

АСТЕНИЯ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ: АСПЕКТЫ ПАТОГЕНЕЗА, КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

М.А. Ансимов^{1*}, Е.И. Воронова^{1,2}, А.В. Лифанова¹

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

² ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

ASTHENIA IN THE POST-COVID PERIOD: ASPECTS OF PATHOGENESIS, CLINICAL PICTURE AND DIAGNOSTICS

M.A. Ansimov^{1*}, E.I. Voronova^{1,2}, A.V. Lifanova¹

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

² Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

*E-mail: flamber1@rambler.ru

Аннотация

Астения – распространенный симптомокомплекс у пациентов, перенесших COVID-19. Многочисленные исследования подтверждают многообразную клиническую картину, а также сложности диагностики и терапии с необходимостью мультидисциплинарного подхода. Использованы публикации англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed и российской библиографической системы «Российский индекс научного цитирования» (РИНЦ).

Ключевые слова: астения, постковидный синдром, патогенез, распространенность, диагностика, клиника, терапия.

Abstract

Asthenia (frailty) is a common symptom complex in patients who survived COVID-19. Numerous studies have confirmed the diverse clinical picture, as well as the complexity of diagnosis and therapy what requires a multidisciplinary approach. Publications in English-language text database of medical and biological publications "PubMed" and Russian bibliographic system "Russian Scientific Citation Index" (RSCI) were used.

Keywords: asthenia, frailty, post-COVID syndrome, pathogenesis, prevalence, diagnostics, clinical picture, therapy.

Ссылка для цитирования: Ансимов М.А., Воронова Е.И., Лифанова А.В. Астения в постковидном периоде: аспекты патогенеза, клиники и диагностики. *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2025; 2: 65–73.

Введение

Пандемия новой коронавирусной инфекции COVID-19, объявленная Всемирной организацией здравоохранения в марте 2020 г., стала испытанием для систем здравоохранения всего мира. Кроме тяжелого течения заболевания с необходимостью тщательного мультидисциплинарного подхода, было обнаружено, что период реконвалесценции осложняется новым клиническим феноменом – длительно текущим мультисистемным постковидным синдромом (ПКС) [1].

Комплексные клинические проявления ПКС часто диагностируются как мультисистемное заболевание и недооцениваются врачами как самостоятельная проблема. Ввиду флюктуирования симптомов ПКС пациенты обращаются к медицинским специалистам, в том числе к врачам психоневрологического профиля, не сразу. Поздняя диагностика и отсроченное проведение специализированной терапии приводят к утяжелению течения и ухудшению прогноза, а следовательно, к снижению качества жизни пациентов. Кроме того, опосредованно возникают психосоциальные и экономические последствия, накладывающие дополнительное бремя на бюджет системы здравоохранения [2,3].

Важной частью ПКС являются психоневрологические нарушения и в первую очередь астено-невротический

симптомокомплекс, характеризующийся выраженной астенией и когнитивной дисфункцией (нарушения памяти, внимания, исполнительских функций), который может осложняться тревожно-депрессивной симптоматикой [4]. ПКС с выраженным астеническим синдромом (АС) встречается в два раза чаще, чем при других острых респираторных вирусных инфекциях, и выявляется почти у трети всех заболевших и у двух третей пациентов с тяжелым течением коронавирусной инфекции [5].

Согласно наблюдениям в ходе прежних коронавирусных эпидемий, кроме стойких нарушений функций легких, мышечной слабости, боли, депрессии, тревоги и снижения качества жизни больных, часто описывался синдром хронической усталости (СХУ) или миалгический энцефаломиелит (МЭ) [6, 7].

Распространенность СХУ еще до пандемии COVID-19, по данным разных авторов, оценивали в пределах от 0,007 до 2,8% [8]. По данным метаанализа 34 эпидемиологических исследований, проведенных с 1996 по 2018 г. в разных странах Европы, Азии, Африки и Америки с применением для диагностики заболевания критериев CDC-1994 (критерии Фукуды), его распространенность в общей популяции составила 0,89% и была схожа во всех регионах мира [9].

Пандемия коронавирусной инфекции (COVID-19) продемонстрировала нейротропность вирусной инфекции, что проявляется поражением центральной и периферической нервных систем [10]. Многофакторность симптомокомплекса изменила представления о многообразии астенического синдрома, иммунологических, клинических и патогенетических механизмах его развития, что послужило мощным стимулом для его изучения специалистами различных дисциплин [11].

Постковидная астения

Основными проявлениями являются выраженная продолжительная физическая и интеллектуальная утомляемость, ощущение усталости, слабость, нарушения сна, утрата способности к длительному умственному и физическому напряжению, а также аффективные симптомы в виде раздражительности, частой смены настроения [12–14].

Распространенность

Наиболее масштабным исследованием, посвященным изучению распространенности постковидных симптомов, является метаанализ семи исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет с периодом наблюдения 14–110 суток) [15]. Представленный анализ показал, что у 80% пациентов, перенесших COVID-19, после разрешения острого воспалительного заболевания появляются постинфекционные симптомы, среди которых наиболее частыми являются чувство усталости (58%), головная боль (44%), расстройства внимания (27%), выпадение волос (25%), одышка (24%). Частота выявления астении в рамках постковидного синдрома варьирует от 17,5 до 72,0% среди госпитализированных в отделения интенсивной терапии пациентов с COVID-19 [16–18].

В исследованиях, где астения была представлена ведущим симптомом в структуре симптомокомплекса COVID-19, частота ее встречаемости разнится от 39,6 до 64% [16, 18–20]. При этом следует отметить, что по данным исследований, в которых астению рассматривали как ядерный симптом постковидного синдрома, выраженность ее симптомов не коррелировала с тяжестью COVID-19 [21].

