

DOI 10.34883/PI.2021.24.4.003
УДК 616-03+616.06+616.003+615.2

Цапаев В.Г., Цапаева Н.Л.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Tsapaev V., Tsapaeva N.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

О некоторых подходах к преодолению поствирусного синдрома COVID-19

Some Ideas how to Overcome
the Post-Virus Syndrome of COVID-19

Резюме

Представлены данные о клинических проявлениях постковидного синдрома и его патофизиологических механизмах в аспекте энергетического метаболизма. Дано обоснование использования экзогенного креатинфосфата для коррекции нарушений клеточного энергетического метаболизма при постковидном синдроме. Приводятся результаты клинических исследований, подтверждающие целесообразность предлагаемого терапевтического подхода к коррекции последствий перенесенного COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, поствирусный синдром, креатинфосфат.

Abstract

Clinical manifestations of the post-COVID syndrome and the accompanied metabolic disorders are presented in the article. The rationale of treatment with an exogenic phosphocreatine is given. The overview of clinical studies is presented to substantiate the feasibility of the proposed treatment approach.

Keywords: COVID-19, post-virus syndrome, phosphocreatine.

Директор Европейского бюро ВОЗ Ханс Клюге в своем докладе в феврале 2021 г. сообщил: «Сегодня уже известно, что новый коронавирус атакует не только легкие, но и множество других органов, включая мозг, почки, сердце, сосуды. Изучение долгосрочных симптомов и последствий COVID-19 стало приоритетным для Всемирной организации здравоохранения... Выделены основные постковидные симптомы:

- Парализующая слабость – у многих пациентов, перенесшихковидную инфекцию, сохраняется настолько выраженная мышечная слабость, что это не позволяет им заниматься привычными делами, вплоть до обычного самообслуживания.
- Болевой синдром – боли в мышцах, суставах, головные боли и парестезии, достоверно снижающие качество жизни.

- Одышка – чувство нехватки воздуха, неполный вдох, апноэ, дискомфорт в грудной клетке, наблюдающиеся у пациентов с нормальными показателями при контрольных рентгеновских и КТ-исследованиях.
- Инсомния – нарушение сна, приводящее к понижению стрессоустойчивости и снижению работоспособности. Проявляется эмоциональной нестабильностью, невозможностью противостоять раздражителям внешней среды, что может привести к психологическим расстройствам в виде депрессии, панических атак и когнитивных нарушений (потеря памяти, «туман в голове», дезориентация в пространстве), которые в том или ином виде встречаются у большинства пациентов, перенесших COVID-19. Сотрудники Оксфордского университета в ходе исследования 69 млн электронных медицинских карт в США и 62 тыс. историй болезней граждан Великобритании, перенесших COVID-19, установили, что каждый 5-й пациент сталкивается с инсомнией, тревожностью и депрессией (отчет опубликован в журнале *The Lancet Psychiatry* в ноябре 2020 г.).
- Нарушение терморегуляции – длительный субфебрилитет (37,0–37,4 °C) или стойкое понижение температуры тела (35,5–36,0 °C), которые ничем не регулируются.
- Потеря обоняния, искажение запаха/вкуса могут оставаться достаточно длительное время, но встречаются реже других симптомов.

К более редким симптомам постковидного синдрома относятся поражения кожи (сосудистые и васкулитные проявления, крапивница, капиллярные сетки, «чешуйчатые» губы), выпадение волос, зубов, кистозные образования в полости челюстей.

У пациентов, даже ранее не страдавших артериальной гипертензией, отмечаются резкие скачки давления и пульса, аритмии, ортостатическая тахикардия. Зарегистрированы случаи развития сахарного диабета».

Таким образом, постковидный синдром, получивший название Long Covid, – это последствия коронавирусной инфекции (COVID-19), при которой до 50% людей, ее перенесших, страдают от долгосрочных симптомов, дляящихся от 1 до 6 месяцев и даже более. По данным европейских исследователей, постковидная симптоматика наблюдается у более чем 87% пациентов, перенесших COVID-19, в течение 60 дней после начала заболевания. При этом, по данным Nalbandian A. и соавт. (2021), слабость и мышечная слабость встречаются у 53,1%, одышка – 44,3%, инсомния с психологическими и когнитивными расстройствами – 38,6%, боли в суставах – 27,3%, боли в груди – 21,7% пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию [1].

