

Neurodegener Dis Manag. 2018; 8(1): 17-23. DOI:10.2217/nmt-2017-0051.

26. Kim WK, Liu X, Sandner J, et al. Study of 962 patients indicates progressive muscular atrophy is a form of ALS. *Neurology*. 2009; 73(20): 1686-1692. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c1dea3.

27. Swash M, Schwartz M. Neuromuscular diseases: a practical approach to diagnosis and

management. Springer. New York. 1988; 456.

28. Gordon PH, Cheng B, Katz IB, et al. The natural history of primary lateral sclerosis. *Neurology*. 2006; 66(5): 647-653. DOI:10.1212/01.wnl.0000200962.94777.71.

29. Bogucki A, Pigońska J, Szadkowska I, et al. Unilateral progressive muscular atrophy with fast symptoms progression. *NeuroNeurochir Pol*. 2016; 50(1): 52-4. DOI: 10.1016.

30. Marin B, Boumédiène F, Logroscino G, et al. Variation in worldwide incidence of amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *Int J Epidemiol*. 2017 Feb 1; 46(1): 57-74. doi: 10.1093/ije/dyw061. PMID: 27185810; PMCID: PMC5407171.

31. Wijesekera LC, Leigh PN. Amyotrophic lateral sclerosis Orphanet J.Rare Dis. 2009; Feb. 3: 4:3. DOI: 10.1186/1750-1172-4-3.

М.А. Варламова, Т.К. Давыдова, Л.Д. Олесова,
В.А. Макарова

ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ ХРОНИЧЕСКОЙ УСТАЛОСТИ И НАРУШЕНИЯ ЭМОЦИОНАЛЬНОЙ СФЕРЫ У ЖИТЕЛЕЙ Г. ЯКУТСКА

DOI 10.25789/YMJ.2021.76.20

УДК 61.616-06

Проведен анализ синдрома хронической усталости и уровня тревоги и депрессии у пациентов в возрасте от 20 до 72 лет, перенесших острую инфекцию COVID-19 от 3 до 12 мес. назад к моменту исследования. Женщины молодого и среднего возраста более подвержены вирусной пневмонии COVID-19 в тяжелой и критически тяжелой форме. Тяжелее перенесли COVID-19 по сравнению с женщинами мужчины в возрасте 32-51 и 61-70 лет. Тревожно-депрессивные расстройства и синдром хронической усталости могут развиваться на любом сроке постковидного периода от 3 мес. до 12 мес.

Ключевые слова: COVID-19, постковидный синдром, тревожно-депрессивный синдром, синдром хронической усталости, шкала HADS.

The analysis of chronic fatigue syndrome and the level of anxiety and depression was conducted in 161 patients aged 20 to 72 years who had an acute infection with COVID-19 from 3 to 12 months ago. Young and middle-aged women are more susceptible to COVID-19 viral pneumonia in severe and critically severe form. Men are more severely affected by COVID-19 compared to women aged 32-51 and 61-70. Anxiety-depressive disorders and chronic fatigue syndrome can develop at any time in the post-ovarian period, from 3 months to 12 months.

Keywords: COVID-19, postcoid syndrome, anxiety-depressive syndrome, chronic fatigue syndrome, HADS scale.

В марте 2020 г. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) объявила о глобальной пандемии COVID-19. Как любая крупная эпидемическая вспышка она вызвала негативные последствия у отдельных лиц и общества в целом, охватывая практически все стороны жизни. Неврологические нарушения, вызываемые коронавирусом человека, включая SARS-CoV-2, привлекают внимание исследователей.

Так, хроническая ангиоэнцефалопатия, структурная эпилепсия, паркинсонизм, лейкоэнцефалопатии, другие прогрессирующие формы нейродегенеративной и аутоиммунной патологии являются долгосрочными осложнениями со стороны центральной и периферической нервной системы у

лиц, перенесших COVID-19 [2]. Также описаны неврологические синдромы, которые развиваются в течение острого периода заболевания и после него и которые продолжаются более 12 нед. - длительный ковид (англ. Long-COVID) и постковидный синдром (ПКС). ПКС включен в новую редакцию Международной классификации болезней 10-го пересмотра, где обозначен как "post-COVID-19 condition" под кодом U09.9 [1, 9].

