

© Коллектив авторов, 2022

УДК 616-092

Максимова М.Ю., Галанина А.С.

Автономная дисфункция у пациентов с постковидным синдромом

ФГБНУ «Научный центр неврологии»,
125367, Москва, Россия, Волоколамское шоссе, д. 80

Введение. В условиях пандемии SARS-CoV-2 (COVID-19) растет количество пациентов с последствиями перенесенной инфекции. Это состояние получило название постковидный синдром или длительный (затянувшийся) COVID-19. **Цель исследования** -- изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями постковидного синдрома и вегетативной дисфункцией.

Методика. В исследование были включены 35 пациентов (15 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 23 до 49 лет, обратившиеся к неврологу амбулаторно с остаточными неврологическими симптомами после перенесенного COVID-19. В контрольную группу было включено 20 здоровых лиц. Для оценки состояния вегетативной нервной системы использовались компьютерный многофункциональный комплекс «Нейро-МВП-4» и программа «Поли-Спектр-Ритм» (Нейрософт). Исследование также включало оценку реакций на стандартизированные стимулы (ортостатическая проба, проба Вальсальвы, проба с глубоким управляемым дыханием, проба с изометрическим сокращением) и анализ кардиоваскулярных проб по Д. Ивингу

Результаты У пациентов с постковидным синдромом по сравнению с группой здоровых лиц наблюдается резкое снижение фоновых временных (SDNN, RRNN, RMSSD, RNN50) и спектральных (LF, HF) характеристик variability ритма сердца. При сравнении групп между собой после ортостатической пробы у пациентов с постковидным синдромом определялись более низкие показатели RRNN и LF, а также более высокий показатель HF. Во время пробы Вальсальвы в группе пациентов с постковидным синдромом по сравнению с группой здоровых лиц отмечены более низкие показатели SDNN, RRNN, LF. Проба с глубоким дыханием у пациентов с постковидным синдромом характеризовалась более низким RRNN и более высоким HF, а проба с изометрическим сокращением – более высокими показателями RMSSD и HF.

Заключение. У пациентов с постковидным синдромом показатели кардиоваскулярных тестов свидетельствуют о дисбалансе вегетативной нервной системы с преобладанием активности симпатической регуляции.

Ключевые слова: постковидный синдром; автономная дисфункция; variability ритма сердца; кардиоваскулярные пробы

Для цитирования: Максимова М.Ю., Галанина А.С. Автономная дисфункция у пациентов с постковидным синдромом.

Патологическая физиология и экспериментальная терапия. 2022; 66(1): 61–67.

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.61-67

Участие авторов: концепция и дизайн исследования – Максимова М.Ю.; сбор и статистическая обработка материала – Галанина А.С.; написание текста – Максимова М.Ю., Галанина А.С.; редактирование – Максимова М.Ю.

Для корреспонденции: Максимова Марина Юрьевна, e-mail: ncnmaximova@mail.ru

Финансирование. Работа выполнена в рамках Государственного задания ФГБНУ НЦН.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 16.12.2021

Принята к печати 20.01.2022

Опубликована 15.03.2022

Maksimova M.Yu., Galanina A.S.

Autonomic dysfunction in patients with post-COVID syndrome

Research Center of Neurology,
Volokolamskoye Shosse 80, Moscow 125367, Russian Federation

Introduction. Under the impact of SARS-CoV-2 (COVID-19) pandemic, the number of patients with the aftermath of the disease is growing. This condition was named post-COVID syndrome or long-term (prolonged) COVID 19. **The aim.** Study of the relationship between the clinical manifestations of post-covid syndrome and autonomic dysfunction by analyzing parameters the heart rate variability.

