

Тревога, депрессия и нарушения сна у пациентов, перенесших COVID-19

Н.Ю. Ивашкина, О.А. Дорофеева

Лаборатория фармакогенетики ФГБНУ "НИИ фармакологии имени В.В. Закусова", Москва

Для корреспонденции:
Н.Ю. Ивашкина, Москва, ул. Балтийская, дом 8, Россия, 2nativa@mail.ru.

В начале 2020 г. вспышка атипичной пневмонии, вызванная коронавирусом SARS-CoV-2, получила название COVID-19. В клинической картине нового инфекционного заболевания были отмечены психоневрологические нарушения — симптомы депрессии, тревоги и нарушения сна, как последствия перенесенной болезни. Вирус проникает в организм человека гематогенным и нейrogenным путями, что вызывает поражение ЦНС. Также факторами повреждения головного мозга при COVID-19 являются гипоксия, гиперкоагуляция, специфическое повреждение эндотелия сосудов. Следует отметить и влияние психологических стрессоров во время пандемии и возможный депрессогенный эффект применяемой терапии на развитие психоневрологических нарушений после перенесенного COVID-19. Более подвержены развитию психических нарушений, а также более выраженных их проявлений, женщины и пациенты, имевшие те или иные психические нарушения в анамнезе. Аффективные, тревожные или психические расстройства наблюдаются у пациентов и через 6 мес после перенесенного заболевания. Эти данные требуют разработки методов фармакотерапии пациентов, направленной на лечение депрессии, уменьшение тревоги, нормализацию сна, а также предотвращения развития глубоких тревожных и депрессивных нарушений.

Ключевые слова. COVID-19, депрессия, тревога, нарушения сна.

Для цитирования:
Ивашкина Н.Ю., Дорофеева О.А. Тревога, депрессия и нарушения сна у пациентов, перенесших COVID-19. Клин фармакол тер 2023;32(1): 86-92 [Ivashkina NYu, Dorofeeva OA. Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19. Klini cheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Phar macol Ther 2023;32(1):86-92 (In Russ.)]. DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-86-92.

В конце 2019 года было сообщено о вспышке новой инфекции в городе Ухань, КНР. За месяц вирус, относящийся к семейству *Coronaviridae*, роду *Betacoronavirus* (SARS-CoV-2) и вызывающий тяжелый острый респираторный синдром (*severe acute respiratory syndrome — SARS*), распространился по всем 34 провинциям Китая и за его пределы [1].

Впервые коронавирус стал причиной развития тяжелой атипичной пневмонии в 2002 году. До этого времени считалось, что он способен вызывать поражение верхних дыхательных путей легкой и средней степени

тяжести [2]. В 2002-2004 гг. человечество столкнулось с эпидемией, вызванной SARS-CoV, а в 2012 году — с ближневосточным коронавирусом синдромом, вызванным MERS-CoV. Штамм SARS-CoV-2, выделенный из образцов пациентов, госпитализированных в Ухане, генетически сходен с SARS-CoV, но по мере распространения вируса продолжает накапливать точечные мутации. Количество вариантов SARS-CoV-2 в настоящее время превышает 1000 различных генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеют функционального значения. Для анализа эпидемиологического и клинического значения вариантов вируса и облегчения обмена данными по появлению и распространению вариантов вируса Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) создала Рабочую группу, которая предложила унифицировать обозначение групп вариантов вируса и обозначить их буквами греческого алфавита. Принимая во внимание биологические свойства (контагиозность, патогенность, отношение к нейтрализующей активности антител) различных вариантов вируса и учитывая их распространенность среди населения, ВОЗ предложила выделять варианты, вызывающие беспокойство (*VOC — variant of concern*), и варианты, вызывающие интерес (*VOI — variant of interest*). Варианты α , β , γ , δ , θ отнесены к вариантам VOC, последовательности ϵ , ζ , θ , ι , η , λ , μ — к вариантам VOI (who.int/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants).

11 февраля 2020 г. ВОЗ определила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом и ставшей причиной крупнейшей вспышки атипичной пневмонии, — COVID-19 [2]. Пандемия COVID-19 представляла глобальную угрозу для человечества из-за высокой заболеваемости, летальности и смертности, социально-экономических последствий, а также психологических проблем у населения в целом, пациентов и медицинских работников [3-6].

Особенно настораживали последствия перенесенной инфекции, которые способны значительно ухудшить психическое здоровье пациентов в течение продолжительного времени.

За прошедшее время от начала пандемии были разработаны принципы лечения поражения легких и гиперкоагуляционного синдрома, созданы специфические противовирусные препараты, внедрены в практику меры специфической иммунопрофилактики COVID-19 [2]. Тем не менее, масштабы пандемии COVID-19 обуславливают необходимость ознакомления врачей всех специальностей с возможностью выявления и лечения различных нарушений психического здоровья, наблюдающихся при этом заболевании.

