

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Деева Марина Владимировна

**ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ И ДИНАМИЧЕСКИЕ
ХАРАКТЕРИСТИКИ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ
ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ
ДИСЦИРКУЛЯТОРНОЙ ЭНЦЕФАЛОПАТИЕЙ,
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19 С ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ**

3.1.24. Неврология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук,
доцент Кичерова О. А.

Тюмень - 2026

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	21
1.1. Актуальность темы исследования.....	21
1.2. Постковидный синдром: определение понятия, эпидемиология, классификация	22
1.3. Патогенетические механизмы формирования постковидного синдрома.....	25
1.3.1. Патогенез поражения центральной нервной системы.....	27
1.4. Неврологические проявления постковидного синдрома.....	32
1.5. Влияние постковидного синдрома на качество жизни	42
1.6. Влияние коморбидной патологии на течение постковидного синдрома.....	43
1.6.1. Взаимосвязь дисциркуляторной энцефалопатии и постковидного синдрома	44
1.6.2. Особенности течения постковидного синдрома в пожилом возрасте	46
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	50
2.1. Характеристика контингента обследованных и организация исследования.....	50
2.2. Инструментарий и методы обследования	51
2.2.1. Верификация неврологических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19	54
2.2.2. Нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких	54

2.2.3.	Стандартизованная оценка психоэмоциональных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких.	56
2.2.4.	Субъективная оценка параметров сна у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких.....	59
2.2.5.	Психометрическая оценка вегетативных нарушений и астении у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких	61
2.3.	Дополнительные инструментально-лабораторные методы исследования	65
2.4.	Статистическая обработка данных	66
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ		67
3.1.	Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов.....	67
3.2.	Особенности неврологических проявлений постковидного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких	85
3.3.	Клинико-анамнестические и инструментальные предикторы неблагоприятного течения ДЭП после перенесенной COVID-19, осложненной пневмонией	98
3.3.1.	Влияние половых различий на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких).....	98
3.3.2.	Влияние объема поражения легких на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких).....	100

3.3.4.	Влияние факта лечения в отделении анестезиологии и реанимации на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)	105
3.3.5.	Влияние применения глюкокортикостероидных препаратов на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких).....	107
3.3.6.	Влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенного COVID-19 с поражением легких).....	110
3.4.	Динамика неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев.....	112
3.5.	Предикторы течения неврологических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией с постковидным синдромом	118
3.5.1.	Влияние половых различий на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких	118
3.5.2.	Влияние объема поражения легких на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких	120
3.5.3.	Влияние уровня минимальной зарегистрированной сатурации O ₂ на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких	122

3.5.5. Влияние применения препаратов глюкокортикостероидного ряда на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких.....	126
3.5.6. Влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких.....	128
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	132
ВЫВОДЫ	150
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	152
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	154
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	157

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы

Начало 2020 года ознаменовалось для мирового сообщества масштабной пандемией, спровоцированной новым коронавирусом SARS-CoV-2. С момента первой регистрации случаев заболевания COVID-19 в декабре 2019 года и по настоящее время последствия инфекции привели к гибели свыше 7 миллионов человек по всему миру [239]. Возникшая в мире чрезвычайная ситуация в области общественного здоровья сделала борьбу с коронавирусной инфекцией и ее последствиями приоритетной задачей мирового здравоохранения [6].

Несмотря на то, что в результате разработки вакцин против SARSCoV-2 удалось существенно снизить заболеваемость и смертность от COVID-19, неверно утверждать, что проблема новой коронавирусной инфекции полностью решена. Есть основания полагать, что мировому врачебному сообществу еще предстоит длительная борьба с последствиями заболевания. Несмотря на сравнительно недавнее появление и изучение COVID-19, уже имеется значительный объем данных, указывающих на существование сложной, многоаспектной проблемы – постковидного синдрома. Этот синдром характеризуется длительным сохранением патологических признаков у людей, перенесших коронавирусную инфекцию [5]. Исследования показывают, что вероятность развития постковидного синдрома варьируется в зависимости от тяжести перенесенного заболевания: от 10 до 35% у пациентов с легкой формой и до 80% у тех, кто переболел в тяжелой форме [88, 135].

Нейротропность и нейровирулентность вируса обуславливает возникновение неврологических проявлений постковидного синдрома. Патогенез их развития еще нуждается в уточнении, однако уже известны основные патологические механизмы: прямое цитопатическое действие вирусных частиц

SARS-CoV-2, нарушение регуляции иммунной системы, гипоксия, нарушения реологии крови и др. [94, 128, 193].

Наиболее частыми неврологическими проявлениями постковидного синдрома являются астения, когнитивные нарушения, диссомнические нарушения, расстройства психопатического спектра (тревожно-депрессивные расстройства). По данным ряда исследований, у пациентов, перенесших COVID-19, часто регистрируются такие неврологические проявления, как головная боль, головокружение и расстройства чувствительности [131]. При этом отмечается, что выраженность отдельных неврологических синдромов не всегда зависит от степени тяжести перенесенной инфекции [2, 33, 65, 144, 223] и имеют одинаковую представленность в разных возрастных группах [135, 186]. Есть и другие данные, демонстрирующие, что выраженность, например, когнитивных нарушений определяется тяжестью перенесенного COVID-19 [196], при этом более высокий риск их развития отмечается у пациентов пожилого возраста [192]. Некоторые исследователи отмечают, что относительный риск развития деменции у пожилых пациентов в первые 6 месяцев после коронавирусной инфекции в 1,7 раза выше, чем после обычной ОРВИ [68]. Наряду с тяжестью перенесенного COVID-19, отмечаются и другие предположительные факторы риска развития КН. Так, в исследовании М. Almeria и соавт. [104] показано, что наличие головной боли, аносмии, дисгевзии и диареи в течение острого периода инфекции, было ассоциировано с появлением устойчивых когнитивных нарушений после выздоровления.

В настоящее время одной из актуальных задач является исследование взаимосвязи сопутствующих заболеваний и особенностей течения постковидного синдрома. Установлена связь между предикторами в виде пожилого возраста и коморбидных патологий (сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания) и неблагоприятным прогнозом при COVID-19. Наличие артериальной гипертензии, ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, острого нарушения мозгового кровообращения или дисциркуляторной энцефалопатии статистически значительно увеличивает риск

тяжелого течения инфекции и внутрибольничной смертности [1, 8, 23, 195]. Предполагается, что гиперкоагуляция, нарушения регуляции ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), хроническое воспаление и иммунные дисфункции играют важную патогенетическую роль, негативно влияя на течение постковидного синдрома у пациентов с сосудистыми факторами риска. Однако, влияние постковидного синдрома на прогрессирование, клиническую картину и прогноз хронической цереброваскулярной патологии (в частности, дисциркуляторной энцефалопатии) в краткосрочной и долгосрочной перспективе после COVID-19 остается малоизученным.

Сосудистые заболевания головного мозга являются ведущей причиной смертности и инвалидизации в Российской Федерации [12, 26] Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – это одна из наиболее распространенных форм цереброваскулярных нарушений в старшей возрастной группе. Данная патология играет ключевую роль в генезе когнитивных расстройств, которые, в свою очередь, серьезно снижают качество жизни пациентов и отягчают прогноз [17, 18, 26, 27].

На сегодняшний день получены данные, свидетельствующие о негативном влиянии перенесенного COVID-19 и постковидного синдрома на патогенетические механизмы ДЭП. По данным исследований, в долгосрочной перспективе перенесенная COVID-19, особенно с поражением легких, может оказывать неблагоприятное влияние на течение дисциркуляторной энцефалопатии, ввиду прогрессирования церебральной микроангиопатии посредством целого ряда патологических процессов [1, 13, 32, 138, 140]. Кроме того, отрицательное действие на процессы церебральной гемодинамики реализуются не только за счет поражения микрососудистого русла, но и за счет снижения скоростных показателей в бассейнах магистральных артерий [34, 61]. В совокупности комплекс вышеописанных механизмов в сочетании с тканевой гипоксией, обусловленной поражением легких в остром периоде COVID-19, приводит к прогрессированию нарушений церебральной перфузии, что может в целом ухудшать прогноз у пациентов с ДЭП.

Принимая во внимание наличие общих патогенетических звеньев между дисциркуляторной энцефалопатией и постковидным синдромом, включающих эндотелиальную дисфункцию, повышение концентрации провоспалительных цитокинов, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера, изменение реологических свойств крови и развитие аутоиммунных процессов, возникает гипотеза о потенциальном взаимном утяжелении клинического течения ДЭП и ПКС при их сочетании. Недостаточно изученным остается и вопрос о факторах, определяющих особенности неврологических проявлений постковидного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией, а также их динамику в ближайшем и отдаленном периоде после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких.

Таким образом, перспективным направлением представляется исследование клинических особенностей постковидного синдрома у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, в ближайшем и отдаленном периоде после перенесенной коронавирусной инфекции.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на успешное внедрение профилактических и терапевтических мер, таких как разработка и массовое применение вакцин, приведших к значительному снижению заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID-19), проблема отдаленных последствий перенесенного заболевания, в частности постковидного синдрома, остается актуальной. Особого внимания заслуживают неврологические проявления ПКС, которые включают когнитивные нарушения, астенический синдром, нарушения сна, вегетативные, тревожно-депрессивные расстройства и другие неврологические симптомы. Данные осложнения представляют собой значительную медико-социальную проблему, особенно у пациентов пожилого возраста, страдающих цереброваскулярными заболеваниями, такими как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП). Согласно результатам проведенных исследований, у данной категории пациентов неврологические последствия COVID-

19 усугубляют уже имеющиеся нарушения мозгового кровообращения, что приводит к более тяжелому течению ПКС и значительному снижению качества жизни. Изучение механизмов, клинических особенностей неврологических проявлений ПКС у больных ДЭП является важной задачей для современной медицины.

Несмотря на обширные данные о негативном влиянии COVID-19 на течение дисциркуляторной энцефалопатии, прогностические факторы, ассоциированные с неблагоприятными исходами, остаются малоизученными. В частности, требуют дальнейшего исследования влияние коморбидной патологии, гендерных особенностей, а также особенностей острого периода заболевания на прогрессирование неврологического дефицита у данной категории пациентов. Уточнение этих факторов может способствовать разработке персонализированных подходов к профилактике и лечению неврологических осложнений постковидного синдрома у пациентов с ДЭП, что является важным направлением для дальнейшего научного поиска.

Цель исследования

Изучить роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) с поражением легких в модификации течения и формировании отдаленных неврологических исходов у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией.

Задачи исследования

1. Охарактеризовать особенности клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии у больных, перенесших пневмонию, ассоциированную с COVID-19.
2. Выявить клинико-anamnestические и инструментальные предикторы неблагоприятного течения дисциркуляторной энцефалопатии после перенесенной COVID-19, осложненной пневмонией.

3. Определить характер и временные закономерности динамики неврологических функций у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией на фоне постковидного синдрома.
4. На основании комплексного анализа сформировать критерии группы высокого риска по декомпенсации дисциркуляторной энцефалопатии после COVID-19 с поражением легких для оптимизации профилактических мероприятий.

Научная новизна исследования

1. Впервые определена роль новой коронавирусной инфекции с поражением легких в модификации клинического профиля ДЭП и установлена характерная структура неврологических расстройств в рамках постковидного синдрома, где ведущими являются избирательные когнитивные нарушения (зрительно-конструктивные навыки, речь, абстрактное мышление, избирательность и концентрация внимания), вегетативная дисфункция и физическая астения, при этом субъективная оценка качества жизни пациентами существенно не снижается.
2. Впервые установлен вклад ряда клинико-анамнестических параметров острого периода COVID-19 (пол, степень поражения легких, уровень сатурации, необходимость в реанимации и глюкокортикостероидная терапия) в развитие неврологического дефицита у пациентов с ДЭП в течение 3 месяцев после перенесенной инфекции.
3. Впервые описаны два различных клинико-динамических паттерна отдаленных неврологических последствий НКИ у пациентов с ДЭП, ассоциированные с полом. «Мужской» паттерн характеризуется преимущественно когнитивными нарушениями с положительной динамикой, в то время как «женский» – формированием стабильного

тревожно – астенического синдрома, несмотря на восстановление когнитивных функций.

4. В ходе проспективного исследования впервые установлены парадоксальные паттерны ассоциаций: у пациентов с ДЭП менее выраженное первоначальное поражение легких и гипоксемия являются предикторами значимой физической астении, тогда как тяжелая гипоксемия и лечение в ОРИТ ассоциированы с доминированием вегетативных и тревожных расстройств в структуре ПКС.
5. Впервые показано, что применение ГКС в острой фазе COVID-19 у пациентов с ДЭП определяет положительную динамику неврологического статуса, проявляющуюся двухфазно: снижением астено-тревожной симптоматики к 3 месяцам и значимым улучшением когнитивных функций (включая речь) и дальнейшим снижением тревожности к 12 месяцам.
6. В процессе длительного динамического наблюдения за пациентами с ДЭП, перенесшими COVID-19 с поражением легких установлено, что через 12 месяцев в наибольшей степени восстанавливаются отдельные когнитивные функции (речь) и снижается уровень тревоги. В то же время не отмечается динамики в выраженности астенических, вегетативных и депрессивных нарушений.
7. Не установлено статистически значимой линейной зависимости ($p > 0,05$) между тяжестью перенесенной инфекции и выраженностью неврологического дефицита у больных ДЭП в отдаленном постковидном периоде (через 12 месяцев) после перенесенного COVID-19 с поражением легких. В то же время отмечена значимая корреляция глобальной продольной деформации ЛЖ ($< 16\%$) с отсутствием восстановления когнитивных функций ($p = 0,435$) и персистенцией тревожности ($p = 0,077$).

Теоретическая и практическая значимость исследования

Установлено, что пациенты с ДЭП после COVID-ассоциированной пневмонии нуждаются в комплексной диагностике, включающей оценку когнитивных функций и анализ степени астенических, когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств, независимо от первоначальной тяжести заболевания. Определена целесообразность выделения больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких, в группу риска по развитию тяжелых клинических проявлений ПКС с целью разработки комплексных программ реабилитации и наблюдения, что снижает риск длительного персистирования и неполного восстановления неврологических проявлений. Обоснована целесообразность применения ГКС у больных ДЭП в остром периоде COVID-19 при наличии показаний, поскольку установлено, что такая терапия сопряжена с меньшей выраженностью астении и личностной тревожности в постковидном периоде, что подтверждает важность раннего и адекватного лечения для улучшения отдаленных исходов.

Выявлены наименее восстанавливаемые нарушения (астенические, вегетативные и депрессивные), что подчеркивает необходимость разработки специализированных реабилитационных программ для данной категории пациентов. Это позволит минимизировать долгосрочные последствия COVID-19 и улучшить функциональное состояние больных.

Разработанная на основе логистической регрессии ($AUC=0,81$) прогностическая модель с ключевыми предикторами (ГКС, ГПД ЛЖ, SpO_2 , лечение в ОРИТ) продемонстрировала хорошую чувствительность (80%) и специфичность (87%) в стратификации пациентов по риску сохранения неврологического дефицита, а также клинически значимую точность (83%) для прогнозирования когнитивного улучшения у больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких.

Результаты работы могут быть использованы в клинической практике неврологов, терапевтов и реабилитологов для оптимизации диагностики, лечения

и реабилитации пациентов с ДЭП, перенесших COVID-19. Материалы диссертации также могут быть применены в образовательном процессе для подготовки медицинских специалистов и разработке клинических рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с пневмонией, в сроки 3 месяца формируется специфический неврологический симптомокомплекс. Его ключевыми компонентами являются мультидоменный когнитивный дефицит (с вовлечением зрительно-пространственных, речевых функций и управляющих способностей), вегетативная дисрегуляция, а также астено-аффективные расстройства. Установлено, что качество жизни в данной ситуации в большей степени детерминировано исходным неврологическим статусом и коморбидной патологией, нежели выраженностью постковидных, нарушений.
2. Спектр ключевых детерминант, определяющих характер и выраженность неврологических нарушений в постковидном периоде у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, включает: клинико-демографические параметры (пол), показатели тяжести острой фазы инфекции (объем поражения легочной ткани, глубина гипоксемии, необходимость лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии), а также факт применения терапии глюкокортикостероидами, что свидетельствует о комплексном характере влияния острого периода на неврологический исход.
3. У больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких, в 12-месячном постковидном периоде наблюдается избирательная динамика неврологических нарушений: восстановление речевых функций и снижение тревожности на фоне персистенции астении,

вегетативной дисфункции и депрессивных расстройств без значимой динамики.

4. Факторами, ассоциированными с благоприятным прогнозом восстановления когнитивных функций у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких, являются: уровень $SpO_2 \geq 93\%$ и прием глюкокортикостероидов в остром периоде заболевания, женский пол и отсутствие нарушений глобальной продольной деформации левого желудочка.

Методология и методы исследования

Объект исследования: пациенты, перенесшие COVID-19 с поражением легких и получавшие лечение в условиях моноинфекционного госпиталя (МИГ).

Предмет исследования: неврологический статус и особенности когнитивных нарушений, качества жизни, проявлений астении, качества сна и динамика перечисленных показателей у пациентов, перенесших COVID-19 с поражением легких.