Methods. The study included 35 patients (15 men and 20 woman) aged 23 to 49 years, who were consulted by an outpatient neurologist. All of them had residual neurological symptoms after COVID-19. Control group included 20 healthy people. The condition of autonomic nervous system was evaluated with the Neuro-MEP-4 computerized multi-functional complex and the Poly-Spec-

trum-Rhythm (Neurosoft) software. This study also included evaluation of responses to standardized stimuli (orthostatic test, Valsalva maneuver, deep breath test, maximum isometric voluntary contraction testing) and the cardiovascular Ewing test. Statistical analysis was performed with the StatTech v 2.5.7 software.

Results. In patients with post-COVID syndrome compared to the group of healthy people, sharp declines in timed (SDNN, RRNNm, RMSSD, RNN50) and spectral (LF, HF) characteristics of heart rate variables were noted. The intergroup comparison of responses to the orthostatic test showed that patients with post-COVID syndrome had lower RRNN and LF values, as well as higher HF values. During the Valsalva test, patients with post-COVID syndrome showed lower SDNN, RRNN and LF values than healthy individuals. In patients with post-COVID syndrome, the deep breathing test showed lower RRNN and higher HF, and the isometric contraction test showed higher RMSSD and HF.

Conclusion. In patients with post-COVID syndrome, cardiovascular tests demonstrated an imbalance of the autonomic nervous system with predomination of the sympathetic regulatory activity.

Keywords: post-COVID syndrome; autonomic dysfunction; heart rate variability; cardiovascular tests

For citation: Maksimova M.Yu., Galanina A.S. Autonomic dysfunction in patients with post-COVID syndrome. *Patologicheskaya Fiziologiya i Eksperimental' naya terapiya. (Pathological physiology and experimental therapy. Russian Journal).* 2022; 66(1): 61–67. (in Russian).

DOI: 10.25557/0031-2991.2022.01.61-67

Autor's contribution: study concept and design – Maksimova M. Yu.; material collection and statistical analysis – Galanina A.S.; text writing – Maksimova M.Yu., Galanina A.S.; editing – Maksimova M.Yu.

For correspondence: Marina Yu. Maksimova, D. Sci (Med), Prof., Head of the 2nd Neurology Department, Research Center of Neurology, e-mail: ncnmaksimova@mail.ru

Financing. The study was performed as a part of the public assignment of the Research Center of Neurology.

Conflict of interest. The authors declare there is no conflict of interest.

Information about the authors:

Maksimova M.Yu., <https://orcid.org/0000-0002-7682-6672>

Received 16.12.2021

Accepted 20.01.2022

Publised 15.03.2022

Введение

В условиях пандемии SARS-CoV-2 (COVID-19) с прекращающимся ростом числа заболевших острой инфекцией также растет количество пациентов с последствиями перенесенной инфекции. Это состояние получило название постковидный синдром или длительный (затянувшийся) COVID-19 и связано с медицинскими, социальными и экономическими последствиями. Длительный (затянувшийся) COVID-19 принято диагностировать при наличии его временной связи с перенесенным COVID-19. Он может проявляться в первые 4–12 нед после COVID-19 (продолженный симптомный период COVID-19) и спустя 12 нед (постковидный синдром) и включает в себя широкий спектр клинических симптомов, которые значительно ухудшают профессиональную деятельность и качество жизни пациентов [1, 2].

Субъективные нарушения характеризуются наличием жалоб пациента на учащенное сердцебиение, дискомфорт в грудной клетке, утомляемость и одышку со сниженной толерантностью к физической нагрузке, мышечную боль, головную боль, головокружение, «туман в голове», снижение памяти и концентрации внимания, эмоциональную лабильность, тревогу, раздражительность, расстройства сна [3–6].