Нейровирулентность SARS-CoV-2

Входными воротами инфекции являются эпителий верхних дыхательных путей и эпителиоциты желудка и кишечника, где SARS-CoV-2 проникает в клетки-мишени, имеющие рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2) [2]. Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для попадания вируса в клетку. Рецепторы АПФ2 экспрессируются не только в легких и желудочно-кишечном тракте, но и в сердце (кардиомиоцитах, фибробластах сердца, эндотелии коронарных сосудов), надпочечниках, мочевом пузыре, эндотелии, макрофагах, центральной нервной системе [7]. В связи со способностью SARS-CoV-2 вызывать патологические процессы в различных органах и тканях требует дальнейшего изучения гипотеза о наличии других возможных рецепторов вируса в клетках наряду с АПФ2. Например, изучается роль CD147 и нейропилина в процессе инвазии в клетку [8,9].

Распространение вируса из системного кровотока, а также нейрогенным путем приводит к поражению головного мозга [2]. Снижение обоняния вплоть до его исчезновения (аносмии) свидетельствует о транспорте вируса через обонятельный эпителий, клетки которого также экспрессируют АПФ2, далее через обонятельный нерв и обонятельную луковицу в головной мозг. Считается, что возникновение у больных на ранней стадии заболевания anosмии может быть следствием поражения вирусом ЦНС, а также клеток слизистой оболочки носа [10-11].

Netland и соавт. показали, что после трансназального инфицирования SARS-CoV-2 трансгенных мышей вирус на 4-й день проникает в головной мозг преимущественно через обонятельную луковицу и трансназально быстро распространяется на связанные с ней области головного мозга [13]. Xiang и соавт. методом секвенирования выявили SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, что также не исключает такой путь повреждения нервной системы вирусом и развитие энцефалита [14]. Кроме того, имеет место специфическое повреждение эндотелия сосудов (SARS-CoV-2-ассоциированный эндотелиит), приводящее к микроангиопатии не только лег-

ких, но иногда и головного мозга.

Определенную роль в повреждении головного мозга может играть также гиперкоагуляция, достаточно часто встречающаяся при инфицировании SARS-CoV-2 и подтверждающаяся повышением уровней D-димера и фибриногена и увеличением протромбинового времени [2,15].

Коронавирусная инфекция также может влиять на ЦНС посредством активации системного и местного воспалительного ответа, в результате которого происходит выработка большого количества цитокинов [16,17]. Последние (например, интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли- α) способствуют повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и могут привести к развитию асептических нейровоспалительных процессов (энцефалит, менингит, миелит, синдром Гийена-Барре, синдром Миллера-Фишера) [2,18-20].

Нарушение психического здоровья как одно из последствий COVID-19

Ранее проведенные исследования показали, что у значительной части пациентов, перешедших атипичную пневмонию в 2002-2003 гг., наблюдались психические расстройства, которые нередко сохранялись после выздоровления [21,22]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что они наблюдаются и при COVID-19 [23].

Пандемия новой коронавирусной инфекции оказала негативное влияние на психическое здоровье населения. Развитие психических расстройств возможно как у пациентов (особенно пожилых) с ранее диагностированными психическими заболеваниями, так и психически здоровых людей, заболевших COVID-19, а также у лиц, контактировавших с пациентами, врачами и медицинского персонала [24].

При пандемии COVID-19 наблюдается специфический синдром, характеризующийся высоким эмоциональным ответом в виде стресса и тревожности и названный "*headline stress disorder*" [25]. При этом синдроме у пациентов отмечаются сильное сердцебиение и бессонница, а в дальнейшем могут развиваться психические расстройства. Высокому риску развития негативных последствий со стороны психического здоровья подвержены медицинские работники, особенно непосредственно контактирующие с инфицированными SARS-CoV-2 [26-28]. Чаще всего у медработников развиваются депрессия (50,4%), стресс (27,4 - 71,5%), бессонница (34,4%) и тревожность (29,0-44,6%) [27,29-30].

При мета-анализе 30 клинических исследований показана высокая частота нарушений психического здоровья у 33062 медицинских работников, работавших с пациентами с COVID-19 [31]. Распространенность тревоги составляла 23,2%, депрессии – 22,8%, бессонницы – 38,9%. У женщин аффективные симптомы были более выраженными, чем у мужчин. Mattila и соавт. выявили повышенный уровень тревожности у половины обследованных медицинских работников, причем у 15% из них была отмечена угроза развития

долгосрочных психологических проблем [32].

В настоящее время считается, что причинами психоневрологических нарушений у пациентов с COVID-19 могут быть прямая инвазия вируса в нервную ткань, иммунный ответ на вирус, гипоксия в результате острого респираторного дистресс-синдрома и воздействие психологических стрессоров во время пандемии (социальная изоляция, психологическое воздействие нового тяжелого и потенциально смертельного заболевания, опасения заразить других людей) [33]. По мнению некоторых авторов, когнитивные дисфункции, возможно, развиваются в результате прямого влияния инфекции SARS-CoV-2 на ЦНС, в частности на гиппокамп, который, по-видимому, уязвим для коронавируса [23]. В других исследованиях у пациентов, перенесших COVID-19, когнитивные нарушения (ухудшение внимания, исполнительных функций и вербальной памяти) расценивались как следствие острого респираторного дистресс-синдрома и относительной гипоксии и были связаны с церебральной атрофией и увеличением желудочков [34,35].