Наиболее часто встречающийся синдром слабости не является специфическим признаком COVID-19 и характерен для многих поствирусных и постбактериальных инфекций. Под этим термином подразумеваются мышечные и неврологические расстройства в виде слабости и боли. Наиболее частая их локализация – нижние конечности, хотя верхние конечности и спина также часто вовлекаются в этот процесс.

Активное изучение постинфекционного синдрома слабости фактически началось в 60-х гг. XX столетия, когда ряд эпидемических вспышек инфекционных заболеваний привели к заключению, что постинфекционный синдром не является спорадическим последствием перенесенной инфекции, а представляет довольно широко распространенное

явление. Это обстоятельство говорит о том, что в основе постинфекционного синдрома лежат фундаментальные патофизиологические процессы.

После эпидемической вспышки миалгического энцефаломиелита в Далстоне (Англия) в 1955 г. исследования, проведенные Postkatzer с соавт. у лиц, перенесших это заболевание, выявили избыточную креатинурию в сочетании с повышением соотношения креатина/креатинина, что свидетельствовало о повреждении мышечной ткани (Цит. по: [2]). Детальное изучение биохимических показателей позволило установить сопряженность этих изменений с нарушением окислительного метаболизма. Эти данные согласуются с результатами наблюдений за больными COVID-19 в Ухане (Китай). У 19% больных выявлено повышение уровня креатинкиназы в плазме крови – более 200 ЕД/л при верхней границе нормы 12,6 ЕД/л [3].

Диффузное поражение альвеолярного эпителия и деструкция гемо-содержащих порфиринов в эритроцитах являются характерными признаками COVID-19, независимо от стадии заболевания. Эти нарушения ухудшают аэробные процессы энергетического обеспечения организма. Для COVID-19 характерны снижение кислородной сатурации крови и синдром мышечной слабости. Этому способствуют и разнообразные регуляторные, метаболические, воспалительные и иммунологические нарушения, такие как цитокиновый штурм, окислительный стресс, эндотелиальная дисфункция, микроэмболизация, активация катаболических процессов в миоцитах и другие факторы. Кроме того, ковидная инфекция вызывает повышение энергозатрат организма на обеспечение работы иммунной системы, воспалительную реакцию и репаративные процессы. Симптомы усталости и повышенной утомляемости в данном случае являются признаками недостаточного энергообеспечения, которое организм пытается компенсировать ограничением свободной активности.

На клеточном уровне замедление скорости передачи сигнала с моторного нейрона на мышечное волокно при синдроме усталости предс следует ту же цель – ограничение мышечной активности для предотвращения метаболического истощения миоцитов.

Соответственно, постковидную миопатию следует интерпретировать не как специфическую патологию, а как результат мультисистемных изменений, часть из которых перечислена выше.

На рис. 1 наглядно демонстрируются различия в структуре энергетического баланса организма при бессимптомной и тяжелой формах COVID-19.

Энергетический дефицит обусловлен не только повышением энергетических затрат, но и снижением синтеза АТФ в результате окислительного стресса и митохондриальной дисфункции. Кроме того, в инфицированных клетках вирус переключает метаболизм на синтез белков и липидов, необходимых ему для собственной репликации, что также отвлекает существенные энергетические ресурсы. Косвенным подтверждением является то, что в наибольшей степени функциональные повреждения отмечаются в органах и тканях с высоким уровнем потребления энергии, таких как нервная ткань, скелетная мускулатура, миокард и почки.

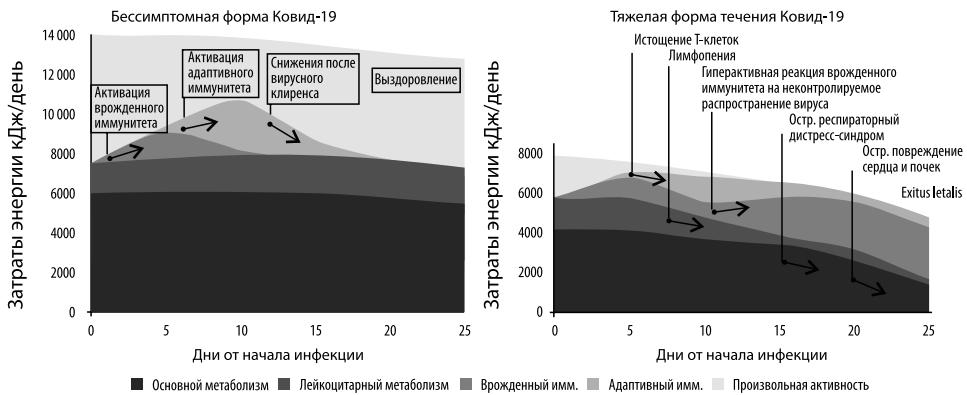


Рис. 1. Энергетический баланс при бессимптомном и тяжелом течении COVID-19 (Цит. по: [4])