Важно подчеркнуть, что тщательное обследование пациентов во многих случаях не выявляет конкретные причины постковидного синдрома. Тем не менее, некоторые авторы считают, что часто встречающиеся симптомы после COVID-19 могут быть связаны с дисфункцией вегетативной нервной системы [7]. Патофизиологические механизмы, ответственные за автономную дисфункцию, остаются дискуссионными, однако к настоящему времени накоплены данные о прямом влиянии вируса COVID-19 и/или связанного с ним иммунного ответа на вегетативную нервную систему, что может проявляться ортостатической гипотензией и синдромом постуральной тахикардии [7, 8]. В работах K. Shuman и соавт. при изучении показателей вегетативного статуса у пациентов с постковидным синдромом было показано, что у 22% пациентов после тилт-теста наблюдался синдром постуральной тахикардии (POTS), а у 11% пациентов выявлены признаки ортостатической гипотензии [9]. A.B. Stella и соавт. при сравнении пациентов после перенесенного COVID-19 с наличием неврологических симптомов и без них продемонстрировали высокую чувствительность вегетативного тестирования и обосновали

необходимость использования тилт-теста для оценки автономной дисфункции у пациентов с постковидным синдромом [10]. Все эти данные подчеркивают необходимость изучения дисфункции вегетативной нервной системы у пациентов с постковидным синдромом с использованием стандартизированного тестирования вегетативных функций.

Методом количественной оценки вегетативной активности и анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) является «кардиоваскулярное тестирование по Д. Ивингу». Эти простые неинвазивные тесты стали основой диагностики автономной невропатии при сахарном диабете и хроническом алкоголизме. Также спектральный анализ ВРС с применением функциональных проб позволяет оценить состояние напряженности вегетативной системы и степень влияния ее центральных отделов на нижележащие уровни. Одной из информативных проб является ортостатическая проба, основанная на исследовании динамики частоты сердечных сокращений [11].

Цель исследования – изучение взаимосвязи между клиническими проявлениями постковидного синдрома и вегетативной дисфункцией с помощью анализа показателей вариабельности ритма сердца.

Методика

В исследование были включены 35 пациентов (15 мужчин и 20 женщин) в возрасте от 23 до 49 лет, обратившиеся к неврологу амбулаторно с остаточными неврологическими симптомами после перенесенного COVID-19. При этом обследованные жаловались на утомляемость (87,1%), раздражительность и сниженный фон настроения (84,3%), низкую толерантность к физическим нагрузкам (96,4%), головокружение (93,9%), «туман в голове» (96,4%), чувство тревоги (87,1%), панические атаки (94,1%), снижение памяти на текущие события (87,1%), неустойчивый сон (82,3%), сердцебиение и нестабильность АД (78,2%), предобморочные состояния (75,4%). Описанные симптомы, продолжавшиеся от 3 до 9 мес с момента перенесенной коронавирусной инфекции, отличались полиморфизмом и снижением трудоспособности (пациенты хуже справлялись с работой по специальности, не могли в прежнем объеме вести домашние дела). Критериями исключения были: применение препаратов, влияющих на вегетативную нервную систему, уровень АД и частоту сердечных сокращений (антидепрессанты, анксиолитики, нейролептики, антиконвульсанты, бета-блокаторы, ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, блокаторы кальциевых каналов, альфа-1-адреноблокаторы, антигистаминные

препараты). Также не включались пациенты с уровнем АД > 160/90 мм рт. ст., нарушениями ритма сердца, перенесенными острыми нарушениями мозгового кровообращения, черепно-мозговой травмой, инфекционными и воспалительными заболеваниями центральной нервной системы, декомпенсированной соматической патологией, а также психическими заболеваниями, сопровождающимися сенестопатиями, затрудняющими объективную оценку состояния пациента. В контрольную группу было включено 20 здоровых лиц, не находящихся в состоянии психологического стресса.

Исследование выполнено в соответствии с этическими нормами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964, 2004). Все участники подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных. Работа проводилась на базе ФГБНУ «Научный центр неврологии» и была одобрена этической комиссией института.

Для уточнения состояния вегетативной нервной системы использовались компьютерный многофункциональный комплекс «Нейро-МВП-4» и программа «Поли-Спектр-Ритм» (Нейрософт). Исследование также включало оценку реакций на стандартизированные стимулы (ортостатическая проба, проба Вальсальвы, проба с глубоким управляемым дыханием, проба с изометрическим сокращением) и анализ кардиоваскулярных проб по Д. Ивингу с автоматическим вычислением показателей вегетативной реактивности.