Хотя коронавирус в наибольшей степени поражает легкие, нарушение альвеолярного газообмена способно приводить к анаэробному метаболизму в клетках головного мозга и, как следствие, к гипоксии ЦНС. Гипоксемия и повышенная кислотность (низкий внутриклеточный pH) в головном мозге вызывают набухание клеток, интерстициальный отек, обструктивную гидроцефалию и внутричерепную гипертензию, в результате чего возможно изменение как психологического, так и психического статуса пациентов [36,37]. Не следует забывать и о возможном депрессогенном эффекте гормональной противовоспалительной терапии как об одном из возможных звеньев патогенеза психоневрологических нарушений у пациентов с COVID-19.

В исследовании Arentz и соавт. было показано, что 70% пациентов с COVID-19, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) [38]. Последствиями острого респираторного дистресс-синдрома посвящено большое количество нейропсихологических исследований. Отмечено, что у 78% больных, которые нуждались в ИВЛ, наблюдались нарушения внимания, памяти, беглости речи, скорости обработки информации и исполнительных функций через 1 год после выписки и примерно у половины пациентов — через 2 года [35,39,40]. Adhikari и соавт. сообщают о проблемах с памятью, сохраняющихся в течение 5 лет после перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома и значительно влияющих на качество жизни, выполнение повседневных дел, прием лекарственных препаратов и соблюдение назначений врача [41]. Помимо проблем с памятью у пациентов также наблюдаются тревожность, депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство, которые могут способствовать развитию когнитивных нарушений [41]. В ряде других работ сообщается, что когнитивные расстройства отме-

чаются у 55% пациентов, возникают независимо от психологических проблем и связаны прежде всего с тяжестью перенесенного острого респираторного дистресс-синдрома [40].

У пациентов с COVID-19, осложнившимся тяжелым острым респираторным синдромом, наблюдается активация функции Т-хелперов 1 типа, на что указывают высокие уровни интерлейкина (ИЛ)-1 β , ИЛ-6, интерферона- γ , хемокинов CXCL10 и CCL2 [42], в то время как при отсутствии острого респираторного дистресс-синдрома повышаются уровни ИЛ-4 и ИЛ-10, которые секретируются Т-хелперами 2 типа. Установлено, что нарушение регуляции цитокинов, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, интерферон- γ , фактор некроза опухоли- α (ФНО- α) и трансформирующий фактор роста β , ассоциировано с более тяжелым течением тревожных и депрессивных расстройств [33,43-47]. Во многих исследованиях было отмечено, что у пациентов с депрессией уровни ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-10, CCL2, ФНО- α и трансформирующего фактора роста- β были выше, чем у здоровых [48-50]. Таким образом, активация воспаления, сопровождающаяся повышением продукции ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-18 и ФНО- α , может быть связана с когнитивной дисфункцией [51].

Взаимодействие между иммунной системой и психопатологическими механизмами, лежащими в основе психических и психологических расстройств, может проявляться повреждением нейронов без значительного воспаления, разрывами эндотелия в церебральных капиллярах, проникновением периферических иммунных клеток в ЦНС, нарушением нейротрансмиссии, дисфункцией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, активацией микроглии и индукцией индолмин-2,3-диоксигеназы [9,52-54].

Varatharaj и соавт. изучили частоту неврологических и психических осложнений у 125 пациентов, перенесших COVID-19 [55]. У 77 (62%) пациентов наблюдалось нарушение мозгового кровообращения, в том числе ишемический инсульт у 57 (74%) и внутримозговое кровоизлияние у 9 (12%), изменение психического статуса выявлено у 39 (31%) пациентов. При этом возраст не оказывал влияние на появление психиатрических нарушений: 49% пациентов с измененным психическим статусом были моложе 60 лет, 51% — старше 60 лет. Большинство неврологических осложнений (82%) развилось у пациентов старше 60 лет.

В других исследованиях подчеркивается, что последствиями COVID-19 могут быть потеря речи и понимания, энцефалопатия [56] и синдром Гийена-Барре [57].

Brown и соавт. показали, что частота психозов у пациентов с COVID-19 составляет от 0,9% до 4% [58]. В современных публикациях сообщается также о повышении частоты самоубийств, которое может быть связано с социальной изоляцией, экономическим спадом и социальной дискриминацией [59]. Существует высокая вероятность того, что сохраняющиеся после перенесенной коронавирусной инфекции психические (депрессия, беспокойство, посттравматические симптомы,

когнитивные нарушения) и неврологические нарушения (аносмия, агевзия, головокружение, головная боль, судороги), физические симптомы (кашель, одышка, повышенная утомляемость) могут усиливать суицидальные мысли и подвергать пациентов повышенному суицидальному риску [60].