Средства исследования: Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA), тест Мюнстербергера (Münsterberg test), тест модальностей символов и цифр (Symbol Digit Modalities Test, SDMT), гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), анкета оценки психического стресса по данным анализа сновидений, шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), питтсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Левина (модификация анкеты Шпигеля), шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS), шкалы апатии (Apathy Evaluated Scale, AES), шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI), опросник для выявления признаков

вегетативных изменений А. М. Вейна, опросник оценки качества жизни SF-36 (The Short Form-36), инструментальные методы исследования (МСКТ органов грудной клетки, ЭХО-кардиография, МРТ головного мозга).

Научные положения и выводы сформулированы по итогам лонгитюдного проспективного наблюдения за исследуемыми группами.

Связь диссертационной работы с научными программами

Тема диссертации утверждена решением Ученого совета ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ МЗ РФ (протокол № 1072 от 28.10.2022г.). Работа выполнена в соответствии с социально значимыми (приоритетными) направлениями медицинской науки, утвержденными МЗ РФ (приказ № 281 от 30.04.2013 «Об утверждении научных платформ медицинской науки» с изменениями от 22.05.2017). Одобрена решением локального этического комитета (протокол № 126 от 21.01.2025г.), а также локального комитета по биомедицинской этике «Тюменского кардиологического центра» – филиала федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии» (протокол № 159 от 23.07.2020г.). Результаты работы включены в отчеты по научно-исследовательской работе ФГБОУ ВО Тюменский ГМУ Минздрава России.

Личный вклад диссертанта в исследование

Автором диссертации был самостоятельно проведен анализ научной литературы, на основании которого определены цель, задачи и научная гипотеза. Личное участие автора заключалось в планировании и выполнении всей клинической части работы: динамической оценки неврологического статуса, сбора клинико-anamnestических и инструментальных данных и последующей интерпретации полученных результатов. Для решения поставленных в работе задач автор лично провел тестирование по шкалам: монреальская шкала оценки

когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA), тест Мюнстерберга (Münsterberg test), тест модальностей символов и цифр (Symbol DigitModalities Test, SDMT), гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Sale, HADS), анкета оценки психического стресса по данным анализа сновидений, шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), питтсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Левина (модификация анкеты Шпигеля), шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS), шкалы апатии (Apathy Evaluated Scale, AES), шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI), опросник для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна, опросник оценки качества жизни SF-36 (The Short Form-36) у больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких и осуществил интерпретацию полученных данных. Также самостоятельно автором проведен статистический анализ и научное обобщение результатов.

Выносим искреннюю благодарность научному коллективу Тюменского кардиологического научного центра и лично Директору, кандидату медицинских наук, заслуженному врачу РФ Бессоновой Марине Игоревне за создание благоприятных условий для реализации задач данного научного исследования.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Степень достоверности результатов исследования определяется репрезентативным объемом выборки, научным дизайном, использованием современных соответствующих методов исследования и статистической обработки данных.

Достоверность первичной документации базируется на основании проведенной проверки (приказ ректора федерального государственного бюджетного

образовательного учреждения высшего образования «Тюменский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации № 365 от 13 мая 2025 г.).

Материалы диссертационной работы доложены на:

1. Заседании научной проблемной комиссии по неврологии ФГБОУ ВО «Пермского государственного медицинского университета им. академика Е.А. Вагнера» Минздрава России от 29 сентября 2025 года (протокол №334);
2. Межкафедральном заседании кафедры неврологии с курсом нейрохирургии Института клинической медицины, кафедры психологии и педагогики с курсами психотерапии ФГБОУ ВО «Тюменский государственный медицинский университет» Минздрава России от 12 сентября 2025 года (протокол № 2);
3. Медицинском форуме «Превентивные и персонифицированные технологии в здравоохранении» 18-19 ноября 2024 г. (Тюмень);
4. Международном конкурсе молодых ученых по неврологии в рамках II Национального междисциплинарного конгресса с международным участием «Коморбидная неврология 2024» 11-12 октября 2024 г. (Москва);
5. Областной научно-практической конференции «Областной день невролога. Актуальные вопросы неврологии» 26 мая 2023 г. (Тюмень);
6. Всероссийской конференции с международным участием «Молодые лидеры в медицинской науке» Томск, 17-18 мая 2023 г;
7. Всероссийском конгрессе с международным участием «Психоневрология: век XIX – век XXI», посвященном 115-летию ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России и 165-летию со дня рождения В. М. Бехтерева 12-13 мая 2022 года (Санкт-Петербург);
8. 56-ой ежегодной всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», посвященной памяти ректора Тюменского

- государственного медицинского университета, доктора медицинских наук, академика Российской академии наук, профессора, заслуженного деятеля науки РФ Медведевой Ирины Васильевны 24-25 марта 2022 г. (Тюмень);
9. Областной научно-практической конференции «Межрегиональный день невролога. Взрослая и детская неврология: как найти общее в разном» 10-11 декабря 2021 г. (Ханты-Мансийск);
 10. Конгрессе «Человек и лекарство. Урал-2021» 16-18 ноября 2021 г. (Тюмень);
 11. Областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы неврологии и эпилептологии» 29 октября 2021 г. (Тюмень);
 12. I Всероссийской научно-практической конференции «Амбулаторная неврология» 13 октября 2021 г. (Москва);
 13. Областной научно-практической конференции «COVID и postCOVID: диагностика, лечение и профилактика новой коронавирусной инфекции и ее осложнений» 2 июля 2021 г. (Тюмень);
 14. 55-ой ежегодной Всероссийской конференции студентов и молодых ученых «Актуальные проблемы теоретической, экспериментальной, клинической медицины и фармации», посвященной медицинским работникам, оказывающим помощь в борьбе с коронавирусной инфекцией» 25-28 марта 2021 г. (Тюмень).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 12 печатных работ, из них 2 статьи, входящие в международную базу данных Scopus, 3 статьи в рецензируемых изданиях ВАК (К2). Результаты научного исследования вошли в монографию (в соавторстве, глава 1, глава 2).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты, полученные в диссертационном исследовании, внедрены в лечебно-диагностический процесс отделений ФФГБНУ Томский Национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук «Тюменский кардиологический научный центр». Результаты научно-исследовательской работы используются в лекционных, практических занятиях для курсантов кафедры неврологии с курсом нейрохирургии ИКМ и ординаторов (зав. кафедрой – доктор медицинских наук, доцент О. А. Кичерова).

Структура и объем диссертации

Диссертация представлена на 191 страницах машинописного текста и состоит из 3 глав введения, литературного обзора, главы собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Библиографический список включает 245 работ, из них 65 – отечественных и 180 – зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 42 таблицами.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Областью исследования представленной научной работы является область науки – медицинские науки, группа научных специальностей: 3.1. Клиническая медицина, Диссертационная работа соответствуют пунктам специальности 3.1.24. Неврология: п.7. инфекционные заболевания нервной системы, п.10. соматоневрология, п.12. неврология нарушений сна и бодрствования.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Актуальность темы исследования

В конце 2019 года в Китае была зафиксирована вспышка SARS-CoV-2. Первое официальное сообщение о случаях «вирусной пневмонии не установленного происхождения» в Ухане (провинция Хубэй) поступило в ВОЗ 31 декабря 2019 года. Уже 30 января 2020 года распространение инфекции, вызванной новым коронавирусом, было классифицировано как чрезвычайная ситуация международного масштаба в сфере здравоохранения. В феврале того же года возбудителю присвоили научное название – коронавирус 2-го типа, связанный с тяжелым острым респираторным синдромом (SARS-CoV-2). Заболевание, провоцируемое этим вирусом, получило обозначение COVID-19 (от англ. *coronavirus disease 2019*), а 12 марта 2020 года ВОЗ объявила о начале пандемии [70, 101]. Вирус SARS-CoV-2 привел к беспрецедентной заболеваемости и смертности во всемирном масштабе [124, 240]. К началу 2025 г. по данным ВОЗ, пандемия COVID-19 затронула более 703 миллионов человек во всём мире и стала причиной более 7 миллионов смертей [239]. На протяжении нескольких лет с начала пандемии борьба с новой коронавирусной инфекцией являлась приоритетной задачей мирового здравоохранения [6], а также глобальной экономической и социальной проблемой всего человечества.

Несмотря на то, что на сегодняшний день новая коронавирусная инфекция давно утратила статус пандемии, говорить о том, что она перестала быть проблемой мирового масштаба, в корне неправильно. Мировому сообществу предстоит длительная борьба с социально-экономическими последствиями, а также последствиями в области здоровья и здравоохранения. С уверенностью можно утверждать, что еще много лет медицинское сообщество посвятит изучению отдаленных осложнений COVID-19.

Если на пике пандемии основной целью медицинского сообщества была борьба с распространением вируса, неконтролируемым увеличением числа заболевших и летальных случаев, а также и создание вакцины, то на сегодняшний день, в отдаленный период, активно изучаются последствия для здоровья перенесенного COVID-19. С каждым днем количество информации о последствиях перенесенного SARSCoV-2 неуклонно растет. Несмотря на «молодой возраст» инфекции, становится очевидным, что пандемия привела к возникновению новой мультидисциплинарной проблемы и нового клинического диагноза – «постковидный синдром» [56, 62, 65].

1.2. Постковидный синдром: определение понятия, эпидемиология, классификация

На сегодняшний день научные исследования указывают на то, что COVID-19 ассоциируется не только с острыми неврологическими симптомами, но и со стойкими неврологическими последствиями, которые могут сохраняться на протяжении длительного времени после перенесенной инфекции. Хотя точные механизмы развития данных нарушений до конца не изучены, а срок наблюдения за пациентами пока невелик, уже сейчас имеется существенный массив информации о людях, столкнувшихся с длительными неврологическими проблемами после перенесенной COVID-19. [6, 22, 116].

Постепенно накапливаются сведения об отдаленных последствиях коронавирусной инфекции, перенесенной более года назад. Первоначально считалось, что COVID-19 представляет собой острый процесс с полным выздоровлением в течение 2-3 недель при легком и среднетяжелом течении. Однако дальнейшие исследования показали, что клинические проявления заболевания могут сохраняться более шести месяцев [235].

30 октября 2020 года Национальный институт здравоохранения и совершенства медицинской помощи (NICE) предложил следующую классификацию:

1. Острая фаза COVID-19 – симптомы продолжительностью до 4 недель.
2. Продолжающаяся симптоматика – проявления заболевания от 4 до 12 недель.
3. Постковидный синдром – симптомы, сохраняющиеся более 12 недель при исключении других причин [56, 58 111, 123, 187].

6 октября 2021 года ВОЗ утвердила стандартизированное определение постковидного состояния, которое развивается у пациентов с подтвержденной или вероятной инфекцией SARS-CoV-2 через 3 месяца после начала заболевания. Характеризуется симптомами, сохраняющимися не менее 2 месяцев и не объясняемыми другими диагнозами [49, 58, 238].

Современные научные данные позволяют определить постковидный синдром (также называемый long-COVID или post-acute COVID-19 syndrome) как гетерогенную группу состояний, развивающихся через 3 месяца после перенесенной инфекции. Для него характерен комплекс неспецифических симптомов, включающих неврологические и психические расстройства (когнитивные нарушения, цефалгия, аносмия, дисгевзия), кардиореспираторные проявления (одышка, кардиалгии), гастроинтестинальные симптомы, опорно-двигательные нарушения, вегетативные расстройства, кожные проявления [15, 19, 30, 75, 87, 175, 189, 233].

Клиническая картина постковидного синдрома имеет сходство с последствиями SARS, синдромом хронической усталости и функциональными неврологическими расстройствами [115, 174, 227]. Диагноз устанавливается на основании клинической картины и инфекционного анамнеза. Некоторые исследователи различают "постковид" как последствия перенесенной инфекции и "лонг-ковид" как результат персистенции вируса [54].

Важно отметить, что постковидный синдром может развиваться независимо от тяжести перенесенной инфекции [2, 33, 65, 144, 233] и чаще встречается у женщин [126, 233].

Эпидемиология постковидного синдрома пока изучена недостаточно, что обусловлено относительно коротким периодом катамнестического наблюдения, различными трактовками синдрома и отсутствием четких критериев его диагностики. Однако, очевидно, что проявления этого синдрома встречаются достаточно часто [6, 62, 65].

Как показывают опубликованные исследования, распространенность постковидного синдрома у людей, перенесших COVID-19 в легкой форме и лечившихся дома, колеблется в пределах 10-35%, независимо от наличия других болезней [163, 220]. В то же время, у госпитализированных пациентов, столкнувшихся с более тяжелым течением COVID-19, симптомы ПКС встречались гораздо чаще – примерно в 80% случаев [88, 135].

По данным исследования Tenforde MW. и соавт. (США), истинная встречаемость клинических проявлений постковидного синдрома у амбулаторных больных также высока, как и у пациентов, получавших стационарное лечение (87%) [223].

В конце 2020 года в Лондоне было проведено крупнейшее исследование, касающееся распространенности постковидного синдрома, с участием 47780 пациентов, выписавшихся из стационаров Великобритании до 31 августа 2020 г. По результатам наблюдения на протяжении 140 дней 29,4% были повторно госпитализированы и более 12,3% умерли, что в 4 и 8 раз чаще, чем в контрольной группе. Исследования показывают, что у пациентов, переболевших COVID-19, в 1,5–3 раза чаще встречаются респираторные, сердечно-сосудистые заболевания и сахарный диабет [127]. Кроме того, накопленные данные свидетельствуют о негативном влиянии коронавирусной инфекции на цереброваскулярную систему. Так, масштабный анализ 14 103 25 клинических случаев выявил, что у пациентов с COVID-19 и сопутствующими цереброваскулярными нарушениями повышается общая смертность, удлиняются

сроки госпитализации и период восстановления по сравнению с неинфицированными больными [179].

Ряд исследований подтверждает, что острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) протекают тяжелее на фоне коронавирусной инфекции, особенно у лиц с отягощенным анамнезом, включающим цереброваскулярные и другие хронические заболевания [150].

Постковидный синдром официально включен в Международную классификацию болезней (МКБ-10 и МКБ-11) под специальным кодом U09.9 («Post-COVID»), предназначенным для экстренного использования. Ранее для его обозначения предлагался код G93.3, описывающий поствирусную астению. В сентябре 2020 года были введены дополнительные коды для более точной фиксации последствий COVID-19, включая острые, отсроченные и затяжные формы. Термин «постковид» был выбран как нейтральный, не исключающий возможных патогенетических связей с перенесенной инфекцией. В классификации также присутствуют рубрики:

- «Личный анамнез COVID-19»,
- «Состояние после перенесенного COVID-19»,
- «Мультисистемный воспалительный синдром, ассоциированный с COVID-19» [15, 240].

1.3. Патогенетические механизмы формирования постковидного синдрома

Несмотря на относительно непродолжительный период активного изучения последствий пандемии, в настоящее время накопилось большое количество теорий, объясняющих патогенез развития постковидного синдрома. Очевидно, что патогенетическая картина ПКС практически неотделима от основных звеньев патогенеза острой инфекции COVID-19 и отличается, в первую очередь, степенью преобладания того или иного патологического компонента.

Таким образом, преобладающие патофизиологические механизмы развития постковидного синдрома, включают:

1. Вирусспецифические патофизиологические изменения (прямое цитопатическое действие вирусных частиц SARS-CoV-2.);
2. Нарушение регуляции иммунной системы (последствия выброса цитокинов, активация гуморального и клеточного звеньев иммунитета, образование циркулирующих иммунных комплексов);
3. Стимуляция гиперовоспалительных состояний (миокардит, пневмонит, энцефалит), вызывающая последующие фиброзные изменения в органах и системах;
4. Нарушение реологии крови (гиперкоагуляция, повреждение эндотелия и микрососудистого русла, тромбоэмболические осложнения);
5. Гипоксия, как причина кислородного голодания тканей, возникшая вследствие вышеописанных механизмов;
6. Одним из вероятных исходов перенесенного тяжелого заболевания является развитие отсроченных осложнений, которые могут проявляться в виде возникновения новых хронических патологий или усугубления уже существующих заболеваний после периода критически тяжелого состояния. Следует учитывать то, что данный фактор относится исключительно к случаям тяжелого течения COVID-19 и не объясняет развития ПКС у пациентов с легким или бессимптомным течением инфекции;
7. Побочные эффекты медикаментов, используемых для лечения COVID-19 [13, 39, 53, 94, 128,193];
8. Эффекты социальной дезадаптации (социальная и физическая изоляция, негативное влияние СМИ и другие отрицательные воздействия пандемии, которые могут усугублять психоневрологические и соматические последствия перенесенного COVID-19).

1.3.1. Патогенез поражения центральной нервной системы

Если рассматривать влияние коронавирусной инфекции на центральную нервную систему, то в основе патологического воздействия также лежат вышеупомянутые базовые механизмы.

Целесообразно рассмотреть более подробно патогенез развития постковидного синдрома в отношении ЦНС.

Нейротропность и нейровирулентность. Нейротропность и нейровирулентность – способность вируса напрямую проникать в нервные клетки и вызывать поражение нервной системы. В случае обсуждения основных звеньев патогенеза ПКС стоит отметить, что данный механизм в конкретном случае не является ведущим и имеет наиболее важное значение в развитии острой инфекции. Тем не менее, его невозможно исключить полностью, ввиду высокого тропизма тканей ЦНС к SARS-CoV2, а также доказанного факта длительной персистенции вирусных частиц в ЦНС.