Е.М. Amenta и соавт. [12], классифицируя проявления COVID-19, выделили остаточные симптомы, которые сохраняются после выздоровления от острой инфекции, органную дисфункцию, которая сохраняется после первоначального выздоровления, и новые симптомы или синдромы, которые развиваются после первоначальной бессимптомной или легкой инфекции. Заболеваемость постковидным синдромом в целом составляет 10–35%, в то время как для госпитализированных пациентов она может достигать 85% [10]. Очень важна возможность развития ПКС у пациентов с легкой формой заболевания или бессимптомным течением, что необходимо учиты-

вать при ведении этих пациентов [11]. Клиническая картина постковидного синдрома очень разнообразна. Усталость – наиболее распространенный симптом после COVID-19, частота которого среди госпитализированных пациентов составляет от 17,5 до 72%, а длительность в некоторых случаях превышает 7 мес. после начала болезни [13]. До 40% больных, госпитализированных с COVID-19, в течение 2–4 мес. после выписки отмечают снижение толерантности к физической нагрузке [5]. Указанные симптомы, а также боли в суставах и мышцах без видимой причины, головные боли, снижение памяти и концентрации внимания, бессонница, отсутствие ощущения отдыха после полноценного ночного сна, головокружение можно отнести к синдрому хронической утомляемости (СХУ), который может развиваться после перенесенной вирусной инфекции [4]. Также у больных с постковидным синдромом могут отмечаться эмоциональные нарушения, такие как тревога и депрессия, выявляемые у 40% пациентов даже через 6 мес. после COVID-19 [1]. По данным зарубежных и отечественных исследований, в

Якутский НЦ комплексных медицинских проблем: **ВАРЛАМОВА Марина Алексеевна** – н.с., врач невролог Клиники ЯНЦ КМП, varlamova.m@yandex.ru. **ДАВЫДОВА Татьяна Кимовна** – к.м.н., в.н.с.-руковод. лаб., **ОЛЕСОВА Любовь Дыгиновна** – к.б.н., в.н.с.-руковод. лаб. **МАКАРОВА Виктория Алексеевна** – гл. врач Клиники «Дельта», г. Якутск.

период первой волны COVID-19 клинически завершённые тревожные и депрессивные расстройства (ТДР) диагностировались у 20-40% населения, в 20-35% случаев клинически значимые симптомы посттравматического стрессового расстройства и острая реакция на стресс, нарушения сна встречались почти у 50% населения [3].

Существует большое количество теорий, объясняющих патогенез развития постковидных нарушений. Безусловно, одну из ведущих ролей играет дыхательная недостаточность с развитием гипоксии. Повреждение эндотелия, вызванное либо вирусной инвазией, либо воспалением, повышение свертываемости крови, склонность к коагулопатии и тромбоэмболическим осложнениям, повреждение микроциркуляторного русла также связаны с развитием постковидных нарушений [8]. Вирус может напрямую инфицировать нейроны на периферии или нейроны обонятельной чувствительности и таким образом использовать аксональный транспорт для получения доступа в центральную нервную систему (ЦНС). Молекулярный механизм, лежащий в основе клеточной инвазии SARS-CoV-2, связан с его способностью избирательно связываться с рецепторами ангиотензинпревращающего фермента 2. Эти рецепторы высоко экспрессируются как в глиальных клетках, так и в нейронах, что делает ЦНС потенциальной мишенью для SARS-CoV-2 [7]. При этом экспериментальные исследования показали особую уязвимость гиппокампа с большой потерей нейронов в областях CA1 и CA3, что может быть напрямую связано с когнитивными нарушениями (КН) [15]. SARS-CoV-2 вызывает значительный иммунный ответ, вплоть до развития цитокинового шторма, который оказывает как острое, так и отсроченное воздействие на ЦНС. Нейровоспалительные процессы способны вызывать изменения в метаболизме нейротрансмиттеров, нарушения регуляции оси «гипоталамус–гипофиз–надпочечники», активируя микроглию, влияя на нейропластичность и вызывая структурные и функциональные изменения в головном мозге. Было высказано предположение, что провоспалительные цитокины являются основой нарушения всех этих систем, становясь патогенетической основой развития КН и аффективных расстройств (АР) [14].

Сохраняющиеся или вновь возникающие симптомы, функциональные нарушения, связанные с COVID-19, в более 50% случаев, по данным анке-

тирования и анализу исходов заболевания в стационарах и поликлиниках, негативно отражаются на качестве жизни, мобильности и независимости обратившихся за медицинской помощью больных [2]. Качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, страдает в первую очередь от синдрома хронической усталости и нарушений психоэмоциональной сферы, и знание не только отсроченных долгосрочных последствий коронавирусной инфекции необходимо для выработки терапевтических стратегий и профилактики указанных осложнений.