Однако до конца не ясно являются ли вышеуказанные психиатрические симптомы следствием прямого влияния вируса на ЦНС, нарушений мозгового кровообращения, гипоксии, иммунологических и воспалительных реакций, которые, как показано в ряде работ, играют важную роль в развитии депрессивных расстройств и психоза, или связаны с усилением психосоциального стресса, вызванного тяжелой и потенциально смертельной болезнью, трудностями доступа к медицинской помощи, изоляцией [61–64]. Следует отметить, что подобное влияние пандемии COVID-19 и инфицирования SARS-CoV-2, особенно у тяжелобольных пациентов, требует междисциплинарного подхода при лечении, а также более ранних медицинских вмешательств [65].

Mazza и соавт. обследовали 402 пациентов, перенесших COVID-19, через месяц после госпитализации [33]. У 56% больных были выявлены те или иные психические нарушения, в том числе посттравматическое стрессовое расстройство (28%), депрессия (31%), тревога (42%), обсессивно-компульсивная симптоматика (20%) и бессонница (40%). Данные симптомы чаще встречались у женщин, а у больных, у которых и до COVID-19 наблюдались психические расстройства, отмечено ухудшение симптомов после перенесенной инфекции.

В ряде других исследований также показано, что факторами риска развития психических нарушений и более выраженных их проявлений являются женский пол и те или иные психические расстройства в анамнезе [66–68]. Есть наблюдения, свидетельствующие о повышенной тревожности и нарушениях сна у пациентов с COVID-19, находящихся на амбулаторном лечении [33]. У молодых пациентов был выше уровень депрессии и нарушений сна, что согласуется с предыдущими исследованиями, описывающими более выраженное психологическое воздействие пандемии COVID-19 на молодых людей [69].

Нарушения сна при COVID-19 могут приводить к развитию психологических проблем, снижению работоспособности, постоянной усталости, злоупотреблению психоактивными веществами. Частота бессонницы во время пандемии составляла 20–45% [70]. Некоторые исследователи отмечают, что у медицинских работников чаще встречались нарушения сна и было хуже качество сна, чем у работников других сфер [71].

Taquet и соавт. в крупномасштабном исследовании оценивали частоту неврологических и психических осложнений после COVID-19 [69]. В течение 14–90 дней после инфекции SARS-CoV-2 психические нарушения наблюдались чаще, чем после других инфекционных заболеваний.

В ретроспективном когортном исследовании Taquet

и соавт. изучали частоту и относительный риск неврологических и психических осложнений у 236379 пациентов в течение 6 месяцев после COVID-19 [72]. Кроме того, был проведен сравнительный анализ влияния тяжести коронавирусной инфекции, госпитализации, пребывания в ОРИТ и энцефалопатии на развитие подобных осложнений. Частота неврологических и психических расстройств в течение полугода после излечения от COVID-19 во всей когорте составила 33,6%, при этом у 12,8% пациентов диагноз был поставлен впервые. У пациентов, которые были госпитализированы в ОИТ, частота психоневрологических расстройств достигла 46,4%, в том числе впервые диагностированных – 25,8%. Частота тревожного расстройства во всей когорте составила 17,4%, других психотических расстройств – 1,4%, у пациентов, находившихся в ОРИТ, – 19,2% и 2,8%, соответственно (табл. 1). Неврологические и психические расстройства у пациентов, перенесших COVID-19, развивались чаще, чем после гриппа (относительный риск 1,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,40–1,47) и других заболеваний дыхательных путей (относительный риск 1,16, 95% ДИ 1,14–1,17).

В проспективном когортном исследовании у 226 пациентов, перенесших COVID-19 ассоциированную пневмонию, через один и три месяца после выписки из больницы оценивали память, психомоторную координацию, исполнительные функции, внимание, обработку информации и беглость речи [73]. В течение трех месяцев наблюдения у пациентов сохранялась изолированная депрессивная симптоматика. При этом отмечено параллельное уменьшение посттравматического стрессового расстройства, тревоги и бессонницы, что свидетельствует о специфических длительных депрессивных последствиях у пациентов, перенесших COVID-19. Также у пациентов наблюдались нарушение внимания и обработки информации, которые были связаны с наличием депрессивной симптоматики как через один, так и через три месяца.

Высказано предположение, что COVID-19 может привести к длительному системному воспалению, predisполагающему к стойкой депрессии и когнитивным дисфункциям. У пациентов, перенесших COVID-19, индекс системного иммунного воспаления, который рассчитывали на основании количества лимфоцитов, нейтрофилов и тромбоцитов в периферической крови, позволял предсказать тяжесть депрессии и когнитивных нарушений в течение трех месяцев наблюдения [33].

У пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, в отдаленном периоде нередко развивается посттравматическое стрессовое расстройство [74], особенно в случае госпитализации при тяжелом течении болезни [75]. Rougaz и соавт. отмечают повышенный уровень клинически значимых симптомов посттравматического стресса (25,4%) сразу после выписки из больницы [76].