Известно, что тропизм вируса SARS-CoV-2 к клеткам человека осуществляется благодаря рецепторам к ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ2). Клеточная трансмембранная сериновая протеаза типа 2 (ТСП2) способствует связыванию вируса с АПФ2, активируя его S-протеин, необходимый для проникновения SARS-CoV-2 в клетку [14, 25, 147].

В ЦНС этот вид рецепторов имеется в цитоплазме и мембране ряда клеток, таких как глиоциты и нейроны коры и подкорковых ядер [25, 180].

Нейроинвазия возбудителя может осуществляться как гематогенным путем, так и нейрональным через ольфакторные нейроны [25, 62, 95].

Проникновение вируса на нейрональном уровне происходит интраназально, через систему обонятельного нерва, а именно: ольфакторный эпителий и ольфакторную луковицу. Далее вирус распространяется в первичную обонятельную кору и оттуда – по нейрональным путям, воздействуя на различные структуры мозга: ядра миндалевидного тела (что приводит к эмоциональным нарушениям), ядра гипоталамуса (нарушая нейроэндокринный контроль),

гиппокамп (вызывая нарушения памяти), ядра таламуса (приводя к сенсорным и двигательным расстройствам), лобную и островковую кору (провоцируя когнитивные нарушения) и ствол мозга (обуславливая вегетативную дисфункцию) [53, 62, 134].

Гематоэнцефалический путь проникновения вируса осуществляется через инфицирование эндотелиальных клеток кровеносных сосудов, на которых в больших количествах экспрессируются рецепторы АПФ2. В результате заражения эндотелиальных клеток происходит нарушение целостности ГЭБ и увеличение его проницаемости, а также взаимодействие вируса с рецептором АПФ2 на эндотелиальных клетках с последующим проникновением в мозг, минуя ГЭБ, трансэндотелиальным путем [53, 96].

Ведущий механизм, посредством которого SARS-CoV-2 вызывает гибель эндотелиальных клеток – это активация апоптоза под действием SARS-CoV-2 или S1-субъединицы S-белка вируса [183]. На сегодняшний день существует мнение, что ряд патогенетических SARS-CoV-2-связанных механизмов может запускаться при отсутствии самого вируса, благодаря S1-субъединице S-белка с доменсвязывающим участком [25, 39]. Данные эффекты S-белка могут приводить к долгосрочным неврологическим последствиям COVID-19.

Таким образом, говоря о прямом цитопатическом действии вируса SARS-CoV-2 в рамках патогенеза долгосрочных проявлений инфекции, стоит выделить ряд особенностей. Во-первых, это ведущая роль S-белка, а не самой вирусной частицы в запуске каскада патофизиологических реакций, обуславливающих поражение ЦНС и ее способность к длительному персистированию. Во-вторых, важным фактором является специфика гематоэнцефалического барьера, характеризующаяся отсутствием антигенов главного комплекса гистосовместимости в нервных клетках. Это обстоятельство затрудняет элиминацию вирусов и способствует их длительной персистенции. Исследования *in vitro* продемонстрировали способность коронавирусов сохраняться в ЦНС на протяжении длительного времени, вплоть до одного года после выздоровления

[92]. В-третьих, персистенции вируса в ЦНС способствует подавление и дисрегуляция иммунного ответа, наблюдаемые при COVID-19 [39, 49, 120, 156].

«Цитокиновый шторм». Хорошо известно, что COVID-19 характеризуется рядом специфических черт, включая избыточную продукцию провоспалительных медиаторов – цитокинов – и развитие так называемого цитокинового шторма. Этот гиперовоспалительный ответ иммунной системы обусловлен активацией макрофагов, тучных клеток, лейкоцитов и эндотелиальных клеток, что приводит к массивному высвобождению провоспалительных цитокинов и хемокинов, особенно при тяжелом течении заболевания [170].

В результате развивается аномальная активация как врожденных, так и приобретенных механизмов иммунной защиты, проявляющаяся в нарушении регуляции продукции различных цитокинов и хемокинов, в том числе обладающих провоспалительным, иммуномодулирующим и противовоспалительным действием [39, 14]. Избыточная продукция провоспалительных цитокинов приводит к повреждению, а иногда и к деструкции гематоэнцефалического барьера, а также к патологической активации астроцитов и микроглии, изменениям мозгового кровотока, дисбалансу нейромедиаторов и нарушениям нейропластичности [62].

Индукцированные SARS-CoV-2 астроглиальные реакции в совокупности с повреждением ГЭБ и значительным повышением уровня циркулирующих цитокинов, и особенно ИЛ-6, которые могут проникать через гематоэнцефалический барьер, играют важную роль в развитии нейropsychиатрических последствий COVID-19, таких как большое депрессивное и биполярное расстройство, различные психозы, обсессивно-компульсивное расстройство и посттравматический стресс и могут способствовать манифестации или усугублению симптомов нейродегенеративных заболеваний [25, 48, 65, 151].

Помимо этого, системное воспаление, обусловленное патологическими процессами, приводит к нарушениям метаболизма гамма-аминомасляной кислоты и снижению плотности рецепторов ГАМК. Данные изменения, вероятно, лежат

в основе патогенеза нейромоторной и когнитивной усталости, объясняя апатию и дефицит исполнительных функций [230].

Данные патогенетические механизмы играют ключевую роль в поражении ЦНС в остром периоде инфекции и, кроме того, могут обуславливать аналогичные неврологические проявления в рамках постковидного синдрома, ввиду отсроченных эффектов гипервоспалительной реакции, таких как изменение нейропластичности, дизимунные нарушения, формирование антинейрональных антител, и как следствие, запуска процессов нейродегенерации и демиелинизации [151].

Патогенный иммунный ответ и гиперкоагуляция. Исследования показывают, что COVID-19-ассоциированный вариант цитокинового шторма отличается иммуносупрессией [214], которая связана с нарушением противовирусного иммунитета, что замедляет выведение SARS-CoV-2 из организма [117, 236] (вирусный сепсис) [32, 210].

Особого внимания заслуживает взаимосвязь между воспалительными процессами и гиперкоагуляцией, обозначаемая терминами «тромбовоспаление» или «иммунотромбоз» [32, 39, 152].

Коагулопатия при COVID-19 проявляется тремя основными патологическими состояниями: венозными тромбозами, артериальными тромбозами и микротромбозом внутри сосудов.

Лабораторные признаки гиперкоагуляции, вызванной COVID-19, включают повышение уровня D-димера и фибриногена, увеличение активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), а в отдельных случаях – тромбоцитопению [39, 231].

Тромбовоспаление при COVID-19 имеет уникальные черты, обусловленные тропностью вируса к рецептору АПФ2, который экспрессируется, в том числе, на иммунных клетках. В результате происходит сбой в работе ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), что приводит к чрезмерному накоплению ангиотензина II, который оказывает выраженное провоспалительное, прооксидантное, сосудосуживающее и фиброгенное действие [145].

Выраженность воспаления и повышенная свертываемость крови находятся в прямой зависимости от ряда иммунопатологических реакций, запускаемых SARS-CoV-2, включая, в том числе, неадекватную активацию комплемента и нарушение соотношения различных классов IgG, выработку антифосфолипидных антител, образование нейтрофильных внеклеточных ловушек, синтез антинуклеарных факторов и антиядерных антител, избыточную продукцию анафилотоксинов [77, 78, 85, 86, 100, 102, 105, 107, 122, 143, 194, 221, 222].

Существенный прогресс наблюдается в исследованиях аутоиммунитета, благодаря чему удалось установить механизмы аутоиммунных ответов, запускаемых SARS-CoV-2. Данные механизмы базируются на феномене, известном как "молекулярная мимикрия", при котором белки вируса имитируют белки [93, 155, 160, 169, 182, 237], дисфункции ИФН I типа [48, 84, 149], а также активацией экстрафолликулярного пути В-клеточного иммунного ответа [121, 129, 130, 148, 159, 160, 166].

На сегодняшний день считается, что даже при ковид-пневмонии, протекающей бессимптомно, сопровождающейся так называемой «тихой» гипоксией, системное воспаление может провоцировать выраженные аутоиммунные реакции и являться патогенетической причиной развития димеилинизирующих и нейродегенеративных процессов в ЦНС, а микроциркуляторные нарушения, возникающие за счет эндотелиита и васкулита в рамках хронического воспаления считается основным звеном патогенеза ПКС [173].

Социально-психологические факторы. Выраженный рост встречаемости нарушений тревожно-депрессивного спектра стал результатом совокупности социальной изоляции, повсеместных ограничительных мер, информации о реальной угрозе потенциально смертельной болезни, опасений по поводу потери дохода и особенностей работы в будущем, а также муссирование данных проблем в средствах массовой информации. Как известно, тревога и депрессия негативно воздействуют на такой показатель, как, качество жизни, как у самих

больных, так и у их окружения, а также приводят к обострению хронических неврологических заболеваний. Кроме того, выраженные хронические расстройства тревожно-депрессивного спектра, способствуют прогрессированию атрофических и дегенеративных процессов в головном мозге путем постоянной повышенной гиперфункции гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой системы [5,40, 22, 34].

По данным ряда исследований, когнитивная дисфункция, степень выраженности нарушений памяти [215] и даже активность церебрального амилоидоза [146, 154] коррелирует с социальной изоляцией и чувством одиночества. У категории пациентов пожилого возраста, особенно тех, кто имеет в анамнезе заболевания, ассоциированные с когнитивными нарушениями (в первую очередь церебро-васкулярную патологию), данная связь проявляется наиболее выражено [36]. Согласно ряду наблюдений, у пожилых пациентов, имеющих начальные проявления деменции, ограничительные меры вызывали ухудшение когнитивных функций, увеличение психоорганических нарушений и расстройств тревожно-депрессивного спектра, а также прогрессированием мозжечковых нарушений (походки и частоты падений) [109, 126,164].

1.4. Неврологические проявления постковидного синдрома

Согласно имеющимся данным, наиболее частыми неврологическими проявлениями, наблюдаемыми после перенесенного COVID-19, являются астения, когнитивные нарушения, диссомнические нарушения, расстройства тревожно-депрессивного спектра. Также причиной обращения за медицинской помощью в рамках постковидного периода стали головная боль, чувствительные расстройства в рамках моно – и полиневропатий, миалгия, головокружение, шум в ушах. При этом у большей части больных имелись несколько неврологических жалоб одновременно [2,7, 49, 131].

Утомляемость. Согласно современным исследованиям, повышенная утомляемость представляет собой наиболее распространенный симптом у пациентов с постковидным синдромом. Частота встречаемости данного состояния варьирует в различных исследованиях от 17,5% до 72% случаев. Под утомляемостью понимают стойкое ощущение физического и психического истощения, сопровождающееся снижением энергетических ресурсов, мышечной слабостью, замедлением когнитивных процессов, повышенной сонливостью и нарушением концентрации внимания [165].

Интересно отметить, что, как показывают отдельные исследования, выраженность поствирусной астении не зависит от степени тяжести перенесенного коронавирусного заболевания [20, 28, 97].

Нарушения слуха и вестибулярной функции. Научные данные свидетельствуют, что при COVID-19 расстройства слуховой и вестибулярной систем встречаются в 3-12% случаев и проявляются снижением слуха, субъективным шумом в ушах и головокружением [142]. При изучении отдаленных последствий инфекции было установлено, что у 4% переболевших сохраняются стойкие нарушения слухового и вестибулярного характера [73]. Крупное итальянское исследование продемонстрировало, что через 1-2 месяца после перенесенного заболевания 18,4% пациентов отмечали нарушения равновесия, а 23,2% – постоянный шум в ушах [232].

Цефалгический синдром. Согласно данным испанского многоцентрового исследования, охватившего 905 участников, медиана продолжительности головной боли при COVID-19 составила 14 дней. Вместе с тем, у 19% пациентов болевой синдром продолжался более 3 месяцев, а у 16% – свыше 9 месяцев. Метаанализ, включивший в себя 235 научных публикаций (общее число участников 28 438), продемонстрировал следующую динамику распространенности головных болей: 47,1% случаев в период госпитализации, 10,2% – через месяц, 16,5% – через два месяца, 10,6% – через три месяца и 8,4% – через полгода и более после перенесенной инфекции [141].

Когнитивные нарушения. Большинство пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию, предъявляют жалобы на нарушения когнитивного спектра, такие как дефицит внимания, умственную утомляемость той или иной степени выраженности, а также коммуникативный, когнитивный и поведенческий дефицит в различных его проявлениях (дизэкспективный синдром) [16, 28, 112, 177, 181].

Предполагается, что в основе когнитивных нарушений при постковидном синдроме лежит большой комплекс взаимосвязанных между собой патогенетических механизмов:

1) Затрудненная элиминация, и, как следствие, персистирование вируса в ЦНС и нейрогенное воспаление, а также вегетативная дисфункция, нарушение поддержания гомеостаза и адаптационных механизмов, связанных с особенностями проникновения вирусных частиц в первый структурно-функциональный блок мозга через обонятельные пути.

2) Церебрастенический синдром, повышенная умственная утомляемость и снижение внимания вследствие церебрастенических расстройств;

3) диссомнические расстройства вплоть до развития нарколепсии;

4) расстройства адаптации, а также расстройства невротического, тревожного и депрессивного спектра, приводящие к функциональному когнитивному дефициту;

5) обострение имеющейся хронической органической патологии нервной системы, в особенности нейродегенеративных заболеваний и дисциркуляторной энцефалопатии на фоне нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера, микроциркуляции вследствие механизмов тромбовоспаления и других патологических механизмов, рассмотренных выше;

6) Ятрогенное воздействие, в том числе длительная искусственная вентиляция легких (синдром ПИТ – синдром «постинтенсивной терапии») [16, 32, 60, 186].

Ввиду частой встречаемости неспецифических когнитивных нарушений в постковидном периоде, таких как снижение памяти, трудности концентрации

внимания, рассеянность, быстрая утомляемость при умственной нагрузке и т.п., был даже введен особый термин, наиболее четко характеризующий совокупность данных проявлений – «мозговой туман» [137]. Многочисленные исследования свидетельствуют, что когнитивная дисфункция ("мозговой туман") наблюдается у 70-81% пациентов, перенесших COVID-19, занимая второе место по частоте после астенического синдрома в структуре постковидных расстройств [71, 98, 131]. Анализ нейропсихологического статуса переболевших выявил преобладание нейродинамических нарушений, включающих снижение концентрации и устойчивости внимания, ухудшение скорости обработки информации, мнестические расстройства (особенно консолидации памяти) и повышенную умственную утомляемость, над регуляторными нарушениями, которые проявляются сложностями в планировании деятельности, определении приоритетов и контроле выполнения задач. Также часто отмечается брадифрения, характеризующаяся замедленным мышлением, снижением абстрактно-логических способностей, уменьшением мотивации и трудностями переключения между задачами, а также могут наблюдаться снижение критики и нарушения социальной адаптации [51, 64, 167]. Парадоксальные данные получены Ortelli P. и соавт., обнаружившими преобладание нарушений исполнительных функций в постковидном периоде (34 94 66 36 случаев) в отличие от острой фазы заболевания [181]. Особый интерес представляют исследования пациентов, перенесших COVID-19 с развитием ОРДС, где в зависимости от характера когнитивного дефицита выделены две группы: с сохраненными показателями по МоСА при нарушениях исполнительных функций и со снижением баллов по МоСА и тесту лобной дисфункции с выраженными расстройствами внимания, памяти и зрительно-пространственной ориентации [103]. Долгосрочные наблюдения (до 6 месяцев) выявили сохранение дефицита внимания, нарушений кратковременной памяти, расстройств конструктивного праксиса и дисграфии, причем у 28% пациентов отмечалась умеренная лобная дисфункция, тогда как нарушения внимания наблюдались практически у всех обследованных [193]. В большинстве случаев "мозговой туман" регрессирует в течение полугода после

заболевания, причем выраженность когнитивных расстройств коррелирует с тяжестью перенесенной инфекции [196]. Специальные исследования [39, 161, 173, 196, 225] выявили взаимосвязь между когнитивными нарушениями и уровнем воспалительных маркеров, показав, что по сравнению с контрольной группой пациенты после COVID-19 демонстрируют повышенную импульсивность и снижение концентрации внимания (по данным 2-й и 3-й частей теста непрерывной производительности), при этом установлена значимая корреляция между скоростью реакции (1-я и 2-я части теста) и уровнем С-реактивного белка.

Помимо тяжести перенесенного COVID-19, некоторыми исследовательскими группами активно ведется поиск других факторов, ассоциированных с постковидной когнитивной дисфункцией в остром периоде COVID-19. В частности, в исследовании М. Almeria и соавт. [104] было выявлено, что, цефалгия, нарушение вкуса и обоняния, а также диарея в течение острого периода инфекции, являются неблагоприятными прогностическими факторами в отношении когнитивных нарушений после выздоровления.