Кардиоваскулярные тесты по Д. Ивингу. Исследование проводилось в первой половине дня, через 2 ч после приема пищи, в затемненном тихом помещении при комфортной комнатной температуре (20–22 °С) при условии отсутствия курения, употребления алкоголя в течение последних суток, значительно выраженных эмоциональных и физических нагрузок и достаточного времени сна. Исследование у женщин проводилось в межменструальный период для исключения гормонального влияния на ритмограмму. Перед записью пациенту предоставлялось 10 мин для адаптации к условиям исследования и исключения нежелательных ориентировочных реакций. Пациент располагался на кушетке лежа с открытыми глазами. Для регистрации ЭКГ использовались стандартные отведения (по W. Einthoven и E. Goldberger) по схеме: красный электрод (R) — нижняя треть правого предплечья; желтый электрод (L) — нижняя треть левого предплечья; зеленый электрод (F) — нижняя треть левой голени; черный электрод (N) — нижняя треть правой голени. Протокол кардиоваскулярного тестирования последовательно включал в себя: измерение АД в нача-

ле тестирования, фоновую пробу (в состоянии лежа на спине в течение 5 мин; ортостатическую пробу (при быстром вставании из положения лежа и нахождении в вертикальном положении в течение 6 мин); измерение АД в конце ортостатической пробы; пробу с глубоким управляемым дыханием (в положении лежа на спине пациента просят дышать глубоко и редко в течение 1 мин); пробу Вальсальвы (в положении лежа пациента просят сделать глубокий вдох, а затем с усилием выдохнуть в трубку, соединенную с манометром; давление в дыхательных путях 40 мм рт. ст. должно поддерживаться в течение 20 с) с последующим измерением АД; пробу с изометрическим сокращением (в ходе теста в положении лежа пациент в течение 3 мин должен сжимать кистевой динамометр с силой, составляющей 30% от максимально возможной); измерение АД в конце пробы с изометрическим сокращением.

Среди показателей variability ритма сердца определяли:

- RRNN (мс) – средняя длительность интервалов N-N и величина, обратная к ЧСС ($ЧСС=60000/RRNN$). Парасимпатические влияния снижают ЧСС (т.е. повышают RRNN), а симпатические – повышают ЧСС (т.е. снижают RRNN).

- SDNN (мс) – стандартное отклонение интервалов R-R. SDNN отражает суммарный эффект вегетативной регуляции ритма сердца. В норме равен 40-80 мс. Увеличение SDNN указывает на преобладание парасимпатических влияний на ритм сердца, снижение SDNN – на преобладание тонуса симпатической нервной системы.

- RMSSD (мс) – квадратный корень из средней суммы квадратов разностей между соседними NN интервалами. Показатель отражает парасимпатическую активность вегетативной регуляции. В покое этот показатель равен 20-50 мс.

- PNN 50 (%) – количество пар соседних NN интервалов, различающихся более чем на 50 мс, в течение всей записи, деленное на общее число NN-интервалов. Показатель характеризует высокочастотные колебания в структуре variability ритма сердца, а именно степень преобладания парасимпатической активности над симпатической.

- При спектральном анализе оценивается вклад спектральных компонент в динамические изменения длительности RR-интервалов.

HF (High Frequency, $мс^2$) – высокочастотные колебания 0.15-0.40 Гц, характеризующие преимущественно парасимпатические влияния на сердечный ритм. HF составляет 15-25% от суммарной мощности спектра. Снижение доли HF менее 10% указывает на

смещение вегетативного баланса в сторону преобладания симпатического тонуса.

LF (Low Frequency, $мс^2$) – низкочастотные колебания 0.04-0.15 Гц, характеризующие преимущественно симпатические влияния на ритм сердца. LF составляет 15-40% от суммарной мощности спектра [12].