Ismael и соавт. исследовали симптомы депрессии, тревоги и посттравматического стресса у пациентов, перенесших легкую форму COVID-19 [77]. Распро-

ТАБЛИЦА 1. Психические расстройства (частота в %) у пациентов через 6 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции [72]

	Все пациенты	Амбулаторные пациенты	Госпитализированные пациенты	Пациенты в ОРИТ
Аффективные, тревожные или психотические расстройства	24,0	23,6	24,5	27,8
Аффективные расстройства	13,7	13,1	14,7	15,4
Тревожные расстройства	17,4	17,5	16,4	19,2
Бессонница	5,4	5,2	6,0	7,5

страненность клинически значимых симптомов депрессии составила 26,2%, симптомов тревоги – 22,4%, симптомов посттравматического стресса – 17,3%.

Возможности фармакотерапии

Лечение психических расстройств у пациентов с COVID-19 имеет особенности и сопровождается рядом сложностей. Во-первых, некоторые препараты, применяемые для лечения коронавирусной инфекции, а также “цитокинового шторма” могут оказывать гепатотоксическое действие. В результате возможно торможение метаболизма антипсихотических препаратов, обусловленное угнетением системы цитохрома P450 [78]. Во-вторых, некоторые антипсихотические препараты сами обладают гепатотоксичностью. В-третьих, следует принимать во внимание возможные побочные эффекты этих средств, например, угнетение дыхательного центра (бензодиазепиновые транквилизаторы или большие дозы антипсихотиков), снижение иммунной резистентности и неблагоприятное влияние на секрецию бронхиальной слизи и ее вязкость (центральные антихолинергические препараты) [78].

Пандемия COVID-19 и ее последствия требуют поиска наиболее эффективных препаратов, которые могут применяться у пациентов, инфицированных или перенесших SARS-CoV-2 инфекцию. В этом свете большие надежды возлагаются на агонисты $\sigma 1$ -рецепторов (S1R) [79-81]. S1R является шапероном эндоплазматического ретикула, регулирующим продукцию цитокинов посредством взаимодействия с инозитол-зависимым белком 1 α (IRE1). S1R участвует в ключевых механизмах адаптивной реакции клеток-хозяев на стресс и в ранних стадиях репликации вируса. Опубликовано несколько исследований флувоксамина, относящегося к данной группе препаратов, в которых выявлены выраженный противовоспалительный эффект, который распространяется на нейроны мозга, снижение продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α и хемокина ИЛ-8) и одновременное увеличение секреции противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Двойное слепое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование флувоксамина продемонстрировало его способность предотвращать ухудшение состояния больных с легкой степенью COVID-19 и снижать тяжесть течения заболевания [82]. Применение антидепрессантов снижало риск интубации/смертельного исхода у пациентов на стационарном лечении с COVID-19 [83].

Заключение

Большое количество работ, посвященных влиянию SARS-CoV-2 на ЦНС, позволяет прогнозировать высокий риск развития отдаленных последствий нарушения психического здоровья пациентов. Вполне ожидаемо увеличение распространенности когнитивных дисфункций и психоневрологических расстройств, которые будут влиять на способность больных вернуться к повседневной жизни [23]. Исследования когнитивной дисфункции при предыдущих эпидемиях SARS немногочисленны и слишком малы, чтобы можно было понять точные механизмы ее развития и методы влияния на когнитивные расстройства. Определенные трудности могут возникнуть в идентификации субклинических расстройств (легкая когнитивная дисфункция, избирательные нарушения речи и памяти) или обострений ранее существовавших дегенеративных патологий, которые могут остаться незамеченными или быть связанными с психологическими реакциями на страх и социальную изоляцию в связи с пандемией.

Не вызывает сомнения, что после SARS-CoV-2 инфекции повышается риск развития психических расстройств. Однако необходимы дальнейшие исследования, чтобы понять весь спектр нарушений психологического здоровья, вызванных COVID-19, точные механизмы их развития, их степень и продолжительность, связь с тяжестью коронавирусной инфекции, а также методы воздействия на них.

Психоневрологические нарушения у пациентов, перенесших COVID-19, особенно тяжелый острый респираторный синдром, создают много препятствий для возвращения к полноценной жизни. В связи с этим возникает необходимость в изучении психологического здоровья больных с коронавирусной инфекцией и по показаниям своевременной организации комплексной реабилитации с привлечением в лечебный процесс физиотерапевтов, психиатров и психологов.

Фармакотерапия пациентов должна быть направлена на лечение депрессии, уменьшение тревоги, нормализацию сна, а также предотвращение усугубления симптоматики и развития глубоких тревожных и депрессивных расстройств.

Конфликт интересов: нет.