Наряду с этим установлено, что ApoE4-генотип является фактором риска развития когнитивной дисфункции в постковидном периоде. Указанный генотип связан с усиленным повреждением перицитов и повышенной проницаемостью гематоэнцефалического барьера, а также с церебральным амилоидозом и церебральной ангиопатией, включая заболевание мелких сосудов головного мозга. Кроме того, установлено, что у лиц с ApoE4 наблюдается сниженная активность ангиотензинпревращающего фермента 2 [119, 173], а распространенность COVID-19 среди носителей этого генотипа в целом повышена [80]. Согласно проведенным исследованиям, деменция и COVID-19 обладают рядом общих факторов риска, включая пожилой возраст, гипертоническую болезнь, диабет, избыточную массу тела, повышенную концентрацию С-реактивного белка, а также наличие аллели ApoE4 [76]. Установленная корреляция имеет существенное прогностическое значение,

в особенности для лиц старшего возраста, у которых коронавирусная инфекция чаще приводит к тяжелым когнитивным последствиям.

Как показали исследования М. Taquet и коллег, у пожилых пациентов в течение полугода после перенесенного COVID-19 вероятность развития деменции в 1,7 раза выше по сравнению с теми, кто переболел другими ОРВИ [192]. Долгосрочные когнитивные расстройства у данной возрастной группы наблюдаются достаточно часто. В исследовании Т. Lui и соавторов [192], изучавшем состояние 1539 пациентов старше 60 лет через полгода после перенесенной инфекции SARS-CoV-2, было установлено, что у 10,5% переболевших в тяжелой форме сохранялись выраженные когнитивные нарушения, а у 25,2% – легкие. В группе пациентов, перенесших COVID-19 в легкой форме, указанные показатели были заметно ниже, достигая 0,7% и 4,8% соответственно. Важно отметить, что эти значения также существенно отличались от контрольной группы, сопоставимой по возрасту и другим ключевым параметрам. Наиболее высокий риск развития когнитивных нарушений наблюдался у пожилых пациентов, столкнувшихся с тяжелым течением COVID-19, в особенности у тех, кто нуждался в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) или дополнительной кислородной терапии. Некоторые исследования свидетельствуют, что у части пациентов после тяжелой инфекции снижение когнитивных функций может быть эквивалентно 10-летнему старению мозга [192].

Ряд исследований выявил у пациентов с постковидным синдромом (ПКС) снижение метаболической активности в различных зонах мозга: лобно-височной области, подкорковых структурах и мозжечке [66, 211]. В частности, К. Duan и соавт. [74] провели воксельный морфометрический анализ с использованием нейровизуализации у 120 пациентов с неврологическими осложнениями после COVID-19. В результате сравнения с контрольной группой, сформированной на основе сопоставимости по полу, возрасту и коморбидности, у исследуемых лиц, перенесших COVID-19, выявили уменьшение объема серого вещества в областях верхней, медиальной и средней лобных извилин. Эта особенность была связана

с более высокой степенью инвалидности, измеренной с помощью модифицированной шкалы Рэнкина при выписке и через шесть месяцев после заболевания [158, 177].

Психоэмоциональные расстройства. Согласно актуальным данным, частыми проявлениями ПКС являются нарушения эмоционального состояния. Систематический обзор, включающий 57 исследований с участием более 250 000 пациентов, перенесших COVID-19, показал, что генерализованное тревожное расстройство встречается у 29,6%, бессонница – у 27%, а депрессия – у 20,4% [205]. При этом амбулаторные больные чаще страдали от повышенной тревожности и нарушений сна, тогда как у госпитализированных пациентов чаще диагностировались ПТСР, депрессия и тревожные расстройства [2, 22, 64, 193, 205].

Распространенность подобных нарушений среди переболевших COVID-19 в среднем составляет 30–40% [79, 196]. По данным исследования Huang С и соавт., через 6 месяцев после инфекции симптомы тревоги, депрессии и расстройства сна наблюдались у 25% пациентов [68]. Клинически значимые признаки ПТСР были зафиксированы у 30% больных, проходивших стационарное лечение [79].

Также имеются немногочисленные данные о взаимосвязи половых различий с частотой встречаемости психотических нарушений при постковидном синдроме. Было установлено, что у мужчин достоверно дольше сохраняются нарушения самочувствия и активности, чем у женщин, но менее выражена физическая астения и снижение физической активности в остром периоде [196]. У данной группы исследуемых было выявлено стойкое нарушение сна, причем степень расстройств диссомнического спектра достоверно нарастала в группе женщин. Также у женщин выявлены высокая личностная и реактивная тревожность при поступлении в неврологическое отделение, которая со временем нарастала до клинически выраженного уровня, что может расцениваться как аффективный компонент постковидного синдрома с тревожным расстройством у женщин.

Выявленные депрессивные расстройства, напротив, не имели половых различий [19, 41].

В работе М. Taquet и соавт. была проведена оценка частоты встречаемости неврологических и психиатрических нарушений у пациентов в течение 6 месяцев после постановки диагноза COVID-19. Если сравнивать с неврологическими нарушениями, то депрессия и тревожные расстройства оказались менее связаны с тяжестью течения острой фазы COVID-19, как с точки зрения распространенности, так и в контексте относительного риска развития [68].

Аналогичные данные получены в исследовании V. Beaud и соавт., в котором изучались когнитивные нарушения после острого респираторного дистресс-синдрома на фоне COVID-19. У всех пациентов когнитивный дефицит сочетался с тревогой и депрессией, которые не коррелировали с тяжестью течения инфекции в остром периоде заболевания. Это может указывать на то, что возникновение данных нарушений является не прямым проявлением болезни, а его последствиями [90, 103, 108].

Диссомнические расстройства. Нарушения сна могут быть симптомом различных патологических процессов как невротического, так и психотического характера [206, 209, 219]. Учитывая данное обстоятельство, а также чувствительность циркадианных ритмов к различным внешним стрессовым факторам [72], диссомнические расстройства стоит оценивать без отрыва от данных проявлений. Установлено, что Расстройства тревожно-депрессивного спектра и расстройства сна нередко имеют общую причину в контексте одного заболевания: в 30% случаев из общемедицинской практики диссомнические нарушения обусловлены расстройствами тревожно-депрессивного спектра, а аффективными нарушениями – порядка 16% [9]. Учитывая указанные особенности, точная оценка распространённости расстройств сна как самостоятельного диагноза у пациентов, перенёвших COVID-19, остаётся затруднительной. Согласно исследованиям, через 3 месяца после выздоровления такие нарушения наблюдаются у 30,8% пациентов, а через 6 месяцев – у 26%. Эти показатели близки к данным по частоте бессонницы в общей популяции во время

пандемии, что, вероятно, обусловлено изменениями поведения в условиях карантина и иных ограничительных мер [46, 68, 186, 217]. Кроме того, нарушения сна могут быть вызваны не только социальной изоляцией [68, 186, 217], но и патологическими процессами невротического и психотического характера [46, 206, 209, 219].

Доказано, что тревожность, депрессия и инсомния нередко сочетаются: в клинической практике около 30% жалоб на бессонницу связаны с тревожными расстройствами, а 16% – с аффективными нарушениями [9].

Помимо социальных факторов, существует информация о прямом воздействии перенесённой коронавирусной инфекции на качество сна. В работе G. Ortu и соавт. сравнивалась частота инсомнии среди людей, не болевших COVID-19, пациентов с активной инфекцией, а также переболевших менее месяца назад, 1–2 месяца назад и более 3 месяцев назад. С помощью шкалы тяжести бессонницы было выявлено, что у переболевших месяц и ранее показатели оказались значительно выше, чем у тех, кто не сталкивался с инфекцией [157].

Миелопатии и периферические невропатии. В рамках последствий после перенесенного COVID-19 в рамках постковидного периода достаточно часто страдает периферическая нервная система. Проявлениями данных неврологических расстройств выступают поражения дизимунной природы, такие как синдром Гийена–Барре и редкая дизиммунная невропатия Миллера–Фишера, которая проявляется сочетанием офтальмоплегии, атаксии и арефлексии, а также мноневропатии черепных нервов и т.п. [29, 136, 156, 185]. Анализ имеющихся данных свидетельствует о том, что перенесенная COVID-19 инфекция существенно повышает риск развития синдрома Гийена–Барре–острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. В частности, исследования показывают, что риск развития СГБ увеличивается в 10 раз по сравнению с общепопуляционным, причем наибольшая частота случаев наблюдается в первые 2-3 недели после заражения вирусом SARS-CoV-2 [216].

Одним из видов периферической полиневропатии в постковидном периоде нередко является нейропатический болевой синдром [178].

Имеются отдельные данные о возможном развитии острого поперечного миелита после перенесенного COVID-19. Данная патология обусловлена острым воспалительным процессом в тканях спинного мозга, предположительно аутоиммунной природы, обусловленное патологическим иммунным ответом и может возникать как в острый период инфекции, так и в рамках потковидного синдрома [114, 213].

Острые нарушения мозгового кровообращения. Среди неврологических постковидных расстройств, требующих пристального изучения, важное место занимает увеличение риска возникновения цереброваскулярных событий. Широкомасштабное исследование, проведенное М. Таquet с коллегами и включавшее анализ информации по 236 379 пациентам старше десяти лет, продемонстрировало, что в полугодовой период после COVID-19, невзирая на степень тяжести, вероятность развития ишемического инсульта возрастает до 2,1%, а внутримозгового кровоизлияния – до 0,56% [68]. Сопоставительный анализ со статистическими материалами за 2017 год показывает, что среднегодовой риск ишемического поражения мозга в стране составляет 0,28%, а внутримозгового кровоизлияния – 0,044%. Из этого следует, что COVID-19 оказывает существенное влияние на увеличение вероятности возникновения как ишемических, так и геморрагических инсультов.

Вегетативная дисфункция. Вегетативная дисфункция является одной из причин развития и возможного персистирования не только неврологических, но и множества других симптомов поражения различных органов и систем после перенесенной новой коронавирусной инфекции. Вовлечение в патологический процесс такого крупного нерва, как вагус, вызывает большое разнообразие симптомов, а также определяет их волнообразный характер. Это нарушение связано с разбалансировкой двух систем парасимпатической и симпатической [10].

У большого количества больных с постковидным синдромом вегетативные нарушения являются одной из основных жалоб, однако при опросе и объективном

осмотре пациента они часто остаются незамеченными или рассматриваются как сопутствующий симптом [5, 6]

Исследования вегетативной регуляции у пациентов после COVID-19, проведенные Ахроровой Ш. Б. и коллегами, продемонстрировали устойчивое преобладание симпатической активности через 3 месяца после заболевания. Данные изменения наблюдались во всех компонентах вегетативной регуляции – базальном тонусе, реактивности и обеспечении деятельности, причем наиболее выраженные нарушения зафиксированы у мужской части обследуемых [5,7]. Установлена четкая зависимость между продолжительностью постковидного периода и степенью вегетативных нарушений: с увеличением временного интервала после острой фазы инфекции отмечалось прогрессирующее усиление симпатикотонии. Клинически эти изменения проявлялись комплексом симптомов, включающим ортостатическую тахикардию, расстройства сна, тревожно-депрессивные состояния и панические атаки [49,176]. Выявленные стойкие вегетативные дисфункции существенно снижают компенсаторные возможности организма, что подчеркивает важность их своевременной коррекции для улучшения общего прогноза у пациентов с постковидным синдромом [5].

1.5. Влияние постковидного синдрома на качество жизни

В настоящее время установлено, что постковидный синдром может возникать у любого человека, перенесшего COVID-19, вне зависимости от тяжести перенесенной инфекции. При этом, он наблюдается более чем у трети пациентов, не нуждающихся в госпитализации [163, 220], и у 80% пациентов, перенесших COVID-19 в тяжелой форме [88, 135].

Серьезной проблемой является то, что выраженные постковидные нарушения, не только соматические (одышка, нарушение толерантности к физической нагрузке и т.п.), но и неврологические (ухудшение когнитивных функций, тревожно-депрессивные расстройства, диссомнии) могут сохраняться

в течение многих месяцев и существенно нарушать социальную, бытовую и профессиональную деятельность. Не вызывает сомнений, что данные изменения значимо влияют на качество жизни человека [65, 202, 220]. Имеются данные, подтверждающие, что снижение качества жизни в постковидный период наблюдается в среднем у 44.7% пациентов, перенесших COVID-19 [208]. Около 35% пациентов с COVID-19 отмечали, что не вернулись к своему обычному состоянию здоровья [223], и почти половина (47%) пациентов не смогли вернуться к прежней работе [69].

Отдельно стоит отметить, что около 30% пациентов имели затруднения в повседневной жизни и не смогли вернуться к труду в том же объеме, что и до болезни именно из-за неврологических нарушений, развившихся в постковидный период [191].

Имеется ряд исследований, доказывающих более выраженное негативное влияние перенесенной НКИ на качество жизни пожилых пациентов. Благодаря опроснику SF-36 было выявлено ухудшение показателей по всем разделам шкалы, по сравнению с более молодыми пациентами. Физический и психический компонент здоровья страдал в 65% и 68% случаев (по сравнению с 50% и 42% у более молодых). У 68% была снижена жизненная активность и у 89% эмоциональное состояние, тогда как у более молодых пациентов аналогичные показатели составляли лишь 30% и 44% соответственно. Также, около 50% пожилых пациентов не смогли вернуться к прежней повседневной деятельности и испытывали трудности в выполнении бытовых задач [199].

1.6. Влияние коморбидной патологии на течение постковидного синдрома

Определение роли коморбидной патологии в развитии и течении постковидного синдрома является важной задачей современной науки [11].

Установлено, что сердечно-сосудистые и цереброваскулярные заболевания, а также такие факторы риска, как мужской пол, преклонный возраст, ожирение

и сахарный диабет, ассоциируются с более тяжелым течением острого COVID-19 и повышенным риском смерти в условиях стационара. Согласно имеющимся данным, около 80% пациентов с сопутствующими заболеваниями переносят коронавирусную инфекцию в тяжелой форме [8, 23, 59]. Учитывая имеющиеся данные, а также опираясь на уже известные патогенетические механизмы развития постковидного синдрома, такие как гиперкоагуляция, дизрегуляция системы РААС, хроническое воспаление, дизимунные нарушения, логично предположить, что тяжесть течения ПКС напрямую связана с имеющимися у пациента сопутствующими хроническими заболеваниями.

Уже представлены немногочисленные исследования, подтверждающие, что важными предикторами затяжного COVID-19 является коморбидность по хроническим заболеваниям сердца, легких, цереброваскулярным заболеваниям, зрелый возраст, высокий индекс массы тела, мужской пол, принадлежность к группе BAME (Black, Asian and minority ethnic) [83].

1.6.1. Взаимосвязь дисциркуляторной энцефалопатии и постковидного синдрома

Цереброваскулярные патологии занимают одно из ведущих мест среди причин смертности и стойкой потери трудоспособности в России. Особую значимость приобретают хронические нарушения мозгового кровообращения, отличающиеся высокой распространенностью [26,31].

Дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП) – одна из наиболее частых форм цереброваскулярных расстройств у лиц пожилого возраста, выступающая ключевым фактором развития когнитивных нарушений, ухудшающих прогноз жизни. Рост заболеваемости среди людей трудоспособного возраста, длительная утрата работоспособности и тяжелая инвалидизация превращают хроническую ишемию мозга в важную медико-социальную проблему [31, 35, 43, 63].

Учитывая высокую распространенность ДЭП, в том числе в качестве сопутствующей патологии при COVID-19, актуальным представляется изучение взаимосвязи между течением постковидного синдрома (ПКС) и дисциркуляторной энцефалопатией.

ДЭП представляет собой прогрессирующее цереброваскулярное заболевание, характеризующееся многоочаговым или диффузным поражением мозговых структур и сопровождающееся неврологическими и когнитивными нарушениями [12, 17, 27, 37].

В патогенезе сосудистых поражений мозга, включая ДЭП, ключевую роль играет нарушение проходимости магистральных артерий, чаще всего обусловленное атеросклеротическими изменениями. Существенным фактором риска сосудистых осложнений служит стеноз артерий на фоне нестабильности артериального давления, а также фрагментация атеросклеротических бляшек, способная провоцировать артерио-артериальные эмболии [41, 43]. Согласно современным данным, у пациентов без острых цереброваскулярных событий в анамнезе хроническая ишемия мозга может развиваться вследствие кардиологических заболеваний [21, 45, 234].

Установлено, что ДЭП формируется на фоне длительно существующей сердечно-сосудистой патологии, включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, хроническую сердечную недостаточность (ХСН), врожденные и приобретенные пороки сердца, а также аритмии [12, 45, 224, 245].

Развитие церебральной ишемии во многом определяется исходным состоянием мозгового метаболизма и реактивностью нейроиммунной системы [12, 20].

Основные факторы, способствующие хронической недостаточности мозгового кровообращения (атеросклероз и гипертоническая болезнь), тесно связаны с активацией асептического воспаления и нарушением функции гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [18]. Показано, что даже незначительное повышение уровня провоспалительных цитокинов может ускорять атерогенез и, как следствие, усугублять ишемическое поражение мозга [40].

Ряд исследований подтверждает значимость демиелинизирующих процессов в патогенезе ДЭП. В частности, у пациентов с хронической ишемией мозга выявляется повышенная концентрация антител к основному белку миелина [21, 40].

Таким образом, дисциркуляторная энцефалопатия и постковидный синдром обладают общими патогенетическими механизмами, среди которых наиболее значимыми являются эндотелиальная дисфункция, гиперпродукция провоспалительных цитокинов, повреждение ГЭБ, изменение реологических свойств крови, аутоиммунные реакции.