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech v. 2.5.7 (разработчик – ООО «Статтех», Россия). Для определения средних величин и стандартных отклонений использовалась описательная статистика. В случае отсутствия нормального распределения количественные данные описывались с помощью медианы (Me) и нижнего и верхнего квартилей (Q1 – Q3). Сравнение двух групп по количественному показателю, распределение которого отличалось от нормального, выполнялось с помощью U-критерия Манна–Уитни. Статистически значимыми считались различия $p < 0,05$.

Результаты

Нами был проведен сопоставительный анализ показателей кардиоваскулярного тестирования по Д. Ивингу у пациентов с постковидным синдромом и у здоровых лиц.

У пациентов с постковидным синдромом по сравнению с группой здоровых лиц наблюдается резкое снижение фоновых временных (SDNN, RRNN, RMS-SD, RNN50) и спектральных (LF, HF) характеристик variability сердечного ритма, что отражает недостаточность автономной регуляции и процесс нарушения симпатических и парасимпатических влияний на ритм сердца (**таблица**). При сравнении групп между собой после ортостатической пробы у пациентов с постковидным синдромом определялись более низкие показатели RRNN и LF, а также более высокий показатель HF. Во время пробы Вальсальвы в группе пациентов с постковидным синдромом по сравнению с группой здоровых лиц отмечены более низкие показатели SDNN, RRNN, LF. Проба с глубоким дыханием у пациентов с постковидным синдромом характеризовалась более низким RRNN и более высоким HF, а проба с изометрическим сокращением – более высокими показателями RMSSD и HF.

Таким образом, у пациентов с постковидным синдромом показатели кардиоваскулярных тестов свидетельствуют о дисбалансе вегетативной нервной системы с преобладанием активности симпатического контура регуляции.

Обсуждение

Состояние системы вегетативной регуляции ритма сердца может оказывать влияние на течение вос-

Показатели кардиоваскулярного тестирования у пациентов с перенесенным COVID-19 в сравнении с группой здоровых лиц

Parameters of cardiovascular testing in patients with post COVID-19 compared with a group of healthy people