Цель исследования – изучить синдром хронической усталости и тревожно-депрессивные расстройства у пациентов после перенесенного COVID-19 через 3-12 мес. после заболевания и выявить их взаимосвязь со степенью поражения легких.

Материалы и методы исследования. Исследование одобрено локальным комитетом по биомедицинской этике при ФГБНУ «Якутский НЦ комплексных медицинских проблем» (протокол №52 от 24 марта 2021 г.) и проведено при условии добровольного информированного согласия участников.

Принявшие в исследовании участие 161 чел. в возрасте от 20 до 72 лет, переболевшие COVID-19 от 3 до 12 мес. назад, были разделены на 4 возрастные группы: молодой возраст – 18-44 года, средний – 45-59, пожилой – 60-74, старческий возраст – 75-89 лет.

Материалами исследования послужили медицинские карты пациентов с протоколами КТ легких, анкеты, которые включали жалобы пациентов в постковидном периоде и данные неврологического статуса.

Критерии включения: пациенты, перенесшие COVID-19, подтвержденные сведениями медицинской документации; пациенты, находящиеся в постковидном периоде от 3 до 12 мес. и более; возраст пациентов от 18 до 72 лет; пациенты, давшие добровольное согласие на участие в данном исследовании.

Критерии исключения: пациенты, находящиеся в раннем постковидном периоде до 3 мес.; возраст пациентов менее 18 лет; пациенты, отказавшиеся от участия в данном исследовании.

Методы исследования: 1. Клинический метод включал изучение демографических данных пациентов, возраст, длительность заболевания и его клинических проявлений со стороны нервной системы. 2. Анкетирование. В анкету были включены вопросы об утомляемости в течение дня, нару-

шениях ритма сна, болях в мышцах, головной боли, озноб, нарушение зрения, нарушение чувствительности, нарушение обоняния и вкуса, шаткость походки, головокружение, нарушение памяти, перепады АД, расстройство ЖКТ. 3. Исследование по госпитальной шкале тревоги и депрессии Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) по балльной системе (0-21 баллов). Пациенты с тревогой и депрессией были разделены по 2 группам соответственно: субклинически выраженный синдром тревоги/депрессии (от 8-10 баллов) и выраженный синдром тревоги/депрессии (11 баллов и выше) по шкале HADS. 4. Нейровизуализация – компьютерная томография органов грудной клетки (КТ). По данным протоколов КТ легких пациенты были разделены по степени пораженности легких на 5 групп: «КТ-0» (нулевая) – отсутствие признаков вирусной пневмонии; «КТ-1» (легкая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение менее 25% объёма лёгких; «КТ-2» (среднетяжелая) – наличие зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение от 25 до 50% объёма лёгких; «КТ-3» (тяжелая) – зоны уплотнения по типу «матового стекла», вовлечение от 50 до 75% объёма лёгких; «КТ-4» (критическая) – диффузное уплотнение легочной ткани по типу «матового стекла» и консолидации в сочетании с ретикулярными изменениями. Вовлечение более 75% объёма лёгких. 5. Статистический метод – накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.3 (разработчик – StatSoft.Inc). Количественные показатели оценивались на соответствие нормальному распределению с использованием критерия Шапиро-Уилка (при числе исследуемых менее 50) или критерия Колмогорова-Смирнова (при числе исследуемых более 50). Совокупности количественных показателей, распределение которых отличалось от нормального, описывались при помощи значений медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1-Q3). Номинальные данные описывались с указанием абсолютных значений и процентных долей. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. При сравнении нескольких выборок количествен-

Таблица 1

Распределение по возрастным группам и группам КТ, абс. число / %

Возраст. группа, лет	Группа КТ					Итого:
	1	2	3	4	5	
18-44	24 42,86	9 16,07	9 16,07	1 1,79	13 23,21	56
45-59	24 42,86	11 19,64	9 16,07	1 1,79	11 19,64	56
60-74	12 25,00	21 43,75	8 16,67	4 8,33	3 6,25	48
75-89	0 0,00	1 100,00	0 0,00	0 0,00	0 0,00	1
Итого:	60	42	26	6	27	161

Примечание. Хи-квадрат Пирсона: 23,1998, $df=12$, $p=,026077$.