1.6.2. Особенности течения постковидного синдрома в пожилом возрасте

Известно, что для пожилых пациентов характерен более высокий риск заболеваемости и смертности от COVID-19 [110]. Также имеется ряд исследований, которые свидетельствуют о том, что риск развития постковидного синдрома также увеличивается с возрастом. По данным некоторых авторов, процент встречаемости ПКС у пожилых пациентов варьирует от 9 до 90% [23, 24, 133, 184, 188, 190]. Фактором, ухудшающим течение и прогноз новой коронавирусной инфекции и, в частности, ПКС у пожилых, является высокая коморбидность. По мере старения населения отмечается тенденция к увеличению распространенности хронических заболеваний, таких как сердечно-сосудистые, цереброваскулярные и респираторные патологии, а также сахарный диабет и другие коморбидные состояния, оказывающие негативное влияние на течение COVID-19 [50, 203]. Кроме того, исследования показывают, что COVID-19 может способствовать не только обострению уже имеющейся хронической патологии, но и манифестации новой [55, 241]. Симптомы постковидного синдрома, как правило, неспецифичны и совпадают с клиникой сопутствующих заболеваний, что может значительно затруднять диагностику ПКС в пожилом возрасте.

Постковидный синдром у пожилых коморбидных пациентов характеризуется полисимптомностью. Наиболее часто отмечается симптоматика со стороны респираторной и сердечно-сосудистой систем. Чаще всего это дыхательная недостаточность, усталость, артериальная гипертензия, повреждение почек, гиперкоагуляция и нарушения сердечного ритма [59, 204]. Не менее часто у пожилых пациентов в патологический процесс вовлекается нервная система с доминирующей симптоматикой постинфекционной астении, когнитивных нарушений и психоэмоциональных расстройств [24, 189].

Среди пожилых пациентов, переболевших COVID-19, был выявлен повышенный риск развития нарушений психоэмоционального спектра – тревоги, депрессии, стрессовых расстройств и расстройств адаптации, злоупотребления психоактивными веществами, нейрокогнитивного снижения и нарушений сна. [24, 50, 55,] Чаще это наблюдалось среди госпитализированных пациентов с COVID-19 (в среднем возрасте 65 лет). Однако новые психические расстройства также возникали и среди негоспитализированных (в среднем возрасте 63 года) [242].

Исследования показывают, что у пациентов пожилого возраста (старше 60 лет), перенесших COVID-19 в стационаре, повышенный риск когнитивных нарушений сохраняется даже спустя год после выздоровления. Кроме того, у лиц старше 65 лет через полгода после инфицирования отмечается увеличение вероятности развития деменции [67, 68, 90]. При этом наиболее высокие риски наблюдались у пациентов с тяжелым течением болезни. Однако даже при легкой форме COVID-19 у людей 51–81 года фиксируются более выраженные когнитивные расстройства и патологические изменения по данным нейровизуализации [212].

Что касается сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, у пожилых пациентов через год после перенесенной коронавирусной инфекции сохраняется повышенная вероятность аритмий, ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности, тромбоэмболических осложнений и цереброваскулярных нарушений [189]. Отдельные исследования указывают на ухудшение течения

дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) после COVID-19 [42]. У таких пациентов отмечается негативное влияние инфекции на психосоматическое состояние [106, 139, 171].

Нейропсихологическое тестирование больных ДЭП в постковидном периоде выявило усиление клинических симптомов церебральной патологии в 1,3–2,2 раза по сравнению с исходным уровнем [125]. Кроме того, получены данные о нарушении церебральной гемодинамики у пациентов с ДЭП после COVID-19, что проявляется снижением скорости кровотока в бассейнах магистральных артерий, особенно внутренних сонных и позвоночных [61]. Подводя итог, стоит отметить, что перенесенная инфекция SARS-CoV-2 несомненно отличается более тяжелым течением и прогностически более неблагоприятным исходом у пациентов старших возрастных групп, кроме того она оказывает отрицательное влияние на течение множественной коморбидной патологии у данной категории пациентов. Этот факт подтверждается имеющимися на сегодняшний день многочисленными исследованиями об особенностях течения острой НКИ у пожилых пациентов, а также разработанных схемах лечения и комплексах реабилитационных мероприятий, учитывающих данные особенности [24, 42, 50, 113, 172, 201].

В отношении влияния постковидного синдрома на течение цереброваскулярной патологии, данная проблема остается недостаточно изученной. Вероятно, это связано с тем, что непосредственно сама нозология не имеет четких специфических клинических проявлений и долгое время может ассоциироваться с остаточными явлениями вирусной инфекции, внешними неблагоприятными факторами и даже психо-эмоциональными особенностями пациента. Кроме того, у пожилых пациентов, имеющих ряд сопутствующих заболеваний, диагностика ПКС оказывается еще более затруднена ввиду маскирования симптомов постковидного состояния под клинические проявления сопутствующей хронической патологии. Стоит также отметить, что в ряде случаев объективизация неврологических проявлений ПКС осложняется ввиду наличия когнитивных нарушений в рамках ДЭП. Кроме того, остается открытым вопрос

о прогностических факторах, влияющих на течение постковидного синдрома у пациентов данной группы. Таким образом, несмотря на проводимые исследования, вопрос об особенностях течения постковидного синдрома у пациентов с цереброваскулярной патологией остается недостаточно изученным. Учитывая вышеописанные особенности, включающие общность ряда звеньев патогенеза ПКС и ДЭП, факты, доказывающие взаимное негативное влияние данных патологий, трудности диагностики ПКС у пациентов с ЦВЗ, а также отсутствие четко разработанных схем лечения ПКС и комплексной реабилитации у данной категории больных, представляется целесообразным дальнейшее изучение влияния постковидного синдрома на особенности течения неврологических нарушений у пациентов с хронической цереброваскулярной патологией.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика контингента обследованных и организация исследования

В исследовании использованы данные «Перспективного регистра лиц, перенесших COVID-19-ассоциированную пневмонию» (свидетельство государственной регистрации № 2021622535). Наблюдение соответствует положениям Хельсинской Декларации, одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 159 от 23.07.2020), зарегистрировано в международном реестре клинических исследований ClinicalTrials.gov (Identifier: NCT04501822). Исследование проводилось с 23.07.2020 по 20.02.2022 г. на базе поликлинического отделения Тюменского кардиологического научного центра – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научно-исследовательский институт кардиологии». Сведения периода госпитализации в моноинфекционном госпитале (МИГ) на базе Тюменской областной клинической больницы № 1 (ТОКБ № 1) получены из выписных эпикризов историй заболеваний по данным медицинской информационной системы 1С моноинфекционных госпиталей в период с апреля 2020 г. по январь 2021 г.

Критериями включения пациентов в исследование были: лабораторно подтвержденный диагноз пневмонии COVID-19, установленный 3 месяца назад, установленный нейровизуализационно диагноз ДЭП I и II ст., желание пациента участвовать в наблюдении. Перед включением в исследование каждый пациент получал подробную информацию о его структуре и подписывал информированное согласие. В исследование не включались пациенты с хроническими заболеваниями в стадии обострения, гемодинамически значимыми пороками сердца, онкологическими заболеваниями в анамнезе, диагностированными менее 5 лет назад, туберкулезом, другими патологиями,

сопровождающимися пневмофиброзом, хроническими гепатитами и ВИЧ-инфекцией. В процессе наблюдения исключались пациенты с впервые выявленными онкологическими заболеваниями, отказавшиеся от участия в исследовании, а также лица, не имеющие инструментального подтверждения диагноза дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП). Все 197 пациентов, вошедших в исследование, соответствовали установленным критериям отбора.

Было проведено амбулаторное обследование через 3 месяца $\pm$ 2 недели (92 [82-99] дней) после выписки из МИГ (1 явка). Контрольная явка осуществлялась через 12 месяцев $\pm$ 3 недели (367 [362-381] день) после выписки.

В обследуемую группу вошли 197 пациентов, имеющих, согласно данным медицинской документации, диагноз ДЭП, выставленный в соответствии с отечественными рекомендациями [17]. Стадии ДЭП устанавливались согласно требованиям классификации стадий ДЭП при помощи МРТ головного мозга [256]. Контрольную группу составили 34 пациента с ДЭП, не болевшие COVID-19. Все пациенты (197 человек основной и 34 человека контрольной группы) были обследованы лично автором.

2.2. Инструментарий и методы обследования

С целью сбора и систематизации информации для каждого из 197 пациентов, включенных в исследование, была разработана индивидуальная регистрационная карта. В данной карте протоколировались жалобы пациентов, их основные социально-демографические характеристики, а также подробные данные анамнеза, с акцентом на анализ сопутствующих заболеваний. Набор методов исследования включал в себя стандартные и специализированные подходы, как клинические, так и инструментальные.

Сбор анамнеза при первом визите (через 3 месяца $\pm$ 2 недели после выписки из МИГ) включал информацию о социальном и трудовом статусе пациентов, наличии вредных привычек (курение, употребление алкоголя), наличии

в наследственном анамнезе артериальной гипертензии (АГ), ишемической болезни сердца (ИБС), сахарного диабета (СД). Фиксировались следующие события, при их наличии в анамнезе: коронароангиография (КАГ), чрескожные коронарные вмешательства (ЧКВ), аорто-коронарное шунтирование (АКШ), тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА), острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), каротидная эндартерэктомия (КЭАЭ), тромболитическая терапия (ТЛТ), тромбоэкстракция (ТЭ). Также фиксировались наличие нейровизуализационно диагностированной ДЭП и ее степень, наличие и степень ИБС (тип стенокардии: напряжения, покоя, безболевого стенокардия), наличие сахарного диабета (его тип и стаж), факт перенесенного инфаркта миокарда (ИМ), диагностированная АГ и ее степень, наличие хронической почечной недостаточности (ХПН) и хронический болезни почек (ХБП), функциональный класс сердечной недостаточности по Нью-Йоркской классификации (NYHA), диагностированный атеросклероз БЦС.

Также отдельно зафиксированы данные выписки из МИГ на базе ТОКБ № 1: дата госпитализации и выписки, индекс массы тела, уровень артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД). Из результатов инструментальных методов исследования во время поступления и выписки из стационара получены данные электрокардиографии (ЭКГ); показатели объема поражения легких по данным компьютерной томографии (КТ); результаты эхокардиографии (ЭХОКГ). Из лабораторных параметров в период госпитализации в МИГ оценивали креатинин, максимальный уровень С-реактивного белка, D-димер. Также фиксировалась следующая информация об остром периоде заболевания: факт пребывания пациента в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и ее длительность в днях, факт применения респираторной поддержки, ее длительность и тип (стандартная кислородотерапия, высокопоточная кислородотерапия, искусственная вентиляция легких (ИВЛ)), минимальная зафиксированная сатурация крови за время пребывания в стационаре. Применение определенных групп лекарственных препаратов в МИГ:

(биологические препараты, дексаметазон, преднизолон, фторхинолоны, карбапенемы, линкозамиды, гепарин, эноксапарин).

Всем пациентам проводилось физикальное обследование, определялся индекс массы тела, уровень артериального давления (АД), частота сердечных сокращений (ЧСС), частота дыхательных движений (ЧДД).

Непосредственно на этапе исследования оценивались следующие лабораторные показатели: общеклинический анализ крови (количество эритроцитов, гемоглобин, гематокрит, средний объем эритроцита, среднее объемное содержание гемоглобина в эритроците, средняя концентрация гемоглобина в эритроците, ширина распределения эритроцитов, коэффициент вариации эритроцитов, количество тромбоцитов, тромбоцит, относительная ширина распределения тромбоцитов по объему, средний объем тромбоцитов, относительное число крупных тромбоцитов, количество лейкоцитов; относительное и абсолютное содержание нейтрофилов, лимфоцитов, эозинофилов; СОЭ, соотношение числа нейтрофилов к количеству лимфоцитов (NLR1), соотношение количества тромбоцитов к числу лимфоцитов (PLR1)). Оценивались параметры биохимического анализа крови (БАК) (креатинин, уровень глюкозы натощак, аспаратаминотрансфераза (АСТ), аланинаминотрансфераза (АЛТ), общий холестерин, холестерин липопротеидов высокой плотности (ХСЛПВП), холестерин липопротеидов низкой плотности (ХСЛПНП), холестерин липопротеидов очень низкой плотности (ХСЛПОНП), триглицериды (ТГ)), скорость клубочковой фильтрации, фибриноген, протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормализованное отношение (МНО), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), Д-димер, кретинофосфокиназа (КФК) и ее миокардиальная фракция (КФК-МВ), ферритин, гликированный гемоглобин, лактатдегидрогеназа (ЛДГ), уровень СРБ, уровень ЛДГ при поступлении в стационар и его максимальный уровень за весь период госпитализации. Также осуществлялся анализ мочи (уровень лейкоцитов, эритроцитов, белка; удельный вес мочи).

При первой явке (через 3 месяца после выписки из МИГ) и при второй явке (через 12 месяцев после выписки из МИГ) всем пациентам проводилось инструментальное обследование, включавшее компьютерную томографию (КТ) легких, определение скорости распространения пульсовой волны и лодыжечно-плечевого индекса, эхокардиографию (ЭхоКГ).

2.2.1. Верификация неврологических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19

Неврологическое обследование включало стандартный неврологический осмотр с выделением определенных синдромов. Дополнительно был использован ряд специализированных клинических оценочных шкал для объективизации когнитивной дисфункции, нарушений психомоционального спектра, диссомнических расстройств, вегетативных нарушений, выраженности астении, а также оценки качества жизни.

2.2.2. Нейропсихологическая оценка когнитивных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких

1. Тест модальностей символов и цифр (Symbol Digit Modalities Test, SDMT).

Symbol Digit Modalities Test (SDMT) представляет собой нейропсихологическую методику, предназначенную для оценки скорости обработки информации и когнитивной гибкости. В ходе тестирования испытуемому предъявляется ключ, содержащий 9 уникальных символов, каждому из которых соответствует определенная цифра. В течение ограниченного временного интервала (90 секунд) пациент должен максимально быстро заполнить пустые ячейки под предъявляемыми символами соответствующими

цифрами согласно первоначальному ключу. Данная методика широко применяется в составе комплексных нейропсихологических обследований для выявления различных когнитивных нарушений. Анализ результатов осуществляется посредством сравнительного анализа показателей в различных группах испытуемых, при этом тест не имеет абсолютных нормативных значений [218].

1. Тест Мюнстерберга (*Münsterberg test*).

Методика Мюнстерберга представляет собой инструмент для оценки селективного внимания и когнитивной избирательности. Испытуемому предлагается текст, состоящий из хаотичного набора букв, среди которых скрыты 25 осмысленных слов (существительные в именительном падеже единственного числа). В течение двух минут необходимо идентифицировать и отметить максимальное количество слов, при этом приоритет отдается наиболее длинным лексемам в случае их пересечения. Оценка результатов включает: временные параметры выполнения, количество верно и ошибочно идентифицированных слов, а также пропущенных элементов. Показатель в 20 и более правильно найденных слов считается хорошим результатом, тогда как 18 и менее – свидетельствует о снижении когнитивных функций [47,295,296].

2. Монреальская шкала оценки когнитивных функций (*Monreal Cognitive Assessment, MoCA*).

Шкала **Montreal Cognitive Assessment (MoCA)** – это скрининговый инструмент для выявления умеренных когнитивных нарушений, включающий 30 заданий, оценивающих различные когнитивные домены:

- Кратковременная память (5 баллов) – запоминание и воспроизведение 5 слов после 5-минутного интервала

- Визуально-пространственные функции (4 балла) – рисование часов и копирование трехмерной фигуры
- Исполнительные функции (4 балла) – вербальная беглость, абстрактное мышление и альтернирующая последовательность
- Внимание и рабочая память (5 баллов) – последовательные вычисления, воспроизведение цифровых рядов
- Языковые навыки (5 баллов) – называние предметов, повторение сложных предложений
- Ориентация (6 баллов) – определение текущей даты и места тестирования

Общий балл ≥ 26 считается нормальным показателем, тогда как более низкие значения могут указывать на когнитивные нарушения [197,226]. Тест обладает высокой чувствительностью к ранним стадиям когнитивного снижения.

2.2.3. Стандартизованная оценка психоэмоциональных нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких.

1. *Гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS)*

Гериатрическая шкала депрессии – шкала самооценки, используемая для выявления депрессии у пожилых людей. Тест имеет хорошо зарекомендовавшую себя надежность и валидность.

Оценка по данной шкале производится на основе анкеты, состоящей из 15 вопросов, предполагающих бинарный выбор ответа – «да» или «нет». Подобное упрощение обусловлено необходимостью адаптации к особенностям восприятия пациентов с легкими когнитивными дефицитами или лиц, испытывающих трудности в понимании более сложных вариантов ответов, что могло бы привести к искажению результатов тестирования.

Шкала гериатрической депрессии (GDS) обычно включается в комплексную оценку состояния пожилых людей. Каждый ответ оценивается в один балл, а итоговый результат интерпретируется в соответствии с установленной системой подсчета. Один балл начисляется за отрицательный ответ на вопросы 1, 5, 7, 11, 13 и за положительный ответ на вопросы 2, 3, 4, 6, 8, 9, 10, 12, 14, 15. Результат в диапазоне от 0 до 4 баллов расценивается как норма, а превышение порога в 5 баллов указывает на повышенную вероятность депрессивного состояния. [118].

2. *Госпитальная шкала тревоги и депрессии* ***(Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS)***

Госпитальная шкала тревоги и депрессии является методом диагностики тревожно-депрессивной симптоматики и определяет степень ее выраженности.