Показатели Indicators	Пациенты с перенесенным COVID-19 (n=35) Patients with post COVID-19 (n=35)	Здоровые лица Healthy people (n=20)	<i>p</i>
SDNN при фоновой пробе (мс) (ms) during background test (ms)	55,0 (47,5 – 74,5)	80,5 (54,0 – 97,0)	0,009*
SDNN при ортостатической пробе (мс) at orthostatic test (ms)	60,0 (38,0 – 86,0)	74,0 (65,8 – 79,3)	0,420
SDNN при пробе с глубоким дыханием (мс) on deep breathing test (ms)	85,0 (76,0 – 92,0)	88,0 (83,8 – 91,0)	0,461
SDNN при пробе Вальсальвы (мс) during Valsalva maneuver (ms)	128,0 (88,5 – 150,5)	163,5 (123,5 – 176,5)	0,021*
SDNN при изометрической пробе (мс) with isometric test (ms)	68,0 (60,5 – 96,0)	66,0 (61,0 – 79,8)	0,655
RRNN при фоновой пробе (мс) during background test (ms)	754,0 (679,0 – 810,0)	837,5 (758,5 – 876,0)	< 0,001*
RRNN при ортостатической пробе (мс) at orthostatic test (ms)	682,0 (614,0 – 752,5)	767,0 (682,0 – 832,3)	0,004*
RRNN при пробе с глубоким дыханием (мс) on deep breathing test (ms)	785,0 (677,0 – 825,0)	978,0 (813,3 – 996,3)	< 0,001*
RRNN при пробе Вальсальвы (мс) during Valsalva maneuver (ms)	735,0 (672,0 – 780,0)	862,5 (757,0 – 890,0)	0,001*
RRNN при изометрической пробе (мс) with isometric test (ms)	720,0 (631,5 – 793,0)	924,0 (775,8 – 924,0)	< 0,001*
RMSSD при фоновой пробе (мс) during background test (ms)	35,0 (28,0 – 62,0)	76,5 (54,5 – 88,3)	0,002*
RMSSD при ортостатической пробе (мс) at orthostatic test (ms)	49,0 (28,5 – 88,0)	35,5 (30,5 – 42,8)	0,415
RMSSD при пробе с глубоким дыханием (мс) on deep breathing test (ms)	55,0 (49,0 – 84,0)	48,5 (40,5 – 55,5)	0,070
RMSSD при пробе Вальсальвы (мс) during Valsalva maneuver (ms)	70,0 (57,0 – 102,0)	90,5 (80,0 – 99,5)	0,326
RMSSD при изометрической пробе (мс) with isometric test (ms)	60,0 (40,0 – 115,0)	31,5 (29,0 – 74,0)	0,007*
PNN50 при фоновой пробе (%) during background test (%)	7,0 (4,0 – 8,8)	14,5 (8,1 – 19,2)	0,018*
PNN50 при ортостатической пробе (%) at orthostatic test (%)	4,8 (3,5 – 9,3)	6,7 (5,6 – 7,2)	0,285
PNN50 при пробе с глубоким дыханием (%) on deep breathing test (%)	19,6 (12,7 – 28,1)	24,1 (19,9 – 25,5)	0,358
PNN50 при пробе Вальсальвы (%) during Valsalva maneuver (%)	19,4 (12,0 – 24,9)	19,2 (18,4 – 21,4)	0,700
PNN50 при изометрической пробе (%) with isometric test (%)	15,6 (8,4 – 28,3)	4,0 (2,9 – 28,0)	0,052
LF при фоновой пробе (мс ²) during background tes (ms ²)	997,0 (600,0 – 1410,0)	2950,0 (946,0 – 3205,0)	0,031*
LF при ортостатической пробе (мс ²) at orthostatic test (ms ²)	622,0 (515,0 – 2151,0)	3053,5 (602,3 – 3270,5)	0,038*
LF при пробе с глубоким дыханием (мс ²) on deep breathing test (%)	2608,0 (1950,0 – 5109,5)	5159,0 (2458,5 – 5490,0)	0,189
LF при пробе Вальсальвы (мс ²) during Valsalva maneuver (ms ²)	4200 (1307 – 4545)	8706 (4214 – 8953)	0,003*
LF при изометрической пробе (мс ²) with isometric test (ms ²)	1513,0 (1064,0 – 2289,5)	1339,0 (1243,5 – 1605,5)	0,441
HF при фоновой пробе (мс ²) during background tes (ms ²)	377,0 (235,0 – 1207,5)	1895,0 (572,8 – 2204,0)	0,005*
HF при ортостатической пробе (мс ²) at orthostatic test (ms ²)	608,0 (165,5 – 1151,5)	107,0 (98,8 – 359,5)	< 0,001*
HF при пробе с глубоким дыханием (мс ²) on deep breathing test (ms)	1200,0 (616,0 – 1781,0)	455,0 (419,5 – 862,0)	0,005*
HF при пробе Вальсальвы (мс ²) at orthostatic test (ms ²)	1860,0 (786,0 – 2146,0)	910,0 (900,0 – 1210,5)	0,037*
HF при изометрической пробе (мс ²) with isometric test ms ²)	1230,0 (569,5 – 1812,5)	110,0 (103,0 – 1320,0)	0,003*

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

Note. * – differences in indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

становительного периода после COVID-19, а оценка variability ритма сердца может использоваться в прогнозе осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы.

Кардиоваскулярные тесты Д. Ивинга и анализ variability сердечного ритма являются методами оценки вегетативных функций. Проба Вальсальвы и проба с глубоким дыханием в основном оценивают функцию парасимпатической системы, в то время как ортостатическая проба и тест с изометрической нагрузкой – состояние симпатической иннервации [13].