Таблица 2

Группы КТ у мужчин и женщин, абс. число / %

Пол	Группа КТ					Итого:
	1	2	3	4	5	
Мужчины	19 27,94	15 22,06	20 29,41	4 5,88	10 14,71	68
Женщины	41 44,09	27 29,03	6 6,45	2 2,15	17 18,28	93
Итого:	60	42	26	6	27	161

Примечание. Хи-квадрат Пирсона: 18,0689, $df=4$, $p=,001196$.

ных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела-Уоллиса, являющийся непараметрической альтернативой однофакторного дисперсионного анализа. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия χ^2 Пирсона, позволяющего оценить значимость различий между фактическим количеством исходов или качественных характеристик выборки, попадающих в каждую категорию, и теоретическим количеством, которое можно ожидать в изучаемых группах при справедливости нулевой гипотезы. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

Результаты и обсуждение. Все пациенты ($n=161$) были разделены по срокам постковидного синдрома на 4 группы:

от 3 мес. до 6 мес.; от 6 до 9; от 9 до 12; более 12 мес. Этнически 159 пациентов (98,7%) были якуты, 2 – русские (1,3%). Женщин было 93 чел. (57,5%), мужчин – 68 (42,5%). Работающих было 125 чел. (77,6%).

В настоящем исследовании статистически значимых различий по полу среди обследованных пациентов не выявлено. Медиана (Me) возраста в общей группе обследуемых составила 53 года (42,0-61,0), при этом у мужчин Me возраста составила 51 год (40,0-60,5), у женщин – 54 года (42,0-62,0). Таким образом, мужчины и женщины были сопоставимы по возрасту, что позволило проводить сравнительный анализ данных КТ по возрасту в общей группе (табл. 1). Анализ показал, что среди исследуемых легкую форму COVID-19 (КТ-1) перенесли пациенты в молодом и среднем возрасте, по 42,86% ($n=48$) в обеих группах, это чаще по сравнению с пациентами пожилого возраста, доля которых составила 25% ($n=12$). В старческом возрасте КТ-1 не было зарегистрировано. Наибольшая доля пациентов с перенесенной вирусной пневмонией средней степени тяжести (КТ-2) оказалась среди пожилого возраста – 43,75% ($n=21$) по сравнению с другими возрастными группами. В то же время вирусную пневмонию COVID-19 в тяжелой форме (КТ-5) чаще перенесли пациенты молодого и среднего возраста по сравнению с пациентами пожилого возраста ($p=,026077$).

Нами также было проведено раздельное исследование в зависимости от гендерной принадлежности обследуемых. У мужчин наибольшая медиана возраста выявлена при КТ- 4,

она составила 67,0 (61,0; 70,0) лет. При этом 50% мужчин в группе с КТ - 5 были в возрасте до 39,5 года (32,0; 51,0). Таким образом, мужчины в нашем исследовании в возрасте от 32 лет до 51 года и от 61 года до 70 лет были наиболее подвержены развитию вирусной пневмонии с тяжелым течением ($N=14,65$; $p=0,006$).

При исследовании зависимости поражения легких от возраста по группам КТ среди женщин было установлено, что наибольшая медиана возраста выявлена при КТ-3 и составила 61,5 (57,0; 70,0) года, наименьшая медиана – при КТ- 4: 50% женщин были моложе 43,5 (24,0; 63,0) года. В то же время в группах с КТ-1 и КТ-2 встречались единичные случаи заболевания в возрасте старше 70 лет. Половину случаев заболевания с КТ-5 составили женщины моложе 50 лет. Таким образом, тяжелой и критически тяжелой вирусной пневмонии COVID-19 чаще были подвержены женщины более молодого возраста. А для более старшего возраста характерны легкая и среднетяжелая формы пневмонии ($N=13,21$; $p=0,01$).

Табл. 2 показывает, что при сравнении групп КТ значительно чаще КТ-1 встречается у женщин: в 44,09 % случаев не было обнаружено признаков вирусной пневмонии, в то время как

у мужчин доля КТ-1 составила только 27,94%. КТ-3 чаще встречалась у мужчин – 29,41% против 6,49% у женщин. Таким образом, мужчины статистически значимо тяжелее перенесли COVID-19 по сравнению с женщинами. Полученные результаты коррелируют с данными других исследователей [5].