Частота выявления СХУ [22] достигает 17,5% у очно обследованных пациентов через шесть месяцев после перенесенного ковида [16]. В связи со схожестью клинических проявлений COVID-19, ближневосточного респираторного синдрома (MERS) и тяжелого острого респираторного синдрома (SARS) следует принять во внимание, что по данным исследований, до 42% пациентов, перенесших SARS [23, 24] и MERS [25], демонстрировали стойкую астению вплоть до одного года после заражения.

К факторам, наиболее ассоциированным с постковидной астенией, относятся женский пол и сопутствующие заболевания: гипертония и сахарный диабет [16]. Кроме того, эпидемиологические данные о новой коронавирусной инфекции свидетельствуют о том, что у пациентов с психическими нарушениями в анамнезе риск возникновения постковидной астении выше на 65% по сравнению со здоровыми [26].

Продолжительность выявления астенических жалоб, входящих в структуру астенического синдрома, в целом соответствует общим критериям течения астенического синдрома и может достигать более полугода [17]. Повы-

шенная утомляемость и другие астенические жалобы могут сохраняться более семи месяцев после перенесенной инфекции [17].

Кодирование

В используемой в РФ Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), существует отдельный код для описания постковидного синдрома: U09.9 – состояние после COVID-19, в структуру клинических вариантов которого включен АС (психопатологический вариант, посттравматическое стрессовое расстройство).

Однако в клинической практике также используются другие варианты кодирования, используемые при постановке диагноза постковидного астенического синдрома:

- АС после перенесенного вирусного заболевания (синдром утомляемости после перенесенной вирусной болезни – G93.3);
- невротическое расстройство (психастения – F48.8, неврастения – F48.0, острая реакция на стресс – F43.0);
- органическое эмоционально лабильное (астеническое) расстройство (F06.6).

Патогенез

В многофакторном патогенезе АС традиционно рассматриваются несколько механизмов, лежащих в основе развития психоневрологической симптоматики ПКС.

Поражение ЦНС – центральное патогенетическое звено, влияющее на тяжесть течения коронавирусной инфекции [29]. Коронавирус способен проникать в ЦНС через функциональный рецептор второго типа ангиотензинпревращающего фермента (АПФ-2), который содержится в эндотелии сосудистой стенки. Кроме сосудистой стенки АПФ-2 также широко экспрессируется в глиальных клетках и нейронах. При этом повреждение нейронов, вероятно, происходит путем повреждения эндотелия сосудов головного мозга или путем миграции лимфоцитов через поврежденный воспалительными медиаторами гематоэнцефалический барьер [30]. Помимо гематогенного пути вирус также может проникать в ЦНС через обонятельные нейроны и решетчатую кость. Данный механизм убедительно подтверждается развитием продолжительной anosмии [31] и приводит к нарушению лимфатического дренажа через решетчатую кость, что может вызывать отек и приводить к изменению ликвородинамического равновесия, интракраниальной гипертензии и вторичному токсическому повреждению ЦНС, которое может быть связано с нарушением работы лимфатической системы [33].

Коронавирус оказывает непосредственное воздействие на нейроны, астроциты и глиальные клетки, что может привести к развитию коронавирусного энцефалита [32]. Кроме того, высказано предположение о том, что когнитивные нарушения могут быть связаны с повреждением вирусом клеток гиппокампа [20]. С повреждением функций нейронов происходят нейромедиаторные нарушения, развивающиеся в результате нарушения функциональной активности норадренергической, дофаминергической и серотонинергической церебральных систем, что также может лежать в основе психических нарушений [67].

Коронавирусная инфекция вызывает выраженное системное воспаление и оказывает влияние на ЦНС,

в том числе в результате нарушения функции жизненно важных органов. Более того, при коронавирусной инфекции часто наблюдается развитие так называемого цитокинового шторма, обусловленного чрезмерным иммунным ответом организма на вирусную инфекцию и массивным выбросом провоспалительных интерлейкинов (ИЛ). В качестве ответной реакции происходит активация микроглии, стимуляция глутаматергической системы и повышается эксайтотоксичность. В результате такой бурной реакции происходит повреждение нейронов, изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера, что позволяет клеткам иммунной системы и свободным радикалам проникать в ЦНС, нарушая работу нейронов [34]. Данный механизм может лежать в основе развития депрессии и эпизодов острых психозов на фоне заболевания COVID-19 [26]. Выраженность психоневрологических симптомов коррелирует с уровнем С-реактивного белка и индексом иммунного воспаления (SII), демонстрирующих степень иммунного ответа на инфекционное поражение [35]. Коронавирус обнаруживается в лейкоцитах и других клетках после выздоровления, что может поддерживать хроническое воспаление и объяснять затяжной период восстановления [36]. Среди других механизмов также возможен постинфекционный аутоиммунный механизм развития психопатологической симптоматики, связанный с выработкой аутоантител к миелину и NMDA-рецепторам [37]. На клеточном уровне происходит запуск каскада патофизиологических реакций, включая изменение проницаемости ионных каналов, функции митохондрий и экспрессии мозгового нейротрофического фактора (BDNF) [30].

Постковидный синдром имеет хронический характер с признаками хронического воспалительного процесса слабой интенсивности, распространяющегося на глиальные клетки, и нарушением межсинаптических связей. Хроническое системное нейровоспаление слабой интенсивности приводит к поствирусной aberrантной иммунной активации с повышением содержания ИЛ и цитокинов, выработкой аутоантител к нейрорецепторам. Все эти процессы играют существенную роль в развитии астении, периодического субфебрилитета, бессонницы и когнитивных нарушений [38].

Повреждение вирусом эндотелия также является причиной цереброваскулярной патологии и дисфункции гомеостаза. Результатом такого повреждения становится развитие геморрагического нейроваскулита с некротизирующей геморрагической энцефалопатией [39].

Нарушение свертывающих систем крови, выявляемое при COVID-19, может также стать причиной гиперкоагуляции с микротромбозом сосудов головного мозга, что приводит к ишемии головного мозга [32].