В исследовании проведена оценка адаптационных реакций сердечно-сосудистой системы в ответ на функциональные пробы. Исходя из полученных данных, общая variability сердечного ритма, отраженная в SDNN, свидетельствует о преобладании активности симпатической системы у пациентов с постковидным синдромом [14]. С другой стороны, показатели RMSSD и HF при пробе с изометрической нагрузкой у пациентов с постковидным синдромом были выше, чем у здоровых лиц, что указывает на сдвиг вегетативных реакций с увеличением парасимпатических влияний [15]. Некоторые авторы предполагают, что повышение уровня провоспалительных цитокинов при COVID-19 сопровождается дисфункцией вегетативной нервной системы с преимущественной активацией симпатической системы [16]. Возможно, что чрезмерная активация симпатической нервной системы лежит в основе длительного постковидного синдрома и оказывает негативное влияние на процесс выздоровления [17]. L. Østergaard высказал предположение, что SARS-CoV-2 приводит к повреждению эндотелиоцитов и перитцитов, образованию тромбов в сосудах микроциркуляторного русла [18]. Выявлена прямая корреляционная связь между дисфункцией эндотелия и дизрегуляторной патологией вегетативной нервной системы [19].

Полученные данные подчеркивают роль вегетативной дисфункции в развитии длительного постковидного синдрома и обосновывают необходимость дальнейших исследований с использованием большей выборки пациентов и дополнительных методов оценки функций вегетативной нервной системы.

Литература

(п.п. 1-10; 13-19 см. References)

11. Ахмерова Л.Р., Фомин Ф.Ю. *Применение метода variability сердечного ритма в психоневрологической практике (Часть I)*. 2020.

12. Новиков Е.М., Стеблецов С.В., Ардашев В.Н., Кириллова Т.Б., Тарабарина Н.Б. Методы исследования сердечного ритма по данным ЭКГ: variability сердечного ритма и дисперсионное картирование (Обзорная статья). *Кремлевская медицина. Клинический вестник*. 2019; 4: 81-9.

References

1. Augustin M., Schommers P., Stecher M., Dewald F., Giesemann L., Gruell H., et al. Post-COVID syndrome in non-hospitalized patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study. *Lancet Reg Health Eur*. 2021 Jul;6:100122. doi: 10.1016/j.lanepe.2021.100122

2. Chan A.T., Drew D.A., Nguyen L.H., Joshi A.D., Ma W., Guo C.G., et al. COPE Consortium. The Coronavirus Pandemic Epidemiology (COPE) Consortium: A call to action. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020; 29(7): 1283-9. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-20-0606.

3. Gallagher S. *What is long Covid? Three quarters of people hospitalised suffer symptoms for three months or more*. Independent, 12 October 2020.

4. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., Madhavan M.V., McGroder C., Stevens J.S., et al. Post-acute COVID-19 syndrome. *Nat Med*. 2021 Apr; 27(4): 601-15. doi: 10.1038/s41591-021-01283-z

5. van den Borst B., Peters J.B., Brink M., Schoon Y., Bleeker-Rovers C.P., Schers H., et al. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Clin Infect Dis*. 2021 Sep 7; 73(5): e1089-e1098.

6. Blazhenets G., Schroeter N., Bormann T., Thurow J., Wagner D., Frings L., et al. Slow but evident recovery from neocortical dysfunction and cognitive impairment in a series of chronic COVID-19 patients. *J Nucl Med*. 2021 Jul 1; 62(7): 910-5. doi: 10.2967/jnumed.121.262128

7. Dani M., Dirksen A., Taraborrelli P., Torocastro M., Panagopoulos D., Sutton R., et al. Autonomic dysfunction in “long COVID”: rationale, physiology and management strategies. *Clin Med (Lond)*. 2021 Jan; 21(1): e63-e67. doi: 10.7861/clinmed.2020-0896