Сроки развития симптомов СХУ и ТДР в постковидном периоде.

Нами были исследованы следующие симптомы синдрома хронической усталости: усталость, не зависящая от физической нагрузки, снижение работоспособности, нарушение памяти, головокружение, боли в мышцах и суставах, шаткая походка, головная боль, нарушение сна, увеличение лимфоузлов. При установке диагноза СХУ учитывался временной период появления симптомов от 3 мес. и более, а также наличие минимум четырех симптомов из перечисленных выше, хотя некоторые авторы рекомендуют применять при установке диагноза основные 3 критерия и дополнительный 1 критерий СХУ с временным сроком 6 или более месяцев подряд [4]. Тревожно-депрессивные расстройства определяли по шкале HADS. Эмоциональные нарушения из числа пациентов с постковидным синдромом (161чел.) имели 46 (27,9%), из них 12 мужчин (26,1) и 34 женщины (73,9 %). Депрессивные

расстройства отмечены у 40 (24,8%) пациентов, при этом у 30 (18,6) отмечена субклиническая выраженная депрессия, у 10 (6,2%) – клинически значимая. Тревожные нарушения были выявлены у 39 (24,2%) пациентов, у 25 (15,5) из них отмечена субклинически выраженная тревога, а у 14 (8,7%) – клинически значимая. При этом степень депрессии и тревоги не зависела от степени поражения легких ($p=0,6$).

СХУ выявлен у 40 (24,8%) пациентов, из них 18 (45,0) мужчин и 22 женщины (55,0%). В результате исследования в общей группе ($n=161$) в 46,5% ($n=75$) случаев пациентам (38 женщин и 37 мужчин) не установлен диагноз СХУ и ТДР в постковидном периоде. В эту группу вошли пациенты, которые отмечали чувство беспокойства и страха, которые появились до болезни и были связаны со страхом заболевания COVID-19 пациентом и его близкого окружения, а также другими причинами, хотя у этих пациентов клинически значимые тревога и депрессия на фоне сниженного настроения доминировали после перенесенного COVID-19. Также в эту группу вошли пациенты, у которых были жалобы на головные боли, утомляемость, снижение памяти, нарушение сна и до развития COVID-19, связанные с различными неврологическими проявлениями других заболеваний (гипертоническая болезнь, сахарный диабет, травмы головного мозга, шейный остеохондроз). Нами было проведено отдельное исследование развития СХУ и ТДР в зависимости от сроков постковидного периода.

При изучении сроков развития симптомов СХУ и ТДС в постковидном периоде статистически значимых результатов в зависимости от пола не получено. У остальных обследуемых ($n=86$) симптомы СХУ и ТДС проявлялись на всех сроках постковидного периода, при этом ни один из сроков не преобладал над другими. Также нами была изучена зависимость симптомов СХУ и ТДР от степени поражения легких. При этом ни один симптом при СХУ и ТДР от данных КТ не зависел, кроме шаткой походки. Жалобу на шаткость походки предъявляли 92 пациента. Шаткость в постковидном периоде чаще встречалась у женщин среднего возраста, чем в молодом и пожилом возрастах. Можно предположить, что шаткая походка у женщин среднего возраста связана с вегетативной дисфункцией нервной системы, обусловленной перенесенным COVID-19, в то время как в пожи-

лом возрасте этот симптом можно объяснить сопутствующими сосудистыми заболеваниями, а в молодом возрасте отсутствием сопутствующих сосудистых заболеваний.

Выводы:

1. Мужчины в возрасте от 32 лет до 51 года и от 61 года до 70 лет в нашем исследовании были наиболее подвержены развитию вирусной пневмонии с тяжелым течением.

2. У женщин перенесенная вирусная пневмония средней степени тяжести оказалась чаще в группе пожилого возраста по сравнению с другими возрастными группами. В то же время в тяжелой и критической тяжелой форме вирусную пневмонию COVID-19 перенесли пациентки молодого и среднего возраста.

3. Мужчины статистически значимо тяжелее перенесли COVID-19 по сравнению с женщинами.

4. Тревожно-депрессивные расстройства и синдром хронической усталости могут развиваться на любом сроке постковидного периода от 3 мес. до 12 мес.

5. Шаткость в постковидном периоде чаще встречалась у женщин среднего возраста, чем в молодом и пожилом возрастах.