Одним из основных факторов, лежащих в патогенезе развития астении в структуре постковидного синдрома, является респираторная и/или циркуляторная гипоксемия. Гипоксия – тяжелейший повреждающий фактор для клеток нервной системы (нейронов, глиальных клеток). Последствия мозговой гипоксии могут иметь достаточно устойчивый характер и определять клинические проявления в форме синдрома астении [26].

Еще одним фактором, способствующим развитию постковидных психоневрологических последствий, являются ятрогенные осложнения, возникающие следст-

вие массивного использования глюкокортикостероидов и ксенобиотиков, широко применяющихся для лечения коронавирусной инфекции.

Опосредованным механизмом появления психоневрологической симптоматики, в том числе астенического синдрома, может служить повреждение рецепторов АПФ-2 в эпителиальных клетках кишечника вследствие нарушения состава микробиоты, что может отрицательно повлиять на функционирование нервной системы [29].

Следует отметить и роль психических расстройств в патогенезе вирусных заболеваний, которая и в настоящее время в значительной мере недооценивается [68].

В частности, развитию постковидного астенического синдрома способствовала напряженная социальная обстановка, причиной которой становился выраженный дистресс пациентов, как связанный со страхом смерти и инвалидизации, разлукой с близкими, физическими страданиями и стигматизацией, так и с развитием депрессивных и тревожных расстройств.

Все представленные механизмы в разной степени влияют на развитие постковидного АС, что делает клиническую картину многообразной, а диагностику и стратегию терапии сложной и требующей мультидисциплинарного подхода.

Диагностика постковидного астенического синдрома

Наиболее раннее выявление АС и своевременное начало терапии могут предотвратить множественные осложнения постковидного синдрома в целом и сократить реабилитационный период в постинфекционном периоде.

Основным этапом в диагностике АС является тщательное интервьюирование пациента, которое должно содержать следующие пункты: выявление физической и эмоциональной усталости; исследование когнитивных функций; оценка качества сна; детализация истории болезни, включая информацию о применяемых пациентом лекарственных средствах, которые могут быть причиной утомляемости и слабости; тщательное обследование соматического и неврологического статусов; скрининговое исследование когнитивного и психического статусов; проведение совокупности скрининговых лабораторных тестов [40].

Стоит отметить, что представленный в некоторых исследованиях большой разброс данных о распространенности постковидного АС (от 17,5 до 64%), вероятно, связан с использованием опросников, изначально не предназначенных для анализа структуры астенического синдрома в целом: опросник качества жизни (EQ-5D-3L), опросник посттравматического стрессового расстройства (PCL-5) [17].

Соответственно, для исследования структуры конкретного симптомокомплекса, в частности для диагностики астенического синдрома, необходимо использовать специализированные инструменты: Fatigue Assessment Scale (FAS), Profile of Fatigue Related Symptoms (PFRS), шкалу оценки тяжести астении Fatigue Severity Scale (FSS) и опросник для измерения степени и тяжести усталости Chalder Fatigue Scale (CFQ 11) [18, 19]. При диагностике синдрома хронической усталости (СХУ) часто используемым инструментом является шкала Fukuda [22].

На сегодняшний день используются следующие диагностические методики, отвечающие критериям надежности и валидности:

- *FAS-10 (Fatigue Assessment Scale)* – шкала-опросник для оценки усталости, состоящая из 10 вопросов, которые позволяют оценить физическую и психическую усталость [41];
- *CFQ-11 (Cognitive Failures Questionnaire)* – шкала-опросник когнитивных нарушений, предназначенная для оценки частоты повседневных ошибок в восприятии, когнитивных нарушений и памяти. Исследования астении в структуре ПКС подтвердили эффективность данного диагностического инструмента [19];
- *MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory)* – шкала для оценки общей астении, физической астении, пониженной активности, снижения мотивации и психической астении [42];
- *VAS-F (Visual Analogue Scale for Fatigue)* – визуальная аналоговая шкала усталости, по которой с помощью визуальной линии (обычно от 0 до 100) пациент может самостоятельно отметить точку, соответствующую собственному ощущению усталости [43];
- *Fatigue Severity Scale (FSS)* – шкала для оценки влияния усталости на повседневную жизнь, включая мотивацию, физическую активность, работу и социальные аспекты. Первоначально шкала была разработана и валидизирована для пациентов с рассеянным склерозом и системной красной волчанкой [44]. Также она используется в психиатрической практике для оценки пациентов с хроническим гепатитом С, болезнью Паркинсона и хронической почечной недостаточностью;
- *Шкала усталости Чалдера (CFQ) (Unidimensional Chalder's Fatigue Severity Scale)* [45] – это опросник, созданный исследовательской группой Т. Чалдера в Королевском колледже Лондона для измерения степени усталости при хронических заболеваниях. Шкала усталости активно используется в многочисленных исследованиях поведения у пациентов с миалгическим энцефаломиелитом/синдромом хронической усталости;
- *Шкала депрессии Бека (Beck Depression Inventory, BDI)* – методика диагностики депрессивных состояний, разработанная американским психотерапевтом Аароном Беком на основе клинических наблюдений, позволивших выявить ограниченный набор наиболее релевантных и значимых симптомов депрессии и наиболее часто предъявляемых пациентами жалоб [46];
- *Шкала Гамильтона для оценки депрессии (Hamilton Rating Scale for Depression: HDRS)* – позволяет осуществлять количественную оценку динамики депрессивных проявлений, очень хорошо подходит для контроля эффективности лечения [47];
- *Шкала сонливости Эпворта (Epworth Sleepiness Scale, ESS)* – широко используемый инструмент для субъективной оценки дневной сонливости. Она была разработана в 1991 г. австралийским врачом Murray Johns и используется в качестве метода оценки чрезмерной сонливости у пациентов [48, 50].

В некоторых случаях применяется клинический опросник болевого синдрома, который был разработан и предварительно валидирован для пациентов с болью в спине. Инструмент включает девять пунктов, включая картинку-схему человеческой фигуры для обозначения проблемных зон, визуальную аналоговую шкалу (ВАШ)

и опросник, направленный на выявление спонтанных и индуцированных симптомов [48].