Fig. 1. Energy balance in asymptomatic mild and severe course of COVID-19

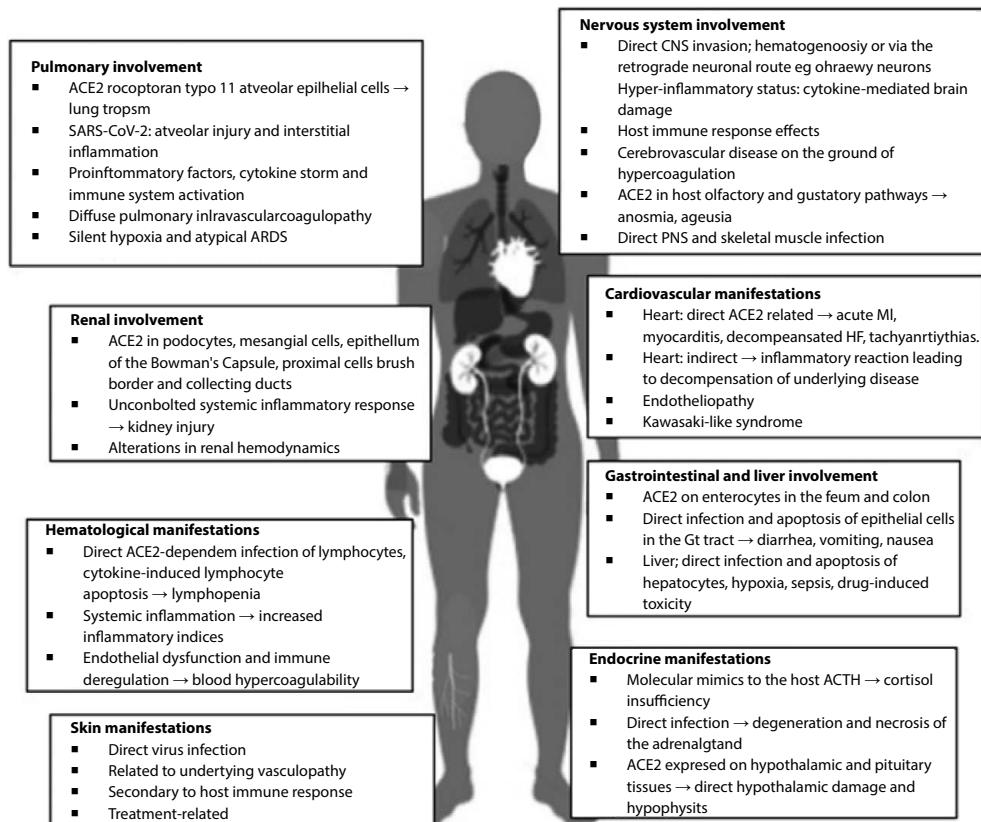


Рис. 2. Экстрапулмональные клинические манифестации при COVID-19 (Цит. по: [5])

Fig. 2. Extrapulmonary clinical manifestation of COVID-19



На рис. 2 показана приблизительная палитра возможных органных патологических последствий ковидной инфекции.

Таким образом, снижение энергетического потенциала клеток является ключевым патофизиологическим фактором, определяющим механизм поствирусного, в том числе и постковидного, синдрома. Правильнее это заболевание обозначать как поствирусный синдром утомляемости/усталости, как это определено в коде 8E49 11-й версии Международной классификации болезней [14]. Поствирусный синдром утомляемости – это продолжительное состояние, характеризующееся выраженным затяжным недомоганием после физической нагрузки, расстройством различных когнитивных функций, невоспалительными миалгиями, суставными болями и инсомнией [5].

В настоящее время не существует патогномоничных критериев диагностики и утвержденных протоколов лечения этого синдрома, что стимулирует потребность в их поиске и разработке. В этой связи нам представляется перспективной ЯМР-спектроскопия, которая позволяет оценить такие параметры, как N-ацитиласпартат, креатин, холин, мио-инозитол, лактат, липиды, глутамат, аланин, АТФ, креатинфосфат, pH и др. [6, 7].

Как видно из рис. 3, ЯМР-спектроскопия открывает заманчивые перспективы оценки клеточного метаболизма *in vivo*.