Шкала составлена из 14 утверждений и включает две части: тревога (I часть) и депрессия (II часть), отражающие степень актуальности переживаний. Шкала исключает возможность интерпретации симптомов, имеющих вероятностную взаимосвязь с соматической патологией.

Для интерпретации необходимо суммировать баллы по каждой части в отдельности:

- 0-7 баллов норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8-10 баллов субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 баллов и выше клинически выраженная тревога/депрессия [3].

3. *Анкета оценки психического стресса по данным анализа сновидений*

Опросник позволяет выявить увеличение психического напряжения за определенный период времени.

Перед началом тестирования необходимо определиться, за какой период времени необходимо оценить психическое напряжение тестируемого (за неделю,

месяц год и т.д.), так как полученные результаты будут относиться к этому промежутку времени.

После этого нужно ответить на 11 вопросов, где каждому положительному ответу соответствует 1 балл.

При положительном ответе на 3 любые вопроса можно говорить о возможном наличии стрессовой ситуации, при положительном ответе на 5 вопросов и более рекомендуется консультация сомнолога или психотерапевта [4].

4. Шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI)

Опросник Спилбергера-Ханина (STAI) представляет собой валидный инструмент для дифференцированной оценки тревожных состояний, позволяющий разграничить временное эмоциональное состояние (реактивную тревожность) и устойчивую личностную характеристику. Методика, созданная Ч. Д. Спилбергером и адаптированная Ю. Л. Ханиным, включает 40 утверждений, разделенных на две субшкалы:

Первые 20 пунктов измеряют ситуативную тревогу (РТ), отражающую текущее психоэмоциональное состояние, характеризующееся субъективными ощущениями напряжения и беспокойства. Остальные 20 пунктов оценивают личностную тревожность (ЛТ) – устойчивую индивидуальную особенность, проявляющуюся в склонности воспринимать различные ситуации как потенциально угрожающие.

Процедура тестирования предполагает выбор одного из четырех вариантов ответа по степени соответствия утверждению:

- 1 – практически никогда
- 2 – иногда
- 3 – часто
- 4 – почти всегда

Для обработки результатов применяются специальные формулы:

Для РТ: $РТ = (\Sigma \text{ пунктов } 3,4,6,7,9,12-14,17,18) -$
 $(\Sigma \text{ пунктов } 1,2,5,8,10,11,15,16,19,20) + 35$

Для ЛТ: $ЛТ = (\Sigma \text{ пунктов } 22-25,28,29,31,32,34,35,37,38,40) -$
 $(\Sigma \text{ пунктов } 21,26,27,30,33,36,39) + 35$

Интерпретация полученных баллов:

- Менее 30 – низкий уровень тревожности
- 31-45 – умеренный уровень
- Свыше 46 – высокий уровень тревожности

Показатели, значительно превышающие средние значения, указывают на выраженную склонность к тревожным реакциям в ситуациях, связанных с оценкой личности и деятельности [57]. Особое внимание следует уделять результатам, демонстрирующим высокие значения по обеим шкалам, что может свидетельствовать о наличии тревожного расстройства.

2.2.4. Субъективная оценка параметров сна у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких

1. *Индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI)*

Шкала ISI широко востребована в клинических и исследовательских работах в силу своей краткости и удобства. Методика эффективно регистрирует позитивные сдвиги в оценке пациентами результатов лечения. Анкета содержит семь пунктов, анализирующих выраженность расстройств сна за двухнедельный период. Баллы по каждому пункту, выставяемые по 5-балльной шкале Лайкерта, суммируются для определения общего показателя тяжести бессонницы. Оценка выше 14 баллов является пороговым значением для бессонницы, как расстройства.

Интерпретация результатов:

0-7 баллов в сумме – норма;
8-14 – легкие нарушения сна;
15-21 – умеренные;
22-28 – выраженные [207].

2. *Питтсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index), PSQI*

Питтсбургский индекс качества сна представляет собой опросник, предназначенный для комплексной оценки характеристик сна за последний месяц. Методика включает 19 вопросов, объединенных в семь ключевых показателей: субъективную оценку качества сна, время засыпания, продолжительность ночного отдыха, эффективность сна, частоту ночных пробуждений, применение снотворных средств и влияние на дневную активность. Общий балл рассчитывается путем суммирования оценок по всем компонентам и может колебаться от 0 до 21 баллов. Результат в диапазоне 0-5 баллов свидетельствует о хорошем качестве сна, тогда как показатель 6 баллов и выше указывает на наличие выраженных нарушений сна [99].

3. *Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Левина (модификация анкеты Шпигеля).*

Модифицированная шкала оценки качества сна Левина (на основе анкеты Шпигеля) представляет собой инструмент для субъективного анализа характеристик сна. Методика включает шесть параметров, каждый из которых оценивается по 5-балльной шкале:

1. Латентный период засыпания (от 5 баллов – "мгновенное засыпание" до 1 балла – "крайне продолжительное")
2. Длительность ночного отдыха (5 – "чрезвычайно длительный", 1 – "крайне недостаточный")

3. Частота ночных пробуждений (5 – "отсутствуют", 1 – "чрезмерно частые")
4. Воспринимаемое качество сна (5 – "превосходное", 1 – "крайне неудовлетворительное")
5. Интенсивность сновидений (5 – "отсутствуют", 1 – "многочисленные и тревожные")
6. Состояние после пробуждения (5 – "бодрость", 1 – "разбитость")

Общий максимальный показатель составляет 30 баллов. Согласно валидационным исследованиям, интерпретация результатов проводится следующим образом:

- Более 22 баллов – нормальные показатели сна
- 19-21 балл – пограничное состояние
- Менее 19 баллов – клинически значимые нарушения сна

Данная методика обладает высокой чувствительностью для мониторинга эффективности различных терапевтических подходов (как фармакологических, так и нефармакологических) при лечении расстройств сна. Ее преимущество заключается в простоте использования и возможности многократного применения для отслеживания динамики состояния пациента [9].

2.2.5. Психометрическая оценка вегетативных нарушений и астении у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких

1. *Опросник для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна.*

Опросник состоит из 11 вопросов, описывающих основные симптомы вегетативных изменений. Каждому положительному ответу соответствует определенное количество баллов (от 3 до 7 в зависимости от вопроса).

По завершении, проводится подсчет общего количества баллов.

Значение 0-14 баллов предполагает отсутствие вегетативных нарушений,

15-29 баллов – умеренные вегетативные нарушения, 30 и более баллов – выраженные вегетативные нарушения [10].

2. Шкала оценки тяжести усталости (*Fatigue Severity Scale, FSS*)

Методика FAS представляет собой валидный инструмент для определения степени утомления как в общей популяции, так и среди пациентов с различными нозологиями. Тест включает 10 пунктов, сбалансированно оценивающих психический (5 вопросов) и физический (5 вопросов) аспекты усталости, при этом обеспечивая интегральную оценку состояния.

Каждый пункт шкалы содержит 5 градаций ответов по типу Лайкерта, где 1(5) соответствует минимальной выраженности симптома ("никогда"), а 5(1) – максимальной ("всегда"). Особенностью подсчета является инверсная оценка пунктов 4 и 10 (5→1 балл). Суммарный показатель варьирует в диапазоне 10-50 баллов, причем более высокие значения отражают большую выраженность усталости. Пороговым значением, свидетельствующим о наличии клинически значимой усталости, считается 22 балла и выше [57, 168].

3. Шкала Апатии (*Apathy Evaluated Scale, AES*)

Шкала оценки апатии представляет собой диагностический инструмент, разработанный для выявления снижения мотивационной сферы, не связанного с эмоциональными нарушениями, когнитивными расстройствами или изменением сознания. Методика оценивает три ключевых аспекта апатического синдрома:

- Поведенческий компонент (снижение продуктивности, недостаточная целенаправленность действий, пассивность)
- Когнитивный аспект (утрата интересов, отсутствие любознательности, несоответствие жизненных целей возрастным нормам)

- Эмоциональную сферу (эмоциональная холодность, ослабление аффективных реакций)

Опросник состоит из 18 пунктов, каждый из которых оценивается по 4-балльной системе (от 1 до 4 баллов) на основании наблюдений за состоянием пациента в течение предшествующих 4 недель. Общий показатель может варьировать от 18 до 72 баллов.

Шкала существует в трех модификациях:

1. Самооценочная версия (AES-S)
2. Форма для близкого окружения пациента (AES-I)
3. Клиническая версия для специалистов (AES-C)

В данном исследовании применялась самооценочная версия методики (AES-S) [244], позволяющая получить непосредственную оценку состояния от самого пациента. Шкала демонстрирует высокую надежность при выявлении нарушений мотивационной сферы различного генеза.

4. *Субъективная шкала оценки астении* (*Multidimensional Fatigue Inventory, MFI*)

Данная шкала предназначена для выявления астенического синдрома, а также для количественной оценки выраженности отдельных его проявлений, таких как общая слабость, физическая утомляемость, снижение уровня активности, уменьшение мотивации и психическая истощенность.

Оценивание производится по пятибалльной шкале, где респондент определяет степень соответствия каждого утверждения своему состоянию. Последующая обработка данных заключается в группировке ответов по следующим диагностическим субшкалам: общая астения (пункты 1, 5, 12, 16), пониженная активность (пункты 3, 6, 10, 17), снижение мотивации (пункты 4, 9, 15, 18), физическая астения (пункты 2, 8, 14, 20) и психическая астения (пункты 7, 11, 13, 19). Итоговые баллы используются для принятия целостного решения

относительно степени тяжести астении. Результат по каждой шкале может изменяться в интервале от 4 до 20 баллов.

В норме общее количество баллов не должно превышать 20-30. Сумма баллов больше 12 хотя бы по одной шкале может являться основанием для диагноза "астенический синдром" [198].

2.2.6. Дополнительные методы оценки

Опросник оценки качества жизни SF-36 (The Short Form-36).

Опросник SF-36 представляет собой универсальный инструмент для комплексной оценки качества жизни, связанного со здоровьем, позволяющий определить степень влияния физического и психологического состояния на различные аспекты жизнедеятельности. Методика существует в двух модификациях – стандартной версии (оценка за 4 недели) и краткой версии (оценка за 1 неделю). Опросник состоит из 36 пунктов, сгруппированных в 8 шкал: физическая активность, ограничение ролевой деятельности из-за физического состояния, болевой синдром, общее восприятие здоровья, энергетический потенциал, социальная активность, ограничение ролевой деятельности из-за эмоционального состояния и психологическое благополучие. Из них 35 вопросов формируют основные шкалы, а 1 вопрос оценивает динамику состояния. Полученные данные объединяются в два интегральных показателя: физический компонент здоровья (включающий 4 шкалы) и психологический компонент здоровья (также включающий 4 шкалы). Обработка результатов проводится в три этапа: первичная перекодировка ответов, суммирование баллов по каждой шкале и преобразование результатов по специальной формуле $[(X - Min)/(Max - Min)] \times 100$, где X – полученный суммарный балл, Min – минимально возможное значение шкалы, а Max – максимально возможное значение. Интерпретация осуществляется по шкале от 0 до 100 баллов, где более высокие показатели соответствуют лучшему качеству жизни. Методика позволяет

проводить как комплексную оценку, так и анализ отдельных аспектов жизнедеятельности, что делает её ценным инструментом в клинических исследованиях [52, 132].

2.3. Дополнительные инструментально-лабораторные методы исследования

В ходе исследования всем пациентам выполняли мультиспиральную компьютерную томографию органов грудной клетки с использованием аппарата Siemens SOMATOM Definition AS. Общий анализ крови проводили импедансным методом с применением проточной цитометрии на анализаторе «Mindrey BC 5800» (Китай). Биохимические показатели, включая креатинин, печеночные ферменты, общий холестерин, глюкозу натощак, КФК-МВ, ферритин, а также уровень С-реактивного белка (СРБ), определяли на системе «Cobas integra plus 400» (Италия). Концентрацию высокочувствительного С-реактивного белка (вч-СРБ) измеряли иммуноферментным методом с помощью анализатора Stat Fax 4200 (США). Уровень интерлейкинов (ИЛ-1b, ИЛ-6, ИЛ-8), гомоцистеина и ФНО-а оценивали на аппарате «IMMULITE 2000» (Siemens Diagnostics, США). Параметры коагулограммы анализировали на системе «Destiny Plus» (Ирландия).

Эхокардиографические данные обрабатывали на рабочей станции IntelliSpace Cardiovascular с программным обеспечением TomTec (Philips, США). Оценку продольной деформации желудочков проводили в режиме AFI (Automatic Functional Imaging) на основе функции 2D strain при апикальном доступе с частотой кадров свыше 60 в секунду.

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ данных был выполнен с использованием программного обеспечения IBM SPSS Statistics 26.0 (SPSS Inc., США) и Statistica 12.0 (TIBCO Software Inc., США). Характер распределения количественных переменных оценивали с помощью критериев Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова с поправкой Лиллиефорса. Показатели с нормальным распределением выражены как $M \pm \sigma$ (среднее арифметическое $\pm$ стандартное отклонение), а данные, не соответствующие нормальному распределению, представлены в виде медианы с интерквартильным размахом ($Me [Q25; Q75]$).

Для сравнения независимых групп по количественным признакам в зависимости от типа распределения применяли t-критерий Стьюдента или непараметрический U-критерий Манна-Уитни. Оценку внутригрупповых изменений проводили с использованием парного t-критерия или критерия Вилкоксона. Сравнение качественных показателей между группами выполняли с применением критерия χ^2 Пирсона или точного критерия Фишера, а для анализа их динамики – критерия Мак-Немара.

Исследование ассоциаций проводили методами однофакторного логистического регрессионного анализа и анализа таблиц сопряженности. Во всех видах анализа статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Для определения предикторов восстановления неврологических функций был использован многофакторный регрессионный анализ. Валидация построенных моделей выполнена с помощью ROC-анализа с расчетом площади под ROC-кривой (AUC), показателей чувствительности и специфичности. Результаты регрессионного анализа представлены в формате скорректированных отношений шансов (OR) с 95% доверительным интервалом. Пороговый уровень статистической значимости для всех видов анализа был принят равным 0,05.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1. Демографическая и клиническая характеристика обследованных пациентов

На базе Тюменского кардиологического научного центра в амбулаторных условиях было обследовано 197 пациентов с подтвержденным диагнозом дисциркуляторной энцефалопатии. Стационарный этап лечения пациенты прошли в моноинфекционном госпитале на базе ГБУЗ ТО ОКБ № 1, после чего наблюдались в НИИ ТКНЦ в рамках 2-х амбулаторных этапов: через 3 месяца $\pm$ 2 недели, и через 12 месяцев $\pm$ 3 недели после выписки из МИГ.

На первом этапе были проанализированы основные демографические показатели в исследуемой группе. Распределение пациентов по возрасту и полу представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по возрасту и полу

Возраст, лет	Мужчины (М) n= 90 (45,7%)	Женщины (Ж) n= 107 (54,3%)	Всего М и Ж n= 197 (100%)
50-60	43(44,3%)	54(55,6%)	97 (49,2%)
61-70	43(47,3%)	48(52,7%)	91 (46,2%)
71-80	4(50,0%)	4(50,0%)	8 (4,1%)
Старше 80	0 (0,0%)	1 (100%)	1 (0,5%)

Из 197 пациентов, включенных в исследование, большинство (107 человек; 54,3%) составили женщины, тогда как доля мужчин была 90 человек (45,7%). Средний возраст в общей когорте достигал 59.7 ± 6 лет, при этом гендерные различия по данному показателю отсутствовали (59.8 ± 6 лет у женщин и 59.7 ± 6 лет у мужчин).

Согласно данным таблицы 1, почти половину выборки (49,2%) представляли пациенты в возрасте 50-60 лет. При этом во всех возрастных

группах наблюдалось небольшое количественное преобладание лиц женского пола.

На следующем этапе была проведена оценка структуры клинических проявлений ДЭП в исследуемой выборке. Результаты данного анализа отражены в таблице 2.

Таблица 2 – Структура выраженности клинических проявлений ДЭП

Стадии ДЭП	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего (n=197)
I стадия	77(85,6%)	88 (82,2%)	165 (83,8%)
II стадия	13(14,4%)	19(17,8%)	32 (16,2%)

Согласно данным таблицы 2, в исследуемой когорте пациентов (n=197) абсолютно преобладала дисциркуляторная энцефалопатия I стадии, которая была диагностирована у 165 человек (83,8%). На долю ДЭП II стадии пришлось 16,2% случаев (32 пациента).

Распределение половой принадлежности по стадиям заболевания имело следующие особенности: среди женщин ДЭП I стадии выявлена у 88 пациенток (82,2% от всех женщин), что представляет наибольшую по численности subgroup исследования. Наименьшую группу составили мужчины с ДЭП II стадии – 13 человек (14,4% от общего числа мужчин).

Несмотря на то, что женщины преобладали в обеих стадиях заболевания, соотношение мужчин и женщин внутри каждой клинической группы, а также общее распределение по стадиям ДЭП оставались статистически сбалансированными.