В связи с частым проявлением вегетативных нарушений в структуре астенического синдрома исследователи используют опросник для выявления признаков вегетативных изменений, который был предложен отечественным неврологом А.М. Вейном для оценки состояния вегетативной нервной системы [51] и также используется при диагностике постковидного синдрома [49].

Экспертным советом Российского научного медицинского общества терапевтов и Национальной ассоциации специалистов по инфекционным болезням им. академика РАН В.И. Покровского предложен ряд шкал для использования при диагностике астеноневротического синдрома [49]:

- субъективная шкала оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory-20) [42];
- шкала оценки тяжести усталости Chalder's (Unidimensional Chalder's Fatigue Severity Scale) [45];
- шкала оценки усталости FAS (Fatigue Assessment Scale) [41];
- клинический опросник болевого синдрома [48];
- ВАШ [43];
- вегетативная анкета [51];
- шкала сонливости Эпворта [50];
- шкалы для оценки наличия и выраженности депрессивных нарушений (шкала Бека и шкала Гамильтона) [46, 47].

Лабораторные показатели поражения нервной системы при COVID-19

Показатели крови, способные продемонстрировать степень вовлечения нервной системы в клиническую картину поражения коронавирусом, неспецифичны и могут лишь опосредованно продемонстрировать нарушения. Так, коронавирус для проникновения в клетки нервной системы экспрессирует рецептор для АПФ-2, который экспрессируется в мозге человека и напрямую влияет на функции головного мозга. Выявляется выраженное снижение числа лимфоцитов на фоне поражения ЦНС. Этот феномен может быть признаком иммуносупрессии, вызванной COVID-19 у пациентов с поражением ЦНС, особенно на фоне тяжелого течения заболевания. Продemonстрировано также повышение уровня D-димера, что может быть причиной распространенности цереброваскулярной патологии при тяжелом течении.

Оценивать прямое повреждающее действие вируса можно с учетом того, что АПФ-2 преимущественно экспрессируется глиальными клетками, нейронами, но также и в скелетной мускулатуре. Следовательно, отмечается высокая распространенность мышечных симптомов. В связи с повреждением скелетно-мышечной мускулатуры может быть зафиксировано повышение уровня креатинфосфокиназы. У пациентов этой группы выявлено более выраженное повышение содержания креатинфосфокиназы и лактатдегидрогеназы, в отличие от больных без указанных симптомов. Подобные изменения могут быть связаны с наличием АПФ-2 и в скелетной мускулатуре [52].

Значительное повышение уровня провоспалительных цитокинов, который может быть зафиксирован в сыворотке крови, является результатом патологического аутоиммунного ответа при поликлональной стимуляции иммунной системы, вызванного действием виру-

са. В острой стадии этот процесс (цитокиновый шторм) может приобрести гиперактивный характер.

Цитокиновый шторм относится к самым опасным осложнениям COVID-19. Отличительной чертой является неконтролируемый иммунный ответ, включающий постоянную активацию лимфоцитов и макрофагов, а также массивный синтез цитокинов, а именно ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-1 β , ИЛ-18, фактора некроза опухоли α [53].

В качестве признаков воспалительного повреждения можно выделить нарастание уровней лактатдегидрогеназы, ферритина, С-реактивного белка. Выраженность когнитивных нарушений напрямую коррелирует с тяжестью заболевания, уровнем гипоксемии и повышенной концентрацией D-димера в остром периоде, а также с резидуальной легочной недостаточностью, уровнем С-реактивного белка. Для выявления признаков повреждения нервной системы также используют показатели BDNF и белка S-100 [54].

Одним из методов обнаружения и определения значимости иммунных биомаркеров в контексте развития АС является оригинальная медицинская технология «Нейро-иммуно-тест», разработанная в ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Во время исследований было показано, что различные маркеры воспаления, определяемые в крови пациентов, могут использоваться для оценки уровня воспаления в мозге, а также оценки остроты и тяжести состояния и для определения вероятностного прогноза дальнейшей траектории заболевания.

Основными показателями, входящими в технологию «Нейро-иммуно-тест», являются:

- энзиматическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ);
- функциональная активность α 1-протеиназного ингибитора (α 1-ПИ);
- уровень аутоантител к астроцитарному белку S100B и основному белку миелину [55].

Отягощение патологического процесса в головном мозге вследствие различных патологических состояний – от аффективных психозов к шизоаффективным психозам и далее к шизофрении – сопровождается нарастанием уровня активации иммунной системы. В крови пациентов наблюдается увеличение активности ЛЭ и α 1-ПИ от умеренного до значительного по сравнению с контрольными значениями, а также повышение уровня аутоантител к нейроантигенам. Появление в крови аутоантител к белкам нервной ткани сопровождается преимущественно необратимые патологические процессы в нервной ткани головного мозга, наиболее характерные для тяжелых форм психических заболеваний.

Особый интерес представляет иммунофенотип с низкой активностью ЛЭ. Показатель ЛЭ в пределах контрольного диапазона или выходящий за его нижнюю границу сочетается со значительным повышением активности α 1-ПИ и уровня других маркеров воспаления (ИЛ-6, С-реактивного белка и др.), а в ряде случаев сопровождается также повышением уровня аутоантител. Такой профиль иммунных маркеров отражает развитие астении при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра.

Методика «Нейро-иммуно-тест» позволяет оценить в сыворотке крови пациентов активность воспалительных маркеров – ЛЭ и острофазного белка α 1-ПИ [55]. «Нейро-иммуно-тест» позволяет решить исследовательские и диагностические задачи, включая раннюю диагностику, мониторинг, прогноз и эффективность терапии.