8. Raj S.R., Arnold A.C., Barboi A., Claydon V.E., Limberg J.K., Lucchi V.M., et al. American Autonomic Society. Long-COVID postural tachycardia syndrome: an American autonomic society statement. *Clin Auton Res*. 2021 Jun; 31(3): 365-8. doi: 10.1007/s10286-021-00798-2

9. Shouman K., Vanichkachorn G., Cheshire W.P., Suarez M.D., Shelly S., Lamotte G.J., et al. Autonomic dysfunction following COVID-19 infection: an early experience. *Clin Auton Res*. 2021 Jun; 31(3): 385-94. doi: 10.1007/s10286-021-00803-8

10. Buoite Stella A., Furlanis G., Frezza N.A., Valentinotti R., Ajcevic M., Manganotti P. Autonomic dysfunction in post-COVID patients with and without neurological symptoms: a prospective multidomain observational study. *J Neurol*. 2022 Feb; 269(2): 587-96. doi: 10.1007/s00415-021-10735-y

11. Akhmerova L.R., Fomin F.Yu. *Primenenie metoda variabel'nosti serdechnogo ritma v psikhonevrologicheskoi praktike (Chast' I)*. [Primenenie metoda variabel'nosti serdechnogo ritma v psikhonevrologicheskoi praktike (Chast' I)]. 2020.

12. Novikov E.M., Stebletsov S.V., Ardashev V.N., Kirillova T.B., Taranina N.B. ECG-based investigation methods: heart rate variability and dispersion mapping (literature review). *Kremlevskaya meditsina. Klinicheskiy vestnik*. 2019; 4: 81-9.

13. Ewing D.J., Campbell I.W., Murray A., Neilson J.M., Clarke B.F. Immediate heart-rate response to standing: simple test for auto-

- mic neuropathy in diabetes. *Br Med J.* 1978 Jan 21; 1(6106): 145-7. doi: 10.1136/bmj.1.6106.145.
14. Johnson C.D., Roe S., Tansey E.A. Investigating autonomic control of the cardiovascular system: a battery of simple tests. *Adv Physiol Educ.* 2013 Dec; 37(4):401-4. doi: 10.1152/advan.00065.2013
 15. Michael S., Graham K.S., Davis G.M. Oam. Cardiac Autonomic Responses during Exercise and Post-exercise Recovery Using Heart Rate Variability and Systolic Time Intervals-A Review. *Front Physiol.* 2017 May 29; 8:301. doi: 10.3389/fphys.2017.00301
 16. Fudim M., Qadri Y.J., Ghadimi K., MacLeod D.B., Molinger J., Piccini J.P., et al. Implications for neuromodulation therapy to control inflammation and related organ dysfunction in COVID-19. *J Cardiovasc Transl Res.* 2020 Dec; 13(6): 894-9. doi: 10.1007/s12265-020-10031-6
 17. Guilmot A., Maldonado Sloopjes S., Sellimi A., Bronchain M., Hansseeuw B., Belkhir L., et al Immune-mediated neurological syndromes in SARS-CoV-2-infected patients. *J Neurol.* 2021 Mar; 268(3): 751-7. doi: 10.1007/s00415-020-10108-x
 18. Østergaard L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation. *Physiol Rep.* 2021 Feb; 9(3):e14726. doi: 10.14814/phy2.14726
 19. Cieślak-Guerra U.I., Fila M., Kamiński M., Kotas R., Wróblewski J., Trzos E., et al. Correlation between the activity of the autonomic nervous system and endothelial function in patients with acute coronary syndrome. *Pol Arch Med Wewn.* 2014; 124(10): 509-15. doi: 10.20452/pamw.2456

Сведения об авторах:

Максимова Марина Юрьевна, доктор мед. наук, проф., руководитель 2-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии», eLibrary SPIN: 5389-7907. Researcher ID: C-7408-2012. Scopus Author ID: 7003900736, e-mail: ncnmaximova@mail.ru;

Галанина Анна Сергеевна, аспирант 2-го неврологического отделения ФГБНУ «Научный центр неврологии».