Применяемое в настоящее время МРТ-оборудование заточено под детекцию протонных ядер воды. Чтобы регистрировать фосфорный спектр, необходимы дополнительное оснащение и программное обеспечение. Диагностические потребности, порожденные ковидной пандемией, превратили экзотический метод МРТ в рутинный. Это говорит о том, что при возникновении серьезной потребности ЯМР-диагностика клеточного энергетического метаболизма также может стать общепринятой.

Универсальной молекулой, обеспечивающей все метаболические процессы, является АТФ. Клетка не содержит запасов АТФ и регенерирует ее по потребности. Среднее время жизни АТФ невелико. В течение

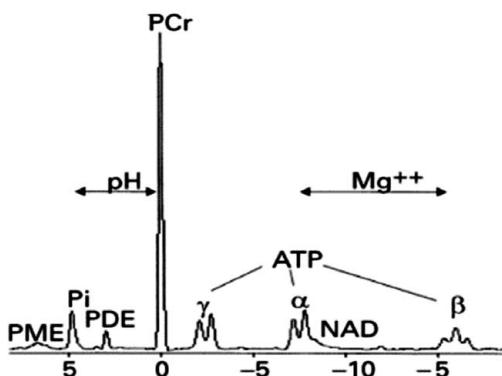


Рис. 3. ЯМР 31P спектр икроножной мышцы человека (Цит. по: [9])

Fig. 3. NMR 31P spectrum of human calf muscle

суток она подвергается регенерации около 2000–3000 раз. Молекула АТФ представляет собой молекулярный комплекс, состоящий из нуклеотида аденина, сахара рибозы и присоединенных к ней 3 фосфатных групп (рис. 4). Химическая связь фосфатных групп получила название макроэргической связи. Ее принято обозначать знаком ~. При гидролизе АТФ в реакции: $\text{ATP} \rightarrow \text{ADP} + \text{Pi}$ – высвобождается энергия в количестве 30,5 кДж/моль, или около 7,2 ккал/моль, а при полном гидролизе до АМФ – 45,6 кДж/моль (ккал/моль).

Таким образом, процесс сохранения и передачи энергии в клетке заключается в преобразовании энергии протонов связей С-Н, главным образом углеводов и жирных кислот, в энергию макроэргических фосфатных связей аденоzinовых соединений: АМФ, АДФ, АТФ. В реальных условиях АТФ и АДФ присутствуют в клетке, как и положено кислоте, в виде анионов ATF^{4-} и ADF^{3-} . Снаружи митохондрий почти вся АТФ находится в виде соединения с двухвалентным магнием Mg-ATF^{2-} .

У АДФ средство к Mg очень низкое, и поэтому ей «уютнее» быть внутри митохондрий, ожидая регенерации. Нужно отметить еще одно важное обстоятельство. Mg и АТФ способны образовывать 2 изомера: $\gamma\text{-}\beta\text{-MgATF}^{2-}$ и $\beta\text{-}\alpha\text{-MgATF}^{2-}$. Трифосфатные группы у этих изомеров наподобие хвоста скорпиона загнуты по-разному, и многие ферменты предпочитают один определенный тип изомера. Этот механизм повышает надежность обеспечения энергией наиболее важных процессов в клетке. Для непосредственного транспорта АТФ через митохондриальную мембрану требуются специальные белковые транспортеры, что затрудняет миграцию АТФ к месту потребления энергии – миофибриллам. Мобильным переносчиком макроэргической связи является креатинфосфат (КФ), переносящий в митохондриях фосфатную группу с АТФ на АДФ в зоне потребления энергии (рис. 5).