Данное исследование проведено в рамках инициативного проекта Якутского научного центра комплексных медицинских проблем «Комплексная оценка здоровья пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию (COVID-19)».

Литература

1. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А. Н. Боголепова, Н. А. Осиновская, Е. А. Коваленко, Е. В. Махнович // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 88-93. – DOI 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93.
2. Постковидные неврологические синдромы / В.В. Белопасов, Е.Н. Журавлева, Н.П. Нугманова [и др.]. – Клиническая практика. – 2021. – Т. 12. – №2. – С. 69-82. doi: 10.17816/clinpract71137.
3. Психоэмоциональные расстройства и нарушения сна у пациентов с COVID-19 / М. А. Самушия, С.М. Крыжановский, А.А. Рагимова [и др.]. // Журнал неврологии и психиатрии

им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №4. – вып. 2. – С. 49-54 doi.org/10.17116/jnevro202112104249

Samushia MA, Kryzhanovsky SM, Ragimov AA, et al. Psychoemotional disorders and sleep disorders in patients with COVID-19. *Jhurnal Nevrologii i psykhiatrii im. S.S. Korsakova*. 2021; 121 (4) 2: 49-54. doi.org/10.17116/jnevro202112104249

4. Путилина М.В. Астенические расстройства как проявление синдрома хронической усталости // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – №8. – С. 125-130 doi.org/10.17116/jnevro2021121081125

Putilina MV. Asthenic disorders as a manifestation of chronic fatigue syndrome. *Jhurnal Nevrologii i psykhiatrii im. S.S. Korsakov*. 2021; 121(8): 125-130. doi.org/10.17116/jnevro2021121081125

5. Davis HE, Assaf GS, McCorkell L, et al. Characterizing Long COVID in an International Cohort: 7 Months of Symptoms and Their Impact medRxiv preprint. doi: 10.1101/2020.12.24.20248802; this version posted April 5, 2021. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.12.24.20248802v3>

6. Nekaeva ES, Bolshakova AE, Malysheva ES, et al. Characteristics of the Novel Coronavirus Infection (COVID-19) in Middle-Aged Adults Gender. *Sovrem Tekhnologii Med*. 2021; 13(4): 16-24. doi: 10.17691/stm2021.13.4.02.

7. Baig A, Khaleeq A, Ali U, et al. Evidence of the COVID-19 Virus Targeting the CNS: Tissue Distribution, Host-Virus Interaction, and Proposed Neurotropic Mechanisms. *ACS Chem Neurosc*. 2020 Apr 1; 11(7):995-8. doi: 10.1021/acscchemneuro.0c00122

8. Maltezou HC, Pavli A, Tsakris A. Post-COVID Syndrome: An Insight on Its Pathogenesis. *Vaccines (Basel)*. 2021 May 12;9 (5):497. doi: 10.3390/vaccines9050497

9. Greenhalgh T, Knight M, A'Court M, et al. Management of post-acute COVID-19 in primary care. *BMJ*. 2020 Aug 11;370:m3026. doi: 10.1136/bmj.m3026

10. Pavli A, Theodoridou M, Maltezou HC. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary health-care professionals *Arch Med Res*. 2021 May 4. S0188-4409(21)00081-3. doi: 10.1016/j.arcmed.2021.03.010. Online ahead of print.

11. Goërtz YMJ, van Herck M, Delbressine JM, et al. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? *ERJ Open Res*. 2020 Oct 26;6(4):00542-2020. doi: 10.1183/23120541.00542-2020. eCollection 2020 Oct.

12. Amenta EM, Spallone A, Rodriguez-Barradas MC, et al. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Oct 21;7(12):ofaa509. doi: 10.1093/ofid/ofaa509. eCollection 2020 Dec.

13. Halpin SJ, Mclvor C, Whyatt EG, et al. Post-discharge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation. *J Med Virol*. 2021;93:1013-22. doi: 10.1002/jmv.26368

14. Rhie SJ, Jung EY, Shim I. The role of neuroinflammation on pathogenesis of affective disorders. *J Exerc Rehabil*. 2020;16:2-9. doi: 10.12965/jer.2040016.008. eCollection 2020 Feb.

15. Ritchie K, Chan D, Watermeyer T. The cognitive consequences of the COVID-19 epidemic: collateral damage? *Brain Commun*. 2020 May 28;2(2):fcaa069. doi: 10.1093/brain-comms/fcaa069. eCollection 2020.