1. Lei L, Huang X, Zhang S, et al. Comparison of prevalence and associated factors of anxiety and depression among people affected by versus people unaffected by quarantine during the COVID-19 epidemic in Southwestern China. *Med Sci Monit* 2020;26:e924609.
2. Временные методические рекомендации “Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)”. Версия 15

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

- (22.02.2022).
3. Mao L, Jin H, Wang M, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus in Wuhan, China. *JAMA Neurol* 2020;77(6):683-90.
 4. Xiang YT, Yang Y, Li W, et al. Timely mental health care for the 2019 novel coronavirus outbreak urgently needed. *Lancet Psychiatry* 2020;7:228-9.
 5. Holmes EA, O'Connor RC, Perry VH, et al. Multidisciplinary research priorities for the COVID-19 pandemic: a call for action for mental health science. *Lancet Psychiatry* 2020;7:547-60.
 6. Pfefferbaum B, North CS. Mental health and the Covid-19 pandemic. *N Engl J Med* 2020 383(6):510-2.
 7. Hamming I, Timens W, Bulthuis ML, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* 2004;203:631-7.
 8. Evans JP, Liu SL. Role of host factors in SARS-CoV-2 entry. *J Biol Chem* 2021;297(1):100847.
 9. Daly JL, Simonetti B, Klein K, et al. Neuropilin-1 is a host factor for SARS-CoV-2 infection. *Science* 2020;370(6518):861-5.
 10. Baig AM, Khaleeq A, Ali U, Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms. *ACS Chem Neurosci* 2020;11:995-8.
 11. Xia H, Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2 in the brain: properties and future directions. *J Neurochem* 2008;107:1482-94.
 12. Keyhanian K, Umeton RP, Mohit B, et al. SARS-CoV-2 and nervous system: From pathogenesis to clinical manifestation. *J Neuroimmunol* 2020;350:577436.
 13. Netland J, Meyerholz DK, Moore S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2. *J Virol* 2008;82:7264-75.
 14. Xiang P, Xu XM, Gao LL, et al. First case of 2019 novel coronavirus disease with Encephalitis. *ChinaXiv* 2020;T202003:00015.
 15. Violi F, Pastori D, Cangemi R, et al. Hypercoagulation and antithrombotic treatment in Coronavirus 2019: A new challenge. *Thrombosis Hemostasis* 2020;120:949-56.
 16. Shi Y, Wang Y, Shao C, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses. *Cell Death Differ* 2020;27:1451-4.
 17. Steardo L, Steardo L, Zorec R, Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19. *Acta Physiol* 2020;e13473.
 18. Linker RA, Ljshder F, Kallen K-J, et al. IL-6 transsignalling modulates the early effector phase of EAE and targets the blood-brain barrier. *J Neuroimmunol* 2008;205:64-72.
 19. Li X, Geng M., Peng Y, et al. Molecular immune pathogenesis and diagnosis of COVID-19. *J Pharmaceut Analysis* 2020;10:102-8.
 20. Tsvigoulis G, Palaodimou L, Katsanos A, et al. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic. *Ther Adv Neurol Disord* 2020;13:1-14.
 21. Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(4):318-26.
 22. Wing YK, Leung CM. Mental health impact of severe acute respiratory syndrome: a prospective study. *Hong Kong Med J* 2012;18(3):24-7.
 23. Ritchie K, Chan D, and Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun* 2020;2(2):fcaa069.
 24. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during COVID-19 outbreak. 2020. Available from: <https://who.sprinkl.com/>
 25. Шенелева И.И., Чернышева А.А., Кирьянова Е.М. и др. COVID-19: поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения. *Социальная и клиническая психиатрия* 2020;30(4):76-82.
 26. Bao Y, Sun Y, Meng S, et al. 2019-nCoV epidemic: address mental health care to empower society. *Lancet* 2020;395:e37-8.
 27. Kang L, Li Y, Hu S, et al. The mental health of medical workers in Wuhan, China dealing with the 2019 novel coronavirus. *Lancet Psychiatry* 2020;7(3):e14.
 28. Talevi D, Socci V, Carai M, et al. Mental health outcomes of the CoViD-19 pandemic. *Riv Psichiatr* 2020; 55(3):137-44.
 29. Lai J, Ma S, Wang Y, et al. Factors associated with mental health outcomes among health care workers exposed to coronavirus disease 2019. *JAMA Network Open* 2020;3:e203976-e203976.
 30. Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS-CoV-2 infection. *Neurotoxicity Res* 2020;38(1):1-7.
 31. Pappa S, Ntella V, Giannakas T, et al. Prevalence of depression, anxiety, and insomnia among healthcare workers during the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun* 2020;88:901-7.
 32. Mattila E, Peltokoski J, Neva MH, et al. COVID-19: anxiety among hospital staff and associated factors. *Ann Med* 2021;53(1):237-46.
 33. Mazza MG, De Lorenzo R, Conte C, et al. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun* 2020;89:594-600.
 34. Hopkins RO, Gale SD, Weaver LK. Brain atrophy and cognitive impairment in survivors of acute respiratory distress syndrome. *Brain Inj* 2006;20:263-71.
 35. Hopkins RO, Weaver LK, Collingridge D, et al. Two-year cognitive, emotional, and quality-of-life outcomes in acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:340-7.
 36. Abdennour L, Zeghal C, Deme M, Puybasset L. Interaction brain-lungs. *Ann Fr Anesth Reanim* 2012;31(6):e101-7.
 37. Wu Y, Xu X, Chen Z, et al. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses. *Brain Behav Immun* 2020;87:18-22.
 38. Arentz M, Yim E, Klaff L, et al. Characteristics and outcomes of 21 critically ill patients with COVID-19 in Washington State. *JAMA* 2020; 323(16):1612-4.
 39. Hopkins RO, Weaver LK, Pope D, et al. Neuropsychological sequelae and impaired health status in survivors of severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160(1):50-6.
 40. Mikkelsen ME, Christie JD, Lanken PN, et al. The adult respiratory distress syndrome cognitive outcomes study: long-term neuropsychological function in survivors of acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2012;185(12):1307-15.