ATP Structure

ATP = Adenosine TriPhosphate

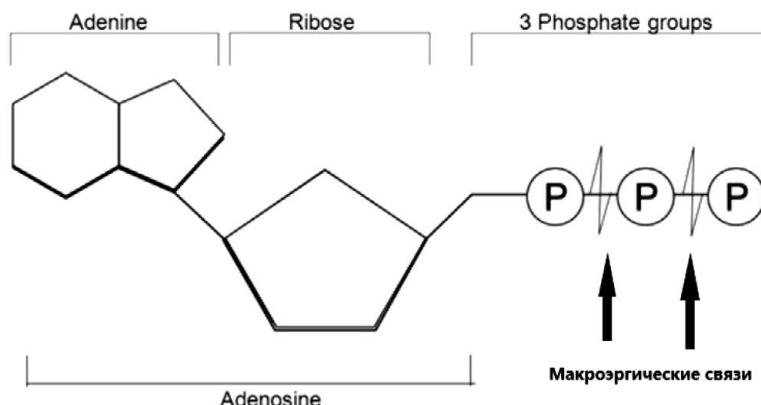


Рис. 4. Структурная формула аденоzinтрифосфорной кислоты

Fig. 4. Structure of adenosine triphosphate acid

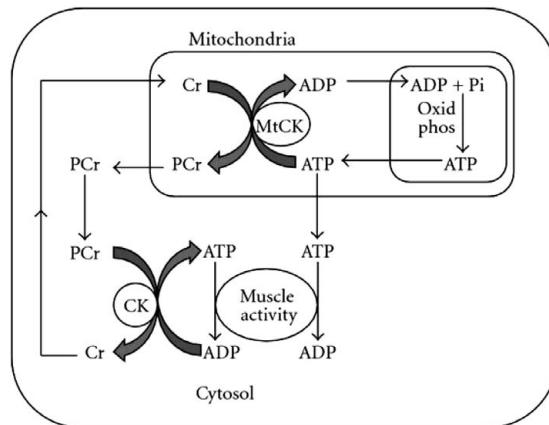


Рис. 5. Креатинфосфатный цикл

Fig. 5. Creatine phosphate cycle

В тканях с высоким расходом энергии, таких как кардиомиоциты и нейроны, и клетках с интенсивными пиковыми нагрузками, таких как миоциты, возникает необходимость обеспечения определенной стабильности уровня АТФ. Эффективное использование энергии АТФ возможно лишь в том случае, если высвобождение энергии пространственно сопряжено с ее акцепцией. Клетки предпочитают обходиться минимальным количеством АТФ, компенсируя энергетические потребности высокой скоростью фосфорилирования АДФ. Креатинфосфат (КФ) как раз и обеспечивает этот процесс, являясь буфером макроэргических связей. Из представленного рис. 5 видно, что КФ выполняет 3 основные функции, сопряженные с энергетикой клетки: стабилизирует концентрацию АТФ в клетке; создает пространственный энергетический буфер; а соотношение КФ/КФК является метаболическим регулятором, препятствующим повышению уровня АДФ и протонов в клетке. Количество КФ существенно превосходит содержание АТФ в клетке. Особенно это выражено в кардиомиоцитах, где его содержание в 3 раза выше, чем АТФ. При миокардиальной ишемии и гипоксии наблюдается снижение уровня клеточного КФ и снижение отношения КФ/АТФ. Этот показатель коррелирует с выраженностью сердечной недостаточности, а его повышение, соответственно, указывает на улучшение миокардиальной энергетики [8].

Необходимо сказать, что кроме энергетического аспекта, КФ обладает еще рядом функций, имеющих важное значение. КФ ингибирует фермент, разрушающий АМФ. КФ снижает накопление лизофосфатидилхолина и лизофосфатидилэтаноламина в клетках, что стабилизирует клеточные мембранны. В клиническом аспекте этот процесс в кардиомиоцитах предотвращает развитие аритмий. Кроме этого, КФ может непосредственно взаимодействовать с мембранами фосфолипидов как на внешней, так и на внутренней стороне мембранны. Происходит взаимодействие электрических зарядов молекул по типу цвиттер-иона. Цвиттер-ион – молекула, которая, являясь в целом электронейтральной,

в своей структуре имеет функциональные группы, несущие как отрицательный, так и положительный заряд. Цвиттер-ионные соединения высокополярны, и поэтому, как правило, обладают хорошей растворимостью в полярных растворителях, таких как вода и диметилсульфоксид, и слабой – в большинстве органических неполярных растворителей.

Установлено, что КФ оказывает также антиоксидантное действие и снижает высвобождение некоторых медиаторов воспаления. Снижение энергетического потенциала клетки, например при гипоксии или ишемии, в первую очередь приводит к снижению содержания КФ. Деградация АТФ – это более глубокое расстройство метаболизма, восстановление которого может занять несколько недель или даже месяцев. В то же время восстановление уровня КФ происходит в течение минут или часов после нормализации оксигенации.

Эта динамика КФ хорошо изучена в спортивной медицине, что явилось обоснованием рекомендовать экзогенный КФ для профилактики развития синдрома острого и хронического физического перенапряжения и улучшения адаптации спортсменов к экстремальным физическим нагрузкам. В этом аспекте экзогенный креатинфосфат занимает особое место как препарат биоэнергетической направленности с более чем 40-летней историей. Результаты исследования Walker J.B., доказывающие его возможное практическое применение, опубликованы еще в 1979 г. [1]. Обоснованием для показаний широкого применения экзогенного КФ явились публикации Landoni G. и соавт. (2016), Mingxing F. и соавт. (2017), представивших убедительные доказательства высокого уровня, подтверждающие кардиопротективную эффективность экзогенного КФ в различных клинических ситуациях [2, 3].