Нейровизуализация

Наиболее типичными радиологическими признаками являются множественные симметричные очаги поражения таламической области. Также нередко поражаются ствол мозга, белое вещество и мозжечок. При КТ очаги выглядят гиподенсивными и характеризуются повышением сигнала магнитно-резонансной томографии (МРТ) в последовательностях T2 и FLAIR и наличием внутренних геморрагий, возможно кольцевидное контрастирование очагов [39]. Вероятной патоморфологической причиной поражения является сочетание некротического процесса и демиелинизации. Повышенная плотность белого вещества мозга при проведении МРТ положительно коррелирует с постановкой диагноза депрессии или посттравматического стрессового расстройства в постковидный период [57]. Белое вещество мозга особенно чувствительно к ишемическим последствиям COVID-19 и его повреждение быстро отражается на когнитивных функциях [58].

Терапия постковидной астении

Поскольку механизмы постковидной астении и когнитивных нарушений до конца не ясны и специфические подходы к лечению таких больных и их реабилитации находятся на стадии формирования, интерес представляют результаты исследований о применении комплексов физиотерапевтических мероприятий, лечебной физкультуры, рефлексотерапии, массажа, виртуальной реальности [59, 60]. Немаловажный фактор в лечении постковидного астенического синдрома – терапия хронических сопутствующих заболеваний и других сопутствующих болезней.

Дифференциальная диагностика

При многообразии повреждающих факторов и большом количестве маркеров астенического синдрома не существует специфического алгоритма для дифференциальной диагностики постковидного АС и других форм астении, встречающихся в структуре различных нозологий.

Как отмечено в Консенсусе по диагностике, обеспечению медицинской помощи и уходу за пациентами с МЭ/СХУ Европейской группы экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE, 2021), перечень заболеваний и состояний, при которых астения является одним из основных клинических синдромов, чрезвычайно обширен, что может затруднять дифференциальную диагностику [56].

В таблице 1 приведены нозологии, представленные в Консенсусных рекомендациях по основам диагностики и терапии МЭ/СХУ коалиции клиницистов-экспертов по МЭ/СХУ США (US ME/ CFS Clinician Coalition, 2021) [27] и Консенсусом по диагностике, обеспечению медицинской помощи и уходу за пациентами с МЭ/СХУ Европейской группы экспертов по МЭ/СХУ (EUROMENE, 2021), наиболее часто сопровождающиеся астеническим синдромом [56].

Астенический синдром при ХОБЛ

При данном заболевании астенический синдром встречается особенно часто. АС при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) характеризуется быстрой утомляемостью, снижением физической выносливости и психоэмоциональной лабильностью, что существенно

Заболевания, наиболее часто сопровождающиеся астеническим синдромом

Эндокринные заболевания	Ревматологические заболевания	Неврологические заболевания
Первичная надпочечниковая недостаточность, гиперкортицизм, гипертиреоз или гипотиреоз, сахарный диабет, гиперпаратиреоз	Системная красная волчанка, ревматологический артрит, псориатический артрит, полимиозит, ревматическая полимиалгия, синдром Шегрена	Рассеянный склероз, миастения, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера, другие нейродегенеративные заболевания, дефицит витамина В ₁₂ , последствия черепно-мозговой травмы, последствия перенесенного инсульта, стеноз позвоночного канала и др.
Инфекционные болезни	Первичные расстройства психики	Заболевания, связанные с воздействием токсичных веществ
Вирус иммунодефицита человека, клещевой боррелиоз и другие переносимые клещами болезни, гепатиты В и С, туберкулез, лямблиоз, Ку-лихорадка, сифилис, инфекция, вызванная парвовирусом В19, другие хронические инфекционные заболевания	Шизофрения, большое депрессивное расстройство, биполярное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство, анорексия, булимия, аутизм	Злоупотребление психоактивными веществами, в т.ч. алкоголем, воздействие тяжелых металлов (например, свинец, ртуть), плесени, микотоксины
Сердечно-сосудистые заболевания	Заболевания дыхательной системы	Прочие
Ишемическая болезнь сердца, кардиомиопатии, легочная гипертензия, клапанная болезнь сердца, нарушения ритма сердца, хроническая сердечная недостаточность	Хроническая обструктивная болезнь легких степени III–IV, бронхиальная астма и другие заболевания легких – в случае тяжелых форм, саркоидоз	Онкологические заболевания, синдром последствий интенсивной терапии (ПИТ-синдром), ожирение с индексом массы тела > 40 кг/м ² , хроническая почечная недостаточность

отражается на качестве жизни пациентов. Механизмы развития АС при ХОБЛ включают ряд причин: хроническая гипоксия, системное воспаление, дисбаланс между про- и антиоксидантными системами [61]. АС связана с повышенным риском обострений ХОБЛ – до 69% пациентов с ХОБЛ имеют в своем анамнезе АС, что подчеркивает важность ранней диагностики и комплексного подхода к лечению этого состояния.

АС при туберкулезе

АС у пациентов с туберкулезом может быть вызван комбинацией факторов, включая прямое воздействие микобактерий, системное воспаление, а также нутритивные и психоэмоциональные нарушения. У пациентов с туберкулезом астения часто ассоциируется с длительным курсом антибиотикотерапии, необходимостью соблюдения постельного режима и социальной изоляцией во время лечения [62]. Ведущими психиатрическими проявлениями у пациентов с туберкулезом являются не тревожное расстройство и депрессия, а АС (до 72%).

АС при саркоидозе

Астения у пациентов с саркоидозом может быть вызвана как непосредственным воздействием самого заболевания, а именно нарастающей гипоксией, так и побочными эффектами применяемых лекарственных средств, в особенности кортикостероидов. Механизмы развития астении у пациентов с саркоидозом могут включать: хроническое воспаление вследствие самой патологии, ухудшение обмена веществ и эндокринные нарушения, вызванные как самим заболеванием, так и его лечением. До 69% пациентов с саркоидозом имеют признаки АС во время заболевания, что имеет существенное влияние на качество жизни, а также резкое снижение активности [63].