 41. Adhikari NKJ, Tansey CM, McAndrews MP, et al. Self-reported depressive symptoms and memory complaints in survivors five years after ARDS. *Chest* 2011;140(6):1484-93.
 42. Ye Q, Wang B, Mao J. The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *J Infect* 2020;80:607-13.
 43. Kohler CA, Freitas TH, Maes M, et al. Peripheral cytokine and chemokine alterations in depression: a meta-analysis of 82 studies. *Acta Psychiatr Scand* 2017;135:373-87.
 44. Miller BJ, Buckley P, Seabolt W, et al. Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects. *Biol Psychiatry* 2011;70:663-71.
 45. Renna ME, O'Toole MS, Spaeth PE, et al. The association between anxiety, traumatic stress, and obsessive-compulsive disorders and chronic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Depress Anxiety* 2018;35:1081-94.
 46. Poletti S, Leone G, Hoogenboezem TA, et al. Markers of neuroinflammation influence measures of cortical thickness in bipolar depression. *Psychiatry Res Neuroimaging* 2019;285:64-6.
 47. Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, et al. Neuroinflammation in bipolar depression. *Front Psychiatry* 2020;11:71.
 48. Enache D, Pariante CM, Mondelli V. Markers of central inflammation in major depressive disorder: a systematic review and meta-analysis of studies examining cerebrospinal fluid, positron emission tomography and post-mortem brain tissue. *Brain Behav Immun* 2019;81:24-40.
 49. Eyre HA, Air T, Pradhan A, et al. A meta-analysis of chemokines in major depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2016;68:1-8.
 50. Poletti S, Vai B, Mazza MG, et al. A peripheral inflammatory signature discriminates bipolar from unipolar depression: a machine learning approach. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2020;105:110136.
 51. Beydoun MA, Weiss J, Obhi HK, et al. Cytokines are associated with longitudinal changes in cognitive performance among urban adults. *Brain Behav Immun* 2019;80:474-87.
 52. Dantzer R. Neuroimmune interactions: from the brain to the immune system and vice versa. *Physiol Rev* 2018;98:477-04.
 53. Najjar S, Pearlman DM, Alper K, et al. Neuroinflammation and psychiatric illness. *J Neuroinflamm* 2013;10:43.
 54. Jones KA, Thomsen C. The role of the innate immune system in psychiatric disorders. *Mol Cell Neurosci* 2013;53:52-62.
 55. Varatharaj A, Thomas N, Ellul MA, et al. Neurological and neuropsychiatric complications of COVID-19 in 153 patients: a UK-wide surveillance study. *Lancet Psychiatry* 2020;7:875-82.
 56. Filatov A, Sharma P, Hindi F. Neurological complications of coronavirus disease (COVID-19): encephalopathy. *Cureus* 2020;70:311-22.
 57. Zhao H, Shen D, Zhou H, et al. Guillain-Barre syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? *Lancet Neurol* 2020;19(5):383-84.
 58. Brown E, Gray R, Lo Monaco S, et al. The potential impact of COVID-19 on psychosis: a rapid review of contemporary epidemic and pandemic research. *Schizophr Res* 2020;222:79-87.
 59. Thakur V, Jain A. COVID 2019-suicides: A global psychological pandemic. *Brain Behav Immun* 2020;88:952-953.
 60. Sher L. Post-COVID syndrome and suicide risk. *QJM* 2021;1-4.
 61. Ghosami M, Claunch J, Niu K. Pathologic role of nitergic neurotransmission in mood disorders. *Prog Neurobiol* 2019;173:54-87.
 62. Wohleb ES, Franklin T, Iwata M, Duman RS. Integrating neuroimmune systems in the neurobiology of depression. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:497-511.
 63. Ferrando SJ, Klepacz L, Lynch S, et al. COVID-19 psychosis: a potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response? *Psychosomatics* 2020;61:551-5.
 64. Zhou X, Yao B. Social support and acute stress symptoms (ASSs) during the COVID-19 outbreak: deciphering the roles of psychological needs and sense of control. *Eur J Psychotraumatol* 2020;11:1779494.
 65. Ojeahere MI, de Filippis R, Ransing R, et al. Management of psychiatric conditions and delirium during the COVID-19 pandemic across continents: lessons learned and recommendations. *Brain Behav Immun Health* 2020;9:100147.
 66. Vindegaard N, Benros M. COVID-19 pandemic and mental health consequences: systematic review of the current evidence. *Brain Behav Immun* 2020;89:531-42.
 67. Ozamiz-Etxebarria N, Dosil-Santamaria M, Picaza-Gorrochategui M, et al. Stress, anxiety, and depression levels in the initial stage of the COVID-19 outbreak in a population sample in the northern Spain. *Cad Saude Publica* 2020;36:e00054020.
 68. Wang C, Pan R, Wan X, et al. A longitudinal study on the mental health of general population during the COVID-19 epidemic in China. *Brain Behav Immun* 2020;87:40-8.
 69. Taquet M, Luciano S, Geddes JR, Harrison PJ. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA. *Lancet Psychiatry* 2021;8:130-40.
 70. Becker PM. Overview of sleep management during COVID-19. *Sleep Med* 2021;S1389-9457(21)00248-3.
 71. Herrero San Martin A, Parra Serrano J, Diaz Cambriles T, et al. Sleep characteristics in health workers exposed to the COVID-19 pandemic. *Sleep Med* 2020;75:388-94.
 72. Taquet M, Geddes JR, Husain M, et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records. *Lancet Psychiatry* 2021;8:416-27.
 73. Mazza MG, Palladini M, De Lorenzo R, et al. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up. *Brain Behav Immun* 2021;94:138-47.
 74. Mak IW, Chu CM, Pan PC, et al. Long-term psychiatric morbidities among SARS survivors. *Gen Hosp Psychiatry* 2009; 31(4):318-26.
 75. Соловьева Н.В., Макарова Е.В., Кичук И.В. Коронавирусный синдром: профилактика психотравмы, вызванной COVID-19. *PMЖ*;2020;9:18-22.
 76. Poyraz BB, Poyraz CA, Olgun Y, et al. Psychiatric morbidity and protracted