Применение экзогенного КФ в кардиохирургии было апробировано в качестве компонента кардиоплегии для достижения кардиопротекции при кардиохирургических операциях. Клинически экзогенный КФ обеспечивает более эффективное и быстрое восстановление синусового ритма, уменьшает необходимость в дефибрилляциях после снятия зажима с аорты и уменьшает потребность в инотропной поддержке в постперfusionном периоде [4, 5]. В настоящее время у кардиохирургических больных, в том числе со снижением сократительных резервов миокарда, продолжают применять КФ как компонент интенсивной терапии [6].

Опыт применения экзогенного КФ у пациентов высокого риска, которым выполняют экстракардиальные оперативные вмешательства, относительно ограничен, хотя актуальность проблемы адьювантной кардиопротекции в этой клинической ситуации не вызывает сомнений [7]. Доказана высокая эффективность применения КФ при выполнении сосудистых вмешательств у больных высокого риска [8]. Недавно опубликованы результаты исследования, показавшего, что periоперационное использование экзогенного КФ у онкологических больных старшей возрастной группы с высоким кардиоваскулярным риском снизил частоту развития острого коронарного синдрома с 7,8 до 0%, позволил предотвратить какие-либо осложнения у каждого четвертого больного и на 5 суток сократить длительность госпитализации [9]. Результаты ряда рандомизированных многоцентровых исследований использования КФ при острым инфаркте миокарда продемонстрировали уменьшение

электрокардиографических признаков ОИМ, уменьшение выброса в кровь МВ-КФК и тропонина, значительное снижение частоты желудочковых аритмий. Д.Г. Иосселиани и соавт. показали, что интракоронарное введение КФ во время чрескожной коронарной ангиопластики при ОКС существенно уменьшает объем некротизированного миокарда [10]. Накоплен значительный положительный опыт применения экзогенного КФ при лечении больных с ХСН. Детально проанализирована динамика клинических проявлений ХСН, фракции выброса, толерантности к физической нагрузке, повышения качества жизни, отмеченного у 72% пациентов при заполнении анкеты-опросника Seattle Angina Questionnaire [11]. Учитывая данные о значимости нарушений метаболизма КФ при ХСН, использование экзогенного КФ представляется патогенетически обоснованным.

В последнем из опубликованных обзоров, посвященных клиническому использованию экзогенного КФ, А. Gaddi и соавт. указывают, что препарат имеет реальные перспективы применения при патологии скелетной мускулатуры, лечении гипоксии и повреждении почек, при пурпуре Шенлейна – Геноха, вирусном миокардите, повреждении миокарда после неонатальной асфиксии, кардиоцеребральном синдроме при ОИМ и постгипоксической энцефалопатии [9].

Пандемические масштабы распространения COVID-19 и частота постинфекционной патологии с неизбежностью бросают новые вызовы перед системой здравоохранения: наряду с необходимостью ликвидации эпидемического процесса и распространения заболевания возникает потребность в масштабных реабилитационных мероприятиях в целях восстановления не только трудоспособности, но и качества жизни переболевшего. Развитие постковидного синдрома более чем у 87% пациентов, перенесших COVID-19, из которых у 26–53% наблюдаются полиорганные повреждения, указывает на необходимость разработки методов активной реабилитации, включающих эффективную патогенетическую медикаментозную коррекцию. Поскольку снижение энергетического потенциала клеток является ключевым патофизиологическим фактором, определяющим механизм постковидного синдрома, о чем нами подробно сказано выше, представляется обоснованным включение экзогенного креатинфосфата¹ в схему реабилитационной терапии.

Важнейшим фармакологическим эффектом КФ являются восстановление биоэнергетики клеток, повышение внутриклеточного пула АТФ и, соответственно, активизация мышечного сокращения; экзогенный ФК обладает мембранопротекторным эффектом, в результате чего «закрываются» дефекты фосфолипидного слоя мембранны.

Экзогенный ФК улучшает микроциркуляцию за счет ингибирования АДФ-зависимой агрегации тромбоцитов [12]. КФ, влияя на мембрну

¹ Во всех работах по клиническому применению креатинфосфата, на которые ссылаются в настоящей статье, исследователи использовали креатинфосфат производства Alpha-Wasserman.