АС при онкологических заболеваниях

Астения – наиболее часто наблюдаемый у онкологических пациентов феномен и, по данным Fabi и соавт. (2020), выявляется у 93% пациентов [64]. АС часто яв-

ляется следствием как самого онкологического заболевания, так и его лечения, включая химиотерапию, лучевую терапию и хирургическое вмешательство. АС у онкологических больных связан с метаболическими изменениями, анемией и психопатологическими факторами, такими как депрессия или тревожное расстройство. Особенно значимым является воздействие противоопухолевой терапии, которая может усиливать симптомы астенического синдрома вследствие цитотоксичности и подавления кроветворения.

Старческая астения

В качестве важного направления в изучении структуры и патофизиологических механизмов АС необходимо отдельно выделить старческую астению. Распространенность основного гериатрического синдрома – старческой астении – среди людей 65 лет и старше составляет 17%, или примерно 120 млн человек во всем мире [65]. Нехватка социальной помощи, появление излишних стрессовых факторов на фоне обязательного коморбидного фона у людей старшего возраста приводит к развитию старческого астенического синдрома [66].

Заключение

Ограниченные знания клиницистов об астеническом синдроме, в том числе среди врачей первичного звена, которые обеспечивают первый контакт населения с системой здравоохранения, приводят к тому, что заболевание часто остается недиагностированным и пациент не получает медицинской помощи в течение длительного периода [3]. В ожидании постановки диагноза больные часто сталкиваются с трудностями при получении социальной помощи, их потребности не полностью осознаются врачами, членами семьи, работодателями. Тем не менее в некоторых случаях пациенты подвергаются избыточному обследованию с применением лабораторных и инструментальных методов, что сопряжено с неизбежными рисками и ненужными затратами для отдельных лиц и государства в целом [49].

Соответственно, необходимы инструменты, учитывающие сложный многофакторный механизм патогенеза АС, обеспечивающие дифференциальный подход к своевременной диагностике, лечению и реабилитации пациентов.

Литература

1. Venkatesan P. NICE guideline on long COVID // The Lancet Respiratory medicine. – 2021. – V. 9. – No 2. – P. 129. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00031-X.
2. Trautmann S. et al. The economic costs of mental disorders: do our societies react appropriately to the burden of mental disorders? // EMBO reports. – 2016. – V. 17. – No 9. – P. 1245–1249. DOI: 10.15252/embr.201642951.
3. Mosolov S.N. Problems of mental health in the situation of COVID-19 pandemic // S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2020. – V. 120. – No 5. – P. 7–15. DOI: 10.17116/jnevro20201200517.
4. Kamchatnov P.R. et al. Asthenic and cognitive disorders after the COVID-19 infection // Russian Medical Inquiry. – 2021. – V. 5. – No 10. – P. 636–641. DOI: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641.
5. Medvedev V.E. et al. Asthenic disorders within the framework of post-covid syndrome. S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry. – 2021. – V. 121. – No 4. – P. 152–158. DOI: 10.17116/jnevro2021121041152.
6. Cheng S.K.W. et al. Psychological distress and negative appraisals in survivors of severe acute respiratory syndrome (SARS) // Psychological medicine. – 2004. – V. 34. – No 7. – P. 1187–1195. DOI: 10.1017/S0033291704002272.
7. Komaroff A.L. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a real illness // Annals of Internal Medicine. – 2015. – V. 162. – No 12. – P. 871–872. DOI: 10.7326/M15-0647.
8. Павлов А.Д. Стресс и болезни адаптации. М.: Практическая медицина. – 2012. – 297 с. [Pavlov A.D. Stress and diseases of adaptation. – Moscow: Practical medicine. – 2012. – 297 p. In Russian].
9. Ahn Y.C. et al. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) // Journal of Translational Medicine. – 2020. – V. 18. – P. 1. DOI: 10.1186/s12967-020-02269-0.
10. O'Connor C., Joffe H. Intercoder reliability in qualitative research: debates and practical guidelines // International journal of qualitative methods. – 2020. – T. 19. – C. 1609406919899220. DOI: 10.1177/1609406919899220.
11. Ortelli P. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom // Journal of the Neurological Sciences. – 2021. – V. 420. – P. 117271. DOI: 10.1016/j.jns.2020.117271R.
12. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // Современная терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – P. 2–23. [Mosolov S.N. Long-term medical disorders after acute coronavirus infection SARS-CoV-2 // Modern therapy of medical disorders. – 2021. – No 3. – P. 2–23. In Russian]. DOI: 10.1007/s11055-023-01369-w.
13. Кудрявцева Н.А. и др. Особенности течения COVID-19 у госпитализированных больных // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2023. – № 1. – С. 25–32. [Kudryavtseva N.A. et al. Features of the course of COVID-19 in hospitalized patients // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2023. – No 1. – P. 25–32. In Russian]. DOI: 10.48612/cgma/bfu5-humt-m6dv.
14. Крыжановский С.М. и др. Гетерогенность астенического синдрома у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2022. – № 2. – С. 12–20. [Kryzhanovsky S.M. et al. Heterogeneity of asthenic syndrome in patients who have survived coronavirus infection // Kremlin Medicine. Clinical Bulletin. – 2022. – No 2. – P. 12–20. In Russian]. DOI: 10.26269/w0f1-gm94.
15. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // Scientific Reports. – 2021. – V. 11. – No 1. – P. 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8.
16. Simani L. et al. Prevalence and correlates of chronic fatigue syndrome and post-traumatic stress disorder after the outbreak of the COVID-19 // Journal of Neurovirology. – 2021. – V. 27. – No 1. – P. 154–159. DOI: 10.1007/s13365-021-00949-1.
17. Davis H.E. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // EClinicalMedicine. – 2021. – V. 38. – 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019.
18. Halpin S.J. et al. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: a cross-sectional evaluation // Journal of Medical Virology. – 2021. – V. 93. – No 2. – P. 1013–1022. DOI: 10.1002/jmv.26368.
19. Townsend L. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // PloS one. – 2020. – V. 15. – No 11. – P. e0240784. DOI: 10.1371/journal.pone.0240784. eCollection 2020.
20. Raman B. et al. Medium-term effects of SARS-CoV-2 infection on multiple vital organs, exercise capacity, cognition, quality of life and mental health, post-hospital discharge // EClinicalMedicine. – 2021. – V. 31. DOI: 10.1016/j.eclinm.2020.100683.
21. Pavli A. Post-COVID syndrome: incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals // Archives of Medical Research. – 2021. – V. 52. – No 6. – P. 575–581. DOI: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010.
22. Fukuda K. et al. The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study // Annals of Internal Medicine. – 1994. – V. 121. – No 12. – P. 953–959. DOI: 10.7326/0003-4819-121-12-199412150-00009.
23. Tansey C.M. et al. One-year outcomes and health care utilization in survivors of severe acute respiratory syndrome // Archives of internal medicine. – 2007. – V. 167. – No 12. – P. 1312–1320. DOI: 10.1001/archinte.167.12.1312.