С учетом степени выраженности ДЭП был проведен анализ особенностей неврологического статуса в исследуемой группе. Полученные данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Особенности неврологического статуса в исследуемой группе в зависимости от степени выраженности ДЭП

Особенности неврологического статуса	ДЭП I			ДЭП II		
	Муж. (n=77)	Жен. (n=88)	Всего (n=165)	Муж. (n=13)	Жен. (n=19)	Всего (n=32)
Общемозговая симптоматика	41 (53,2%)	61 (69,3%)	102 (61,8%)	8 (61,5%)	15 (78,9%)	23 (71,9%)
Глазодвигательные нарушения	13 (16,9%)	10 (11,4%)	21 (12,7%)	4 (30,7%)	3 (15,8%)	7 (21,8%)
Анизорефлексия	7 (9,0%)	9 (10,2%)	16 (9,7%)	3 (23,1%)	4 (21,1%)	7 (21,8%)
Наличие патологических рефлексов	10 (13,0%)	10 (11,3%)	20 (12,1%)	3 (23,1%)	5 (26,3%)	8 (25,0%)
Псевдобульбарный синдром	8 (10,4%)	10 (11,3%)	18 (10,9%)	5 (38,5%)	7 (36,8%)	13 (40,0%)
Вестибуло- атаксические нарушения	28 (36,4%)	45 (51,1%)	73 (44,2%)	6 (46,2%)	12 (63,2%)	18 (56,3%)

Как следует из данных, представленных в таблице 3, у пациентов, как с первой, так и со второй стадией ДЭП, чаще всего в неврологическом статусе выявлялась общемозговая симптоматика (61,8% и 71,9% соответственно) и вестибуло-атактические нарушения (44,2% и 56,3% соответственно). Стоит отметить, что в обеих подгруппах данные нарушения встречались у женщин, чаще чем у мужчин. С другой стороны, глазодвигательные нарушения выявлялись чаще у пациентов мужского пола, чем женского, как с первой, так и со второй стадией ДЭП. Так количество глазодвигательных нарушений в подгруппе пациентов с ДЭП I выявлено у 16,9% мужчин и 11,4% женщин. В подгруппе пациентов с ДЭП II эта разница составила уже 30,7% и 15,8% соответственно. Самыми

редкими нарушениями неврологического статуса в подгруппе пациентов с ДЭП I оказались анизорефлексия (9,7%) и псевдобульбарный синдром (10,9%). Наиболее редкими проявлениями в подгруппе пациентов с ДЭП II были анизорефлексия (21,8%) и патологические рефлексy (25,0%). При этом распространённость данных нарушений была примерно одинаковой у мужчин и женщин в обеих исследуемых подгруппах.

С целью верификации диагноза ДЭП всем пациентам проводилась магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга на аппарате с напряженностью магнитного поля не менее 1.5 Тл. Протокол исследования включал T1-W, T2-W, FLAIR, T2*-GRE (или SWI) последовательности, для оценки ишемических и геморрагических изменений.

Для стандартизированной оценки выраженности цереброваскулярной патологии всем пациентам было проведено обследование с использованием следующих шкал и параметров:

- Тяжесть гипертензивной микроангиопатии (лейкоареоза) оценивалась по шкале Fazekas (Стадия 0 – нет лейкоареоза; стадия 1 – незначительный лейкоареоз; стадия 2 – умеренный сливающийся лейкоареоз; стадия 3 – выраженный сливной лейкоареоз).
- Лакунарные изменения: регистрировалось наличие и количество лакунарных очагов: единичные (1-3 очага), легкие (3-10 очагов, иногда до 15, если имеют маленький размер и не носят сливной характер), множественные (более 10-15 очагов).
- Церебральная атрофия оценивалась по упрощенной шкале Global Cortical Atrophy. Кору полушарий всего головного мозга оценивают по трехбалльной шкале, где 0 баллов – нормальный объем и отсутствие расширения желудочков; 1 балл – раскрытие борозд, легкое расширение желудочков; 2 балла – потеря объема извилин, умеренное расширение желудочков; 3 балла – атрофия извилин по типу лезвия ножа, выраженное расширение желудочков.

- Другие маркеры микроангиопатии: расширение периваскулярных пространств, наличие церебральных микрокровоизлияний.

Анализ обнаруженных МР-признаков ДЭП представлен в таблице 4.

Таблица 4 – МР-признаки цереброваскулярной патологии, выявленные в исследуемой группе в зависимости от степени выраженности ДЭП

МР-признак	ДЭП I (n=165)	ДЭП II (n=32)
Тяжесть лейкоареоза по шкале Fazekas		
Легкий (Fazekas 1)	139 (84,2%)	4(12,5%)
Умеренный (Fazekas 2)	16% (15,8%)	23 (71,8%)
Тяжелый (Fazekas 3)	0 (0,0%)	5 (15,7%)
Лакунарные изменения		
Единичные	81(49,0%)	8 (25%)
Легкие	53(32,1%)	5 (15,6%)
Множественные	31(18,9%)	19(59,4%)
Глобальная церебральная атрофия (упрощенная шкала GCA)		
1 балл	117(70,9%)	16 (50,0%)
2 балла	46 (27,8%)	12(37,5%)
3 балла	2(1,3%)	4(12,5%)
Другие маркеры микроангиопатии		
Расширение периваскулярных пространств	127(76,9%)	28(87,5%)
Наличие церебральных микрокровоизлияний	23(13,9%)	10(31,2%)

Анализ данных, представленных в таблице 4, показал, что в подгруппе пациентов с ДЭП I преобладала легкая степень лейкоареоза по шкале Fazekas (Fazekas 1, 84,2%), в то время как тяжелая степень (Fazekas 3) не встречалась. В подгруппе с ДЭП II, напротив, наиболее часто выявлялась умеренная степень лейкоареоза (Fazekas 2, 71,8%), а также регистрировались случаи тяжелой степени

(Fazekas 3, 15,7%). Что касается лакунарных изменений, то в подгруппе ДЭП I преобладали единичные очаги (49,0%), тогда как в подгруппе ДЭП II – множественные (59,4%). При оценке глобальной церебральной атрофии по упрощенной шкале GCA наиболее распространенной в обеих подгруппах была легкая степень атрофии (1 балл): 70,9% при ДЭП I и 50,0% при ДЭП II. В то же время умеренная (2 балла) и выраженная (3 балла) степени атрофии достоверно чаще встречались в подгруппе ДЭП II (27,8% и 12,5% против 1,3% в подгруппе ДЭП I соответственно). При оценке других маркеров микроангиопатии, таких как расширение периваскулярных пространств и наличие церебральных микрокровоизлияний, также процент встречаемости преобладал в подгруппе пациентов с ДЭП II (76,9% и 86,5%, 13,9% и 31,2% соответственно).

В качестве маркера общего атеросклеротического поражения сосудов у исследуемой группы пациентов рассчитывался индекс комплекса интима-медиа. Анализ индекса комплекса интима-медиа в зависимости от стадии ДЭП представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Анализ показателей индекса комплекса интима-медиа в зависимости от стадии ДЭП

Индекс комплекса интима-медиа	ДЭП I (n=165)	ДЭП II (n=32)	Всего (n=197)
Норма ($\leq 0,9$ мм.)	21(12,7%)	1 (3,1%)	22 (11,2%)
Повышен ($>0,9$ мм.)	144(87,3) %	31(96,9%)	175 (88,8%)

Как следует из анализа данных таблицы 5, повышение показателя комплекса интима-медиа преобладает у подавляющего большинства пациентов подгруппе с ДЭП I (87,3%). В подгруппе с ДЭП II данный показатель повышен практически у всех пациентов (96,9%).

Значимым фактором является то, что у 100% пациентов имелась коморбидная патология, представленная сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями (такими как сахарный диабет и ожирение),

которые в свою очередь, являются факторами риска хронической цереброваскулярной патологии.

Структура коморбидной патологии в исследуемой группе представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Структура коморбидной патологии с исследуемой группой

Сопутствующая патология	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего n=197 (100%)
ХИБС	25(50,0%)	25(50,0%)	50 (25,4%)
Артериальная гипертензия	84(44,2%)	105(55,8%)	190 (96,4%)
Сердечная недостаточность	17 (47,2%)	19(52,8%)	36 (18,2%)
Нарушение ритма	25(54,3%)	21(45,7%)	46 (23,3%)
Сахарный диабет	13 (36,1%)	23(63,9%)	36 (18,2%)
Ожирение	52(43,0%)	65(57,0%)	121 (61,4%)

Как следует из данных таблицы 6, в исследуемой группе преобладала артериальная гипертензия (96,4% случаев; n=190). Второе место по распространённости занимало ожирение (61,4%; n=121). Ишемическая болезнь сердца (25,4%; n=50) и нарушения сердечного ритма (23,3%; n=46) встречались с сопоставимой частотой. Аналогично равные показатели распространённости наблюдались для сердечной недостаточности и сахарного диабета (по 18,2%; n=36 в каждой категории). При сравнении отдельных групп было установлено преобладание женщин в группах с артериальной гипертензией, сердечной недостаточностью, сахарным диабетом и ожирением. В то же время нарушения ритма сердца чаще встречались у мужчин. В группе с ИБС количество мужчин и женщин было одинаковым. Следует отметить, что в исследуемой группе все вышеперечисленные хронические заболевания находились в состоянии компенсации, что было одним из критериев включения пациентов в исследование.

Большинство исследуемых пациентов имели сочетание 2-х или более сопутствующих заболеваний. Данные представлены в таблице 7.

Согласно данным таблицы 7, в исследуемой группе наиболее распространенным было наличие двух сопутствующих заболеваний (40,6% случаев), причем в этой подгруппе преобладали женщины (57,5% vs 42,5%). Одно

сопутствующее заболевание зарегистрировано у 25,4% пациентов с сохранением преобладания женщин (58,0% vs 42,0%). Три коморбидных состояния выявлены у 16,2% обследованных без значимых половых различий. Наибольшее количество патологий (четыре и более) отмечено у 17,8% пациентов с преобладанием мужчин (54,3% vs 45,7%). В исследование включались исключительно пациенты с диагностированным поражением легочной ткани в острый период COVID-19, что обусловило исключение лиц с легкими формами инфекции. В связи с этим представляет научный интерес анализ ключевых детерминант, определявших тяжесть острой фазы заболевания. К ним относятся: объем поражения легких (в процентах), минимальный зафиксированный показатель сатурации крови, необходимость лечения в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, а также проведение терапии глюкокортикостероидами.

Таблица 7 – Распределение пациентов по количеству коморбидных заболеваний

Количество сопутствующих заболеваний	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего n=197 (100%)
1	21(42,0%)	29(58,0%)	50 (25,4%)
2	34 (42,5%)	46(57,5%)	80 (40,6%)
3	16(50,0%)	16(50,0%)	32 (16,2%)
4 и более	19 (54,3%)	16(45,7%)	35 (17,8%)

С целью стратификации пациентов по объему патологических изменений в легких вся когорта была разделена на две группы: с поражением менее 50% легочной ткани и с поражением 50% и более

В соответствии с последней версией временных методических рекомендаций по ведению пациентов с COVID-19, снижение сатурации (SpO₂) ниже 93% расценивается в качестве маркера тяжелого течения заболевания. [14] Учитывая данный факт, это значение было выбрано пороговым в характеристике факторов, обуславливающих тяжесть течения острого периода НКИ.

Для лечения среднетяжелых и тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, в особенности, с проявлениями цитокинового шторма (первичным гемофагоцитарным гистиоцитозом и вторичным синдромом активации

макрофагов/гемофагоцитарным гистиоцитозом) препаратами первого выбора являются глюкокортикостероиды. Они угнетают все фазы воспаления, синтез широкого спектра провоспалительных медиаторов, увеличение концентрации которых, в рамках цитокинового шторма, ассоциируется с неблагоприятным прогнозом при COVID-19 и риском развития острого респираторного дистресс-синдрома и сепсиса. Данную группу препаратов не рекомендуется применять при лечении легких форм COVID-19, в том числе в амбулаторно-поликлинических и стационарных условиях [58].

Учитывая вышеописанные особенности, также представляется целесообразным рассмотреть факт применения ГКС в остром периоде НКИ, как один из аспектов, определяющих тяжесть течения острого COVID-19.

Полученные данные представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Структура факторов, обуславливающих тяжесть течения острого периода COVID-19 в исследуемой группе

Описываемый фактор	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего (n=197)
Процент поражения легких			
Менее 50%	39 (43,3%)	44 (41,1%)	83 (42,1%)
50% и более	51 (56,7%)	63 (58,9%)	114 (57,9%)
Наименьшая зафиксированная сатурация			
93% и более	63 (70,0%)	81 (75,7%)	144 (73,1%)
Менее 93%	27 (30,0%)	26 (24,3%)	53 (26,9%)
Факт лечения в АРО в острый период			
Нет	81 (90,0%)	95 (88,8%)	176 (89,3%)
Да	9 (10,0%)	12 (11,2%)	21 (10,7%)
Применение глюкокортикостероидов в острый период			
Нет	49 (54,4%)	59 (55,1%)	108 (54,8%)
Да	41 (45,6%)	48 (44,9%)	89 (45,2%)

Согласно анализу данных таблицы 8, в исследуемой когорте 42,1% пациентов продемонстрировали объем поражения легочной ткани менее 50% в остром периоде заболевания. Распределение данного показателя по половому

признаку не выявило существенных различий: 43,3% среди мужчин и 41,1% среди женщин.

В группе с большим объемом поражения легких ($\geq 50\%$), включавшей 57,9% пациентов, также сохранялся относительно равный состав по половой принадлежности: 56,7% мужчин и 58,9% женщин.

Оценка минимальных показателей сатурации в острой фазе инфекции выявила, что у 73,1% обследованных значения SpO_2 достигали 93% и выше. В данной категории отмечалось некоторое преобладание пациентов женского пола (75,7% против 70,0% среди мужчин).

У оставшихся 26,9% больных зафиксированы показатели $SpO_2 < 93\%$ с небольшим преобладанием мужчин (30,0% vs 24,3%).

При дальнейшем анализе острого периода заболевания было установлено, что большая часть исследуемой группы (89,3%) не получала лечение в отделении анестезиологии и реанимации. Данный показатель с одинаковой частотой был зафиксирован у мужчин и женщин (90,0% и 88,8% соответственно). Количество мужчин и женщин в группе пациентов, получавших лечение в АРО (10,7%) также было сопоставимым (10,0% и 11,2% соответственно).

Глюкокортикостероиды в остром периоде были назначены 45,2% пациентов (45,6% мужчин и 44,9% женщин).

При обследовании когнитивной функции у больных ДЭП на первом визите (через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции) нами были проанализированы отдельные ее параметры у мужчин и женщин. Оценка проводилась при помощи монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA), теста Мюнстерберга (Münsterberg test) и теста модальностей символов и цифр (Symbol DigitModalities Test, SDMT). Данные представлены в таблице 9.

При детализации когнитивных нарушений, выявленных по шкале МОСА (как общих значений, так и отдельных параметров), а также по результатам теста модальностей символов и цифр, достоверных различий между подгруппами мужчин и женщин выявлено не было. При анализе результатов теста

Мюнстерберга в группе пациентов с нарушением избирательности и концентрации внимания (149 пациентов – 75,6%) выявлено преобладание мужчин (90,0% против 63,6%, $p=0,015$).

Таблица 9 – Характеристика показателей когнитивной функции у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Оцениваемый показатель		Количество выявленных нарушений			
		Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего (n=197)	P
Шкала MoCA					
Зрительно-конструктивные навыки		50 (55,5%)	70(65,4%)	120 (60,1%)	0,327
Называние		0 (0,0%)	5 (4,7%)	5 (2,5%)	0,129
Память		52 (57,8%)	54 (50,5%)	106 (53,8%)	0,430
Внимание	Вопр.1 Цифровой ряд	10 (11,1%)	11 (10,3%)	21 (10,7%)	0,855
	Вопр.2 Бдительность	0(0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	1,0
	Вопр.3 Серийное вычитание	26(28,9%)	37(34,6%)	63 (32,0%)	0,508
Речь	Вопр.1 Беглость речи	38(42,2%)	46(43,0%)	84 (42,6%)	0,910
	Вопр.2 Повторение фразы	12(13,3%)	11(10,3%)	23 (11,7%)	0,596
Абстракция		40(44,4%)	39(36,4%)	79 (40,1%)	0,421
Ориентация		0(0,0%)	0(0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Общий балл		42 (46,7%)	48(44,9%)	90 (45,7%)	0,866
Тест Мюнстерберга					
Общий балл		81(90,0%)	68(63,6%)	149 (75,6%)	0,015*
Тест модальностей символов и цифр					
Средние значения		34,74 ± 8,99	37,12 ± 11,53		0,871

Аналогичным образом была проведена оценка распространенности нарушений психоэмоционального спектра у пациентов исследуемой группы

в зависимости от пола. Использовалась гериатрическая шкала депрессии (Geriatric Depression Scale, GDS), госпитальная шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Sale, HADS), анкета оценки психического стресса по данным анализа сновидений, шкала тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI). Данные представлены в таблице 10.

При анализе психоэмоциональной сферы у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) с использованием гериатрической шкалы депрессии нарушения были выявлены у 22,3% пациентов, при этом большая часть данной группы была представлена женщинами (36,4% vs 5,6%, $p < 0,001$).

По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии среди пациентов с тревогой (19,3%) и пациентов с депрессией (15,7%) также преобладали женщины (26,2% vs 11,1% и 24,3% vs 5,6% соответственно), $p = 0,012$ и $p < 0,001$. Сравнительный анализ групп с разной степенью выраженности тревожно-депрессивных расстройств не выявил статистически значимых половых различий ($p > 0,05$).