эритроцитов, повышает их пластичность и деформируемость. Улучшение микроциркуляции закономерно облегчает доставку кислорода к тканям миокарда, скелетных мышц и головного мозга.

Еще одной аргументированной причиной необходимости применения экзогенного КФ в восстановительном периоде является достаточно часто встречающееся наличие вирусного поражения миокарда. По данным одного из первых исследований, посвященных клиническому течению COVID-19, проведенных вирусологами Уханя, у 5 пациентов (12%) из 41 диагностирован миокардит, подтвержденный данными морфологического и иммуногистохимического анализа [13]. В самом начале пандемии европейские клиницисты при описании пациентов с коронавирусной инфекцией старались избегать термина «миокардит». Это связано в первую очередь с жесткой приверженностью европейских экспертов по болезням миокарда к обязательной морфологической и иммуногистохимической верификации миокардита [14]. С этой точки зрения представляют несомненный интерес результаты аутопсии пациентов с коронавирусной инфекцией, представленные российскими исследователями Коган и соавт. (2020). Получено морфологическое и иммуногистохимическое подтверждение развития лимфоцитарного вирусного миокардита при COVID-19. Авторы акцентируют внимание на особенностях миокардита при COVID-19 – наличии коронариита и возможности сочетания миокардита с лимфоцитарным эндо- и перикардитом [13].

В настоящее время нет достоверного статистического материала по частоте развития миокардита, ассоцииированного с коронавирусом. Идет накопление данных, формирование исследовательских баз, определение диагностических унифицированных протоколов неинфекционного исследования миокарда. Наш собственный клинический опыт наблюдения за пациентами с подтвержденным COVID-19 на протяжении 2020–2021 гг. свидетельствует о том, что введение в диагностический алгоритм МРТ сердца значительно увеличило выявляемость мио-перикардитов. Благоприятное течение вирусного поражения миокарда у большинства пациентов, с нашей точки зрения, объясняется ранним назначением дексаметазона, в соответствии с Протоколами лечения COVID-19. Вероятно, что проводимые целенаправленные в настоящее время исследования позволят чаще диагностировать и коронарииты. Для этой когорты пациентов характерно наличие ЭКГ-признаков ишемии, диффузных зон гипокинеза, по данным ЭХО-КГ, при отсутствии поражения коронарного русла при коронароангиографии. Вполне закономерно, что в таких сложных клинических ситуациях, обусловленных нарушениями клеточной биоэнергетики, применение экзогенного КФ, обладающего отчетливыми кардиопротекторными свойствами, позволяет снизить риск различных осложнений, в том числе и ятрогенных, повышая общую результативность лечения.

Учитывая размах и продолжительность пандемии, вызванной COVID-19, при которой до 50% людей, перенесших коронавирусную инфекцию и отмечающих резкое снижение качества жизни, страдают от долгосрочных симптомов, дляющихся до 6 месяцев и дольше, эту медико-социальную проблему можно определить как мировой форс-мажор для любой системы здравоохранения в любой стране мира. Исходя из того,