24. Крыжановский С.М. и др. Неврологические осложнения КОВИД-19: клиника и тактика ведения пациентов. – М.: «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации. – 2022. – 80 с. [Kryzhanovsky S.M. et al. Neurological complications of COVID-19: clinical features and tactics of patient management. – Moscow: Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation. – 2022. – 80 p. In Russian]. DOI: 10.26269/x8tt-th11.
25. Rogers J.P. et al. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *The Lancet Psychiatry*. – 2020. – V. 7. – No 7. – P. 611–627. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.
26. Taquet M. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // *The Lancet Psychiatry*. – 2021. – V. 8. – No 2. – P. 130–140. DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
27. Bateman L. et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: essentials of diagnosis and management // *Mayo Clinic Proceedings*. – Elsevier. – 2021. – V. 96. – No 11. – P. 2861–2878. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.07.004.
28. Хасанова Д.Р. и др. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2021. – Т. 13. – № 3. – С. 93–98. [Khasanova D.R. et al. Post-COVID syndrome: a review of knowledge about pathogenesis, neuropsychiatric manifestations and treatment prospects // *Neurology, neuropsychiatry, psychosomatics*. – 2021. – V. 13. – No 3. – P. 93–98. In Russian]. DOI: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
29. Troyer E.A. et al. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – V. 87. – P. 34–39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027.
30. Алексеева Н.Т. и др. Молекулярные и клеточные механизмы повреждения центральной нервной системы при COVID-19 // *Журнал анатомии и гистопатологии*. – 2020. – Т. 9. – № 3. – С. 72–85. [Alekseeva N.T. et al. Molecular and cellular mechanisms of damage to the central nervous system in COVID-19 // *Journal of Anatomy and Histopathology*. – 2020. – V. 9. – No 3. – P. 72–85. In Russian]. DOI: 10.18499/2225-7357-2020-9-3-72-85.
31. Augustin M. et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study // *The Lancet Regional Health–Europe*. – 2021. – V. 6. – 100122. DOI: 10.1016/j.lanepe.2021.100122.
32. Filatov A. et al. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy // *Cureus*. – 2020. – V. 12. – No 3. – e7352.
33. Wostyn P. COVID-19 and chronic fatigue syndrome: Is the worst yet to come? // *Medical Hypotheses*. – 2021. – V. 146. – P. 110469. DOI: 10.33588/rn.7009.2020179.
34. Kreye J. et al. Do cross-reactive antibodies cause neuropathology in COVID-19? // *Nature Reviews Immunology*. – 2020. – V. 20. – No 11. – P. 645–646. DOI: 10.1038/s41577-020-00458-y.
35. Mazza M.G. et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – V. 89. – P. 594–600. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
36. Desforges M. et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // *Viruses*. – 2019. – V. 12. – No 1. – P. 14. DOI: 10.3390/v12010014.
37. Panariello A. et al. Anti-NMDA receptor encephalitis in a psychiatric Covid-19 patient: a case report // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – V. 87. – P. 179. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.05.054.
38. Bansal A.S. et al. Chronic fatigue syndrome, the immune system and viral infection // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2012. – V. 26. – No 1. – P. 24–31. DOI: 10.1016/j.bbi.2011.06.016.
39. Poyiadji N. et al. COVID-19-associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: imaging features // *Radiology*. – 2020. – V. 296. – No 2. – P. E119–E120. DOI: 10.1148/radiol.2020201187.
40. Рябкова В.А. и др. Современные представления о синдроме хронической усталости: диагностика и дифференциальный диагноз с другими вариантами астенического синдрома // *Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости*. – 2024. – № 2. – С. 42–50. [Ryabkova V.A. Modern concepts of chronic fatigue syndrome: diagnosis and differential diagnosis with other variants of asthenic syndrome. *New St Petersburg Med. Rec.* – 2024. – No 2. – P. 42–50. In Russian]. DOI: 10.24884/1609-2201-2024-103-2-42-50.
41. Michielsen H.J. et al. Examination of the dimensionality of fatigue // *European Journal of Psychological Assessment*. – 2004. – V. 20. – No 1. – P. 39–48. DOI: 10.1027//1015-5759.20.1.39.
42. Smets E.M.A. et al. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1995. – V. 39. – No 3. – P. 315–325. DOI: 10.1016/0022-3999(94)00125-O.
43. Lee K.A. et al. Validity and reliability of a scale to assess fatigue // *Psychiatry Research*. – 1991. – V. 36. – No 3. – P. 291–298. DOI: 10.1016/0165-1781(91)90027-M.
44. Krupp L.B. et al. The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus // *Archives of Neurology*. – 1989. – V. 46. – No 10. – P. 1121–1123. DOI: 10.1001/archneur.1989.00520460115022.
45. Chalder T. et al. Development of a fatigue scale // *Journal of Psychosomatic Research*. – 1993. – V. 37. – No 2. – P. 147–153. DOI: 10.1016/0022-3999(93)90081-P.
46. Beck A.T. et al. Psychometric properties of the beck depression inventory: twenty-five years of evaluation // *Clinical Psychology Review*. –