- symptoms after COVID-19. *Psychiatry Res* 2021;295: 113604.
77. Ismael F, Bizario J, Battagin T, et al. Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2021;111:110341.
 78. Морозов П.В., Беккер Р.А., Быков Ю.В. О возможной роли некоторых психотропных препаратов в терапии COVID-19. *Экспериментальная и клиническая фармакология* 2021;84(2):104-12.
 79. Ishima T, Fujita Y, Hashimoto K. Interaction of new antidepressants with sigma-1 receptor chaperones and their potentiation of neurite outgrowth in PC12 cells. *Europ J Pharmacol* 2014;727:167-73.
 80. Vela JM. Repurposing sigma-1 receptor ligands for COVID-19 therapy? *Front Pharmacol* 2020;11:582310.
 81. Hashimoto K. Repurposing of CNS drugs to treat COVID-19 infection: targeting the sigma-1 receptor. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2021;271(2):249-58.
 82. Lenze EJ, Mattar C, Zorumski CF, et al. Fluvoxamine vs placebo and clinical deterioration in outpatients with symptomatic COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 2020;324(2):2292-2300.
 83. Hoertel N, Sánchez-Rico M, Vernet R, et al. Association between antidepressant use and reduced risk of intubation or death in hospitalized patients with COVID-19: results from an observational study. *Mol Psychiatry* 2021;26(9):5199-212.

Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19

N.Yu. Ivashkina, O.A. Dorofeeva

Laboratory of Pharmacogenetics,
Zakusov Research Institute of Pharmacology, Moscow, Russia

At the beginning of 2020, a novel coronavirus designated as SARS-CoV-2 emerged in China and caused an outbreak of coronavirus disease 2019 (COVID-19). Pandemic has threat-

ened global mental health via disruptive societal changes and neuropsychiatric sequelae including depression, anxiety and sleep disorders after SARS-CoV-2 infection. Virus is able to access CNS through blood circulation or neural pathway. Brain damage can be also due to hypoxia, hypercoagulation and endothelial dysfunction. The effects of psychological stressors and drug therapy may be also relevant for development of neuropsychiatric disorders after COVID-19. Women and patients with a history of mental disorders are more susceptible to neuropsychiatric disorders and frequently present with more severe complications. Affective, anxiety or psychotic disorders can persist for 6 months after recovery from COVID-19. These data highlight the need in drug therapy to treat depression and anxiety, to normalize sleep and to prevent the development of serious neuropsychiatric sequelae of infection.

Key words. *COVID-19, anxiety, depression, sleep disorders.*

Conflict of interest: none declared.

Correspondence to: N. Ivashkina. Baltiyskaya, 8, Moscow, Russia. 2nativa@mail.ru.

To cite: Ivashkina NYu, Dorofeeva OA. Anxiety, depression and sleep disorders after COVID-19. *Klinicheskaya farmakologiya i terapiya = Clin Pharmacol Ther* 2023;32(1):86-92 (In Russ.). DOI 10.32756/0869-5490-2023-1-86-92.