что ключевым патофизиологическим фактором, определяющим механизм постковидного синдрома, является снижение энергетического потенциала клеток в тканях с высокой метаболической активностью, таких как миокард, скелетные мышцы, головной мозг, можно заключить, что сформировались все условия для ренессанса применения экзогенного креатинфосфата у этой категории пациентов в отделениях посткоронавирусной реабилитации. Новый виток интереса к давно известному препарату, обладающему метаболической и биоэнергетической направленностью, обусловлен появлением убедительных доказательств высокого уровня, подтверждающих его клиническую эффективность.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Walker J.B. (1979) Creatine: biosynthesis, regulation, and function. *Adv. Enzymol. Relat. Areas. Mol. Biol.*, vol. 50, pp. 117–242.
2. Landoni G., Zangrillo A., Lomivorotov V. (2016) Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery, no 4, vol. 23, pp. 837–646.
3. Mingxing F., Landoni G., Zangrillo A. (2018) Phos phocreatine in Cardiac Surgery Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth.*, vol. 32, pp. 762–779.
4. Semenovsky M.L., Shumakov V.I., Sharov V.G. (1987) Protection of ischemic myocardium by exogenous phosphocreatine. II. Clinical, ultrastructural, and biochemical evaluations. *J Thorac. Cardiovasc. Surg.*, vol. 94, pp. 762–769.
5. Mastoroberto P., Di Tommaso L., Chello M. (1992) Creatine phosphate protection of the ischemic myocardium during cardiac surgery. *Current Therapeutic Res.*, vol. 51, pp. 37–45.
6. Yavorovsky A.G., Kozlov I.A. (2017) *Vozmozhnosti adjuvantnoi metabolicheskoi cardioproteccii exogennym fosfocreatinom. Aduvantraja cardioproteccia u cardiotkhirurgicheskikh bolnikh* [Options of adjuvant metabolic cardioprotection with exogenous phosphocreatine. Adjuvant cardioprotection in cardiosurgical patients]. M.: PharmEtika, pp. 142–161.
7. Kozlov I., Yavorovsky A. (2018) Exogennyi phosphocreatine kak cardilprotector v khirurgii i intensivnoi kardiologii: analiticheskiy obzor [Exogenous phosphocreatine as cardioprotector in surgery and intensive cardiology: analytical review]. *Medicinskij alfabit*, vol. 1. *Neotlozhnaya medicina*.
8. Mastoroberto P., Chello M., Zofrea S. (1995) Cardioprotective Effects of Phosphocreatine in Vascular Surgery. *Vascular Surgery*, no 4, vol. 29, pp. 255–260.
9. Derbugov V.N., Potapov A.L., Potievskaya V.I. (2017) Primenenie ekzogenного fosfokreatina u pacientov pozhilogo i starychego vozrasta, operiruemym po povodu kolorektal'nogo raka [Use of exogenous phosphocreatine in elderly and senile patients operated on for colorectal cancer]. *Obshchaya reanimatologiya*, no 4, vol. 13, pp. 38–45.
10. Losseiani D.G., Koledinskij A.G., Kuchkina N.V. (2014) Ogranichivaet li vnutrikoronarnoe vvedenie fosfokreatina reperfuzionnoe povrezhdenie miokarda pri angioplastike infarktovtvetstvennoj koronarnoj arterii v ostrom periode infarkta [Does the intracoronary introduction of phosphocreatine limit the reperfusion damage of myocardium in angioplasty of infarction-responsible coronary artery in the acute period of infarction]. *Intervencionnaya kardiologiya*, no 6, pp. 11–16.
11. Nalbandian A. (2021) Post-acute COVID-19 syndrome. *Nature Medicine*, vol. 27, pp. 601–615.
12. Bannister B.A. (1988) Post-infectiousdiseasesyndrome. *Postgraduate Medical Journal*, vol. 64, pp. 559–567.
13. Mao L. (2020) Neurological manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.*, Apr. 10.
14. World Health Organization (2019) *International Classification of Diseases for Mortality and Morbidity Statistics*. 11th Revision. Available at: <https://icd.who.int/browse11/l-m/en>.
15. Lim E.J., Son C.G. (2020) Review of case definitions for myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J. Transl. Med.*, vol. 18, p. 289.
16. Hamsini B.C. (2018) *Clinical Application of MR Spectroscopy in Identifying Biochemical Composition of the Intracranial Pathologies. GABA And Glutamate – New Developments In Neurotransmission Research*.
17. Heerschap A. (1999) Introduction to in vivo 31P magnetic resonance spectroscopy of (human) skeletal muscle. *Proceedings of the Nutrition Society*, vol. 58, pp. 861–870.
18. Neubauer S., Krahe T., Schindler R., Horn M., Hillenbrand H., Entzroth C. (1992) 31P magnetic resonance spectroscopy in dilated cardiomyopathy and coronary artery disease. Altered cardiac high-energy phosphate metabolism in heart failure. *Circ.*, no 6, vol. 86, pp. 1810–8.
19. Gaddi A.V., Galuppo P., Yang J. (2017) Creative Phosphate Administration in Cell Energy Impairment Conditions: A Summary of Past and Present Research. *Heart, Lung and Circulation*, vol. 26, pp. 1026–1035.
20. Surazakov A., Klassen A., Gizinger O. (2013) The bioenergetics of COVID-19 immunopathology and the therapeutic potential of biophysical radiances. *Journal of Photochemistry & Photobiology. B: Biology*, vol. 20, pp. 1–9.
21. Sarkesh A. (2020) Extrapulmonary Clinical Manifestations in COVID-19 Patients. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, no 5, vol. 105, pp. 1783–1796.

Подана/Submitted: 23.05.2021

Принята/Accepted: 14.06.2021

Контакты/Contacts: tsapaev@rambler.ru, ntsapaeva@yandex.ru