1988. – V. 8. – No 1. – P. 77–100. DOI: 10.1016/0272-7358(88)90050-5.
47. Hamilton M. A rating scale for depression // *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. – 1960. – V. 23. – No 1. – P. 56. DOI: 10.1136/jnnp.23.1.56.
 48. Freynhagen R. et al. Pain DETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain // *Current Medical Research and Opinion*. – 2006. – V. 22. – No 10. – P. 1911–1920. DOI: 10.1185/030079906X132488.
 49. Петров К.В. и др. Вегетативная дисфункция у пациентов, перенесших COVID-19: обзор // *Вестник восстановительной медицины*. – 2025. – Т. 24. – № 1. – С. 103–111. [Petrov K.V. et al. Autonomic dysfunction in long COVID patients: a review // *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. – 2025. – V. 24. – No 1. – P. 103–111. In Russian]. DOI: 10.38025/2078-1962-2025-24-1-103-111.
 50. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // *Sleep*. – 1991. – V. 14. – No 6. – P. 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
 51. Вейн А.М. и др. Вегетативные расстройства: клиника, лечение, диагностика. – М.: МИА. – 2000. – Т. 752. [Wayne A.M. et al. Vegetative disorders: clinical features, treatment, diagnostics. – М.: MIA. – 2000. – V. 752. In Russian].
 52. Jacob S. et al. Guidance for the management of myasthenia gravis (MG) and Lambert-Eaton myasthenic syndrome (LEMS) during the COVID-19 pandemic // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – V. 412. – 116803. DOI: 10.1016/j.jns.2020.116803
 53. Tkachenko O.Y. et al. Prognostic value of cytokines in COVID-19 associated pneumonia // *HERALD of North-Western State Medical University named after II Mechnikov*. – 2021. – V. 13. – No 1. – P. 59–69. DOI: 10.17816/mechnikov61610.
 54. Белопасов В.В. и др. Поражение нервной системы при COVID-19 // *Клиническая практика*. 2020. – Т. 11. – № 2. – С. 60–80. [Belopasov V.V. et al. The nervous system damage in COVID-19 patients // *International Journal of Clinical Practice*. – 2020. – V. 11. – No 2. – P. 60–80. In Russian]. DOI: 10.17816/clinpract34851
 55. Ключник Т.П. и др. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммуно-тест»). – 2016. [Klyushnik T.P. et al. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychoses (“Neuro-immuno-test”). – 2016. In Russian].
 56. Nacul L. et al. European Network on Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome (EUOMENE): expert consensus on the diagnosis, service provision, and care of people with ME/CFS in Europe // *Medicina*. – 2021. – V. 57. – No 5. – P. 510. DOI: 10.3390/medicina57050510.
 57. Egbert A.R. et al. Brain abnormalities in COVID-19 acute/subacute phase: a rapid systematic review // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2020. – V. 89. – P. 543–554. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.014.
 58. Miners S. et al. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2020. – V. 12. – No 1. – P. 170. DOI: 10.1186/s13195-020-00744-w.
 59. Humphreys H. et al. Long COVID and the role of physical activity: a qualitative study // *BMJ Open*. – 2021. – V. 11. – No 3. – P. e047632. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-047632.
 60. Вознюк И.А. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121. – № 8. – С. 147–152. [Voznyuk I.A. et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2021. – V. 121. – No 8. – P. 147–152. In Russian]. DOI: 10.17116/jnevro2021121081147.
 61. Вознюк И.А. и др. Итоги круглого стола: современные подходы к медикаментозной терапии когнитивных нарушений при цереброваскулярной патологии. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – № 1. – С. 254–263. [Voznyuk I.A. et al. Results of the round table: modern approaches to drug therapy of cognitive impairment in cerebrovascular pathology // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2021. – No 1. – P. 254–263. In Russian]. DOI: 0.17116/jnevro2021121081147.
 62. Yang T.Y. et al. How mycobacterium tuberculosis infection could lead to the increasing risks of chronic fatigue syndrome and the potential immunological effects: a population-based retrospective cohort study // *Journal of Translational Medicine*. – 2022. – V. 20. – No 1. – P. 99. DOI: 10.1186/s12967-022-03301-1.
 63. Bloem A.E.M. et al. Severe fatigue is highly prevalent in patients with IPF or sarcoidosis // *Journal of Clinical Medicine*. – 2020. – V. 9. – No 4. – P. 1178. DOI: 10.3390/jcm9041178.
 64. Fabi A. et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment. *Ann. Oncol.* – 2020. – V. 31. – No 6. – P. 713–723. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.02.016
 65. Fried L.P. et al. Frailty in older adults: evidence for a phenotype // *The Journals of Gerontology Series A: Biological Sciences and Medical Sciences*. – 2001. – V. 56. – No 3. – P. M146–M157. DOI: 10.1093/gerona/56.3.M146.
 66. Chen X. et al. Frailty syndrome: an overview // *Clinical Interventions in Aging*. – 2014. – P. 433–441. DOI: 10.2147/CIA.S45300.
 67. Samushiya M.A. et al. Mental disorders associated with acute COVID-19: clinical picture, therapy approaches // *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. – 2023. – Т. 123. – No 4 (2). – С. 52–59. DOI: 10.17116/jnevro202312304252.
 68. Самушия М.А. и др. Нейропсихические расстройства в период COVID-19 пандемии. Клиническая лекция // *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. – 2021. – № 1. – С. 72–81. [Samushia M.A. et al. Neuropsychiatric disorders during the COVID-19 pandemic. Clinical lecture // *Kremlin Medicine. Clinical Bulletin*. – 2021. – No 1. – P. 72–81. In Russian]. DOI: 10.26269/kefz-jw47.