Анкета оценки психического стресса по данным анализа сновидений также не выявила различий между группами мужчин и женщин.

При оценке параметров шкалы тревоги Спилбергера у 60,9% пациентов были выявлены нарушения по субшкале реактивной тревожности, которые встречались преимущественно у женщин (71,7% vs 47,5%, $p = 0,015$). Также у женщин с большей частотой, чем у мужчин, был диагностирован выраженный уровень личностной тревожности (46,1% vs 24,7%, $p = 0,046$). По остальным показателям данной шкалы группы мужчин и женщин были сопоставимы.

Таким образом, предварительный анализ расстройств психоэмоционального спектра (тревожных и депрессивных) выявил достоверное преобладание женщин как по распространённости данных нарушений, так и по степени выраженности клинической симптоматики ($p < 0,05$).

Таблица 10 – Показатели психоэмоциональной сферы у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких (n=197)

Оцениваемый показатель	Количество выявленных нарушений			Р
	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего (n=197)	
Гериатрическая шкала депрессии				
Общий балл	5(5,6%)	39(36,4%)	44 (22,3%)	<0,001*
Госпитальная шкала тревоги и депрессии				
Тревога	10(11,1%)	28 (26,2%)	38 (19,3%)	0,012*
Субклиническая тревога	8 (80,0%)	20 (71,5%)	28 (73,7%)	0,598
Клинически выраженная тревога	2 (20,0%)	8 (28,5%)	10 (26,3%)	
Депрессия	5 (5,6%)	26 (24,3%)	31 (15,7%)	<0,001*
Субклиническая депрессия	4 (80,0%)	17 (65,4%)	21 (67,7%)	0,523
Клинически выраженная депрессия	1 (20,0%)	9 (34,6%)	10 (32,3%)	
Анкета оценки психического стресса по данным анализа сновидений				
Общий балл	0(0,0%)	2(1,9%)	2 (1,1%)	0,397
Характеристика показателей шкалы тревоги Спилбергера				
Реактивная тревожность	43 (47,7%)	77(71,9%)	120 (60,9%)	0,015*
Умеренный уровень тревоги	36 (83,7%)	64 (83,1%)	100(83,3%)	0,962
Высокий уровень тревоги	7 (16,3%)	13(16,9%)	20 (16,7%)	
Личностная тревожность	81(90,0%)	102 (95,3%)	183 (92,9%)	0,338
Умеренный уровень тревоги	61(75,3%)	55(53,9%)	116(63,4%)	0,046*
Высокий уровень тревоги	20(24,7%)	47(46,1%)	67 (36,6%)	

Также нами была проведена сравнительная оценка характеристик сна в исследуемой группе. Использовался индекс тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), питтсбургский опросник качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), а также анкета балльной оценки субъективных характеристик сна

Левина (модификация анкеты Шпигеля). Полученные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Характеристика диссомнических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) (n=197)

Оцениваемый показатель	Количество выявленных нарушений			Р
	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего (n=197)	
Индекс тяжести инсомнии				
Общий балл	26 (28,9%)	43(40,2%)	69 (35,0%)	0,239
Легкие нарушения сна	18 (69,2%)	25(58,1%)	43(62,3%)	0,515
Умеренные нарушения сна	8(30,8%)	16 (37,2%)	24 (34,8%)	0,683
Выраженные нарушения сна	0 (0,0%)	2 (4,7%)	2 (2,9%)	0,456
Питтсбургский опросник качества сна				
Общий балл	37(41,1%)	54(50,5%)	91 (46,2%)	0,374
Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна Левина				
Общий балл	54(60,0%)	73(68,2%)	127(64,5%)	0,377
Пограничное значение	40 (74,1%)	34(46,6%)	74 (58,3%)	0,02*
Наличие инсомнии	14(25,9%)	39(53,4%)	53 (41,7%)	

Наряду с высокой частотой выявления хронопатологических нарушений в исследуемой группе больных по данным всех использованных инструментов оценки, нами не было установлено статистически достоверных различий между группами мужчин и женщин по большинству параметров. Преобладание женщин по признаку клинически выраженной диссомнии было установлено лишь по данным анкеты балльной оценки субъективной шкалы Левина (53,4% vs 25,9%, $p=0,02$), при этом более легкие нарушения сна (пограничные) достоверно чаще выявлялись у мужчин (74,1% vs 46,6%, $p=0,02$).

Оценка выраженности астении, апатии и вегетативных нарушений является важной частью обследования пациентов, перенесших новую коронавирусную

инфекцию. Для оценки выраженности астении и апатии нами были использованы шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS), шкалы апатии (Apathy Evaluated Scale, AES), а также шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI). Полученные данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 – Характеристика показателей астении и апатии у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) (n=197)

Оцениваемый показатель	Количество выявленных нарушений				Р	
	Мужчины (n=90)		Женщины (n=107)			Всего (n=197)
Шкала оценки тяжести усталости						
Общий балл	47(52,2%)		79(73,8%)		126 (64,0%)	0,002*
Субъективная шкала оценки астении						
Общая астения	32(35,6%)		46 (43,0%)		78 (39,6%)	0,462
Пониженная активность	25(27,8%)		38 (35,5%)		63 (32,0%)	0,480
Снижение мотивации	2(2,2%)		5 (4,7%)		7 (3,6%)	0,548
Физическая астения	18 (20,0%)		29 (27,1%)		47 (23,9%)	0,486
Психическая астения	14(15,6%)		16 (15,0%)		30(15,2%)	0,959
Шкала апатии						
Показатель шкалы	Сред.	Ст. ошибка сред.	Сред.	Ст. ошибка сред.		Р
Общее значение	58,22	6,669	58,72	4,947		0,952
Когнитивная сфера	26,05	5,528	24,93	2,490		0,853
Поведенческая сфера	11,1	1,128	10,93	1,124		0,915
Эмоциональная сфера	6,95	0,921	6,77	1,007		0,895
Другая	10,22	1,333	10,13	1,443		0,963

При анализе расстройств астенического спектра в исследуемой группе, согласно результатам шкалы оценки тяжести усталости, нарушения были

выявлены у 64,0% пациентов исследуемой группы. При этом среди женщин показатели повышенной усталости были достоверно выше (73,8%), чем у мужчин (52,2%), ($p=0,002$)

При сравнительной оценке показателей шкалы апатии определены средние значения по четырем субшкалам (когнитивная, поведенческая, эмоциональная и другая сферы), а также общий средний балл, которые не продемонстрировали достоверных различий по половому признаку.

При сравнительном анализе субъективной шкалы оценки астении достоверного различия между группами мужчин и женщин также не выявлено.

Таким образом, по итогам предварительной оценки расстройств астенического спектра, отмечается преобладание женского пола только в показателях частоты встречаемости объективно выявленной усталости.

Оценка вегетативных нарушений в исследуемой группе проводилась при помощи опросника для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна. Полученные данные представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Параметры вегетативной дисфункции по данным опросника для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Оцениваемый показатель	Количество выявленных нарушений			Р
	Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	Всего (n=197)	
Общий балл	51(56,7%)	86(80,4%)	137 (69,6%)	0,013*
Умеренные вегетативные нарушения	37 (72,5%)	48(55,8%)	85(62,0%)	0,052
Выраженные вегетативные нарушения	14(27,5%)	38(44,2%)	52 (38,0%)	

При анализе результатов опросника для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна было установлено, что у большинства обследуемых

пациентов имелись вегетативные нарушения (69,6%). При этом стоит отметить достоверно большую частоту встречаемости данных нарушений в группе женщин (80,4% vs 56,7%), ($p=0,013$). При сравнительной оценке групп по степени выраженности клинических проявлений достоверных различий по половому признаку выявлено не было.

Далее нами была проведена оценка качества жизни в обследуемой группе. Полученные данные представлены в таблице 14.

Таблица 14 – Характеристика результатов опросника оценки качества жизни SF-36 (The Short Form-36) у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Показатель шкалы	Мужчины (n=90)		Женщины (n=107)		Р	Стандартиз. популяц. показатель	Р
	Ср.	Ст. ошибка среднего	Ср.	Ст. ошибка среднего			
Физич. функц.	80,00	19,180	67,75	21,849	0,673	77,02 ± 25,71	0,925(м) 0,783(ж)
Ролевое функц, обусл. физич. сост.	62,28	39,106	50,931	40,704	0,840	53,80 ± 42,36	0,883(м) 0,961(ж)
Инт. боли	80,81	24,360	66,887	25,884	0,695	61,30 ± 26,27	0,586(м) 0,879(ж)
Общее состояние здоровья	64,97	19,312	59,05	20,071	0,831	56,56 ± 19,35	0,758(м) 0,928(ж)
Жизненная активность	70,14	19,255	61,59	18,332	0,748	55,15 ± 21,97	0,607(м) 0,821(ж)
Социальное функционир.	84,18	20,143	79,60	21,667	0,848	69,67 ± 23,43	0,569(м) 0,755(ж)
Ролевое функц., обусл. эмоц. Сост.	77,28	31,957	64,73	39,00	0,803	57,23 ± 41,96	0,703(м) 0,895(ж)
Психич. здоровье	78,32	16,141	70,77	18,990	0,762	58,82 ± 19,97	0,447(м) 0,664(ж)
Психол. компонент	52,60	8,893	49,77	10,294	0,835	53,91 ± 25,39	0,961(м) 0,879(ж)
Физич. компонент	47,20	7,936	42,2	9,391	0,684	42,497 ± 11,88	0,742(м) 0,984(ж)

В связи с тем, что данный опросник не имеет конкретных нормативных показателей, полученные средние значения оценки качества жизни оценивались при помощи результатов многоцентрового исследования качества жизни, результатом которого являются стандартизированные популяционные показатели опросника SF-36 [52, 218].

Тщательный анализ всех параметров, включенных в опросник (таких как физическое функционирование, ролевые ограничения, связанные с физическим состоянием, восприятие боли, общее здоровье, жизнеспособность, социальные контакты, ролевые ограничения из-за эмоциональных проблем, ментальное здоровье, психологический и физический аспекты), не обнаружил существенных расхождений с нормативными популяционными данными.

Нужно отметить, что полученные средние значения являются относительными и имеют большую диагностическую ценность при сравнении показателей шкалы в динамике, либо в сопоставимых группах.

В последующих главах будет представлена более подробная оценка принадлежности по половому признаку, как фактора, влияющего на особенности, выраженность и динамику неврологических проявлений ПКС у больных с ДЭП, перенесших новую COVID-19 с поражением легких.

Обобщая результаты анализа неврологических нарушений в исследуемой группе, необходимо учитывать, что в исследование были включены пациенты с хронической цереброваскулярной болезнью (дисциркуляторной энцефалопатией), наличие которой могло повлиять на проявление тех или иных неврологических симптомов. Для объективной оценки полученных результатов и решения задач исследования, а именно для выявления связи с перенесенной коронавирусной инфекцией COVID-19, была сформирована контрольная группа из 34 человек, сопоставимых по полу, возрасту и сопутствующим заболеваниям (18 женщин и 16 мужчин, что составляет 52,9% и 47,1% соответственно), не болевших COVID-19. Средний возраст участников контрольной группы составил $59,55 \pm 7,46$ года ($M \pm StD$). Всем участникам контрольной группы был диагностирован синдром дисциркуляторной энцефалопатии. Наиболее

распространенными сопутствующими заболеваниями в контрольной группе были артериальная гипертензия (94,1%) и ожирение (61,8%). Ишемическая болезнь сердца была диагностирована у 26,4% пациентов, а сахарный диабет и сердечная недостаточность – у 17,6%. В контрольной группе проводилась оценка всех показателей, которые были исследованы в основной группе (пациенты, перенесшие COVID-19 с поражением легких).

Учитывая задачи данного исследования, на первом этапе нами были проанализированы показатели когнитивной, психоэмоциональной, вегетативной сфер, качества сна и хронопатологические параметры, нарушения астенического спектра, а также проведена оценка качества жизни в обеих клинических группах.

3.2. Особенности неврологических проявлений постковидного синдрома у больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких

На первом этапе исследования нами были изучены особенности неврологических нарушений у пациентов с ДЭП на первом визите (через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких). Данные, полученные при оценке когнитивной функции в исследуемой группе и группе контроля, представлены в таблицах 15 и 16.

При анализе выявленных по шкале МоСА нарушений обнаружено, что в основной группе при первом визите (через 3 месяца после перенесенного COVID-19 с поражением легких) в большем проценте случаев отмечено снижение общего балла по сравнению с контрольной группой (45,7% vs 5,9%, $p < 0,001$). По результатам анализа отдельных когнитивных показателей шкалы установлено, что у больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких через 3 месяца чаще выявляются нарушения зрительно-конструктивных навыков (61,1% vs 5,9%, $p < 0,001$), беглости речи (42,6% vs 5,9%, $p < 0,001$) и абстракции (40,1% vs 0%,

p<0,001) по сравнению с группой контроля (больные ДЭП, не болевшие COVID-19).

Таблица 15 – Сравнительная характеристика показателей монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA) у пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких и в контрольной группе

Оцениваемый показатель шкалы MoCA		Доля выявленных нарушений в основной группе (больные ДЭП, перенесшие COVID-19 с поражением легких (n=197)	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
Зрительно-конструктивные навыки		120 (61,1%)	2 (5,9%)	<0,001*
Называние		5 (2,5%)	0 (0%)	0,348
Память		106 (53,8%)	18 (52,9%)	0,926
Внимание	Вопр.1 Цифровой ряд	21 (10,7%)	1 (2,9%)	0,157
	Вопр.2 Бдительность	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
	Вопр.3 Серийное вычитание	63 (32,0%)	8 (23,5%)	0,325
Речь	Вопр.1 Беглость речи	84 (42,6%)	2 (5,9%)	<0,001*
	Вопр.2 Повторение фразы	23 (11,7%)	6 (17,6%)	0,332
Абстракция		79 (40,1%)	0 (0,0%)	<0,001*
Ориентация		0 (0,0%)	0 (0,0%)	1,0
Общий балл		90 (45,7%)	2 (5,9%)	<0,001*

Таблица 16 – Сравнительная характеристика показателей теста Мюнстерберга у пациентов основной и контрольной группы

Доля выявленных нарушений в основной группе (больные ДЭП, перенесшие COVID-19 с поражением легких (n=197))	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
149 (75,6%)	12 (35,3%)	<0,001*

При анализе результатов теста Мюнстерберга установлено, что у больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких, через 3 месяца достоверно чаще выявляется снижение показателей избирательности и концентрации внимания по сравнению с контрольной группой (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) – 75,6% против 35,3%, $p < 0,001$.

Сравнительный анализ показателей теста модальностей символов и цифр (Symbol DigitModalities Test, SDMT) у пациентов основной и контрольной группы не выявил статистически достоверных различий между группами (таблица 17).

Таблица 17 – Сравнительная характеристика показателей теста модальностей символов и цифр (Symbol DigitModalities Test, SDMT) у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких и контрольной группой

Группа пациентов, перенесших НКИ с поражением легких (n=197)		Контрольная группа (n=34)		P
Среднее значение	Стандартная ошибка среднего	Среднее значение	Стандартная ошибка среднего	
36,18	10,507	43,29	6,908	$p = 0,570$

При оценке полученных результатов обращает на себя внимание достаточно выраженная неоднородность нарушений отдельных когнитивных функций у больных ДЭП через 3 месяца после перенесенной COVID-19. Предположительно, данная особенность связана со спецификой тропизма вирусной частицы SARS-CoV-2 к различным отделам головного мозга и, как

следствие, различной степени повреждения, а также неоднородности элиминации вируса из различных отделов ЦНС. Имеются данные о том, что после перенесенной НКИ в первую очередь страдают исполнительные функции, а также внимание и память при относительной сохранности ориентировки, у пациентов различных возрастных групп, независимо от имеющихся сопутствующих заболеваний [16, 82, 103]. В полученных нами результатах также выявлено достоверное снижение исполнительных функций (зрительно-конструктивные навыки) а также избирательности и концентрация внимания (тест Мюнстерсберга) при неизменной ориентации. Выявленные нами аналогичные нарушения в когнитивном статусе у пациентов с ДЭП могут свидетельствовать о том, что в данном случае когнитивные нарушения обусловлены в первую очередь патологическим воздействием новой коронавирусной инфекции, а не хронической цереброваскулярной патологией. Общеизвестно, что в основе развития клинических проявлений дисциркуляторной энцефалопатии лежит нарушение взаимодействия между корковыми (особенно лобными) и подкорковыми структурами, обусловленное повреждением проводящих путей в белом веществе головного мозга. Это приводит к дисфункции параллельных лобно-подкорковых нейронных сетей, ответственных как за моторные, так и за когнитивные функции [44]. В полученных нами результатах нет четкой картины, которая бы указывала на преобладающее поражение лобных долей головного мозга, напротив, выявленные клинические симптомы относятся к дисфункции различных отделов головного мозга.

Далее нами была проведена сравнительная оценка тревожно-депрессивного и диссомнического спектра нарушений у пациентов основной группы и группы контроля. Данные представлены в таблице 18.

При оценке показателей гериатрической шкалы депрессии выявлено, что в группе больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких, (через 3 месяца частота выявления вероятной депрессии достоверно