COVID-19.

Анализ продемонстрировал недостаточную диагностику астении и слабости у амбулаторных пациентов с COVID-19. В отличие от клинических и неинтервенционных исследований, в реальной клинической практике их регистрация значительно ниже. Это может отражать как субъективную недооценку жалоб врачами, так и отсутствие стандартизированных алгоритмов ведения постковидных состояний.

Полученные результаты дают понимание распространенности в условиях реальной клинической практики и могут быть оценены как валидированные, так как анализировали уже существующие данные, что позволяет исключить предвзятость, которая может присутствовать в результате целенаправленного сбора. При планировании и реализации исследований РКП важно соблюдать систематический подход, выбирать подходящий для цели исследования источник данных, дизайн и другие требования [14, 15]. В данном исследовании были выполнены процедуры качества, правильно выбран источник данных, выделены пациенты, у которых можно было проследить развитие заболевания. Однако к ограничениям исследования можно отнести следующие факты: качество и полнота записей в МИС могут отличаться в зависимости от специалиста здравоохранения и/или различий в рутинной практике медицинских организаций; информация о заболевании и медицинской помощи, полученной вне анализируемых медицинских организаций, может быть недоступна, если не была подгружена в МИС; диагностические подходы, применяемые в данных медицинских организациях, могут иметь свои особенности.

Заключение

Данные реального мира предоставляют возможность улучшить наше понимание распространенности симптомов и заболеваний, а также процессов оказания медицинской и социальной помощи, а также влияние на состояние здоровья и качество жизни пациентов, включая оценку влияния вмешательств на результаты лечения и функционирование системы здравоохранения в обычных условиях. Внедрение современных технологических решений предоставляет возможность анализа больших объемов данных, выявления разрывов между результатами контролируемых исследований и реальной клинической практикой. Результаты исследования демонстрируют значительное расхождение между субъективными жалобами пациентов (слабость, утомляемость) и их объективной регистрацией в медицинской документации. Это может свидетельствовать о недостаточной диагностике астенического синдрома в амбулаторной практике, что обуславливает необходимость стандартизации подходов к ведению таких пациентов.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование

Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при дополнительном статистическом анализе и написании статьи. Исследование было организовано при поддержке ООО «Кромис».

Этическое утверждение
Не применимо.

Литература

1. Решение Совета Евразийской экономической комиссии от 17.03.2022 № 36 «О внесении изменений в Правила регистрации и экспертизы лекарственных средств для медицинского применения». URL: <https://www.garant.ru>.
2. Liu F. et al. Real-world data: a brief review of the methods, applications, challenges and opportunities // BMC Medical Research Methodology. – 2022. – Т. 22. – No 1. – P. 287. DOI: 10.1186/s12874-022-01768-6.
3. Cave A. et al. Real-world data for regulatory decision making: challenges and possible solutions for Europe // Clinical pharmacology and therapeutics. – 2019. – Т. 106. – No 1. – P. 36. DOI: 10.1002/cpt.1426.
4. Baron R. et al. The relevance of real-world data for the evaluation of neuropathic pain treatments // Pain Management. – 2022. – Т. 12. – No 7. – P. 845–857. DOI: 10.2217/pmt-2022-0057.
5. Dukes J.C. et al. Approach to fatigue: best practice // The Medical Clinics of North America. – 2021. – Т. 105. – No 1. – P. 137–148 (1): 137–148. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.09.007.
6. Huang C. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // The Lancet. – 2023. – Т. 401. – No 10393. – P. e21–e33. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
7. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Scientific reports. – 2021. – Т. 11. – No 1. – P. 1–12. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
8. Шмырев В.И. и др. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – № 2. – С. 28–35. [Shmyrev V.I. et al. Neurological complications of SARS-CoV-2 and features of managing patients with neurological diseases during a pandemic // Kremlin Medicine Journal. – 2020. – No 2. – P. 28–35. In Russian]. DOI: 10.26269/x8tt-th11.
9. Aparicio L.M.A. et al. Sunitinib-induced asthenia: from molecular basis to clinical relief // Cancer biology & therapy. – 2011. – Т. 12. – No 9. – P. 765–771. DOI: 10.4161/cbt.12.9.18138.
10. Дюкова Г.М. Астенический синдром: проблемы диагностики и терапии // Эффективная фармакотерапия. Неврология и психиатрия. – 2012. – № 1. – С. 40–45. [Dyukova G.M. Asthenic syndrome: problems of diagnosis and therapy // Effective Pharmacotherapy. Neurology and Psychiatry. – 2012. – No 1. – P. 40–45. In Russian].
11. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ10). URL: <https://icd.who.int/browse10/2019/en>.
12. Ceban F. et al. Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis // Brain, behavior, and immunity. – 2022. – Т. 101. – P. 93–135. DOI: 10.1016/j.bbi.2021.12.020.
13. Premraj L. et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: a meta-analysis // J. Neurol. sci. – 2022. – Т. 434. – P. 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162.
14. Liu M. et al. Toward a better understanding about real-world evidence // Eur. J. Hosp. Pharm. – 2022. – Т. 29. – No 1. – P. 8–11. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-003081.
15. Makady A. et al. Practical implications of using real-world evidence (RWE) in comparative effectiveness research: learnings from IMI-GetReal // J. Comp. Eff. Res. – 2017. – Т. 6. – No 6. – P. 485–490. DOI: 10.2217/cer-2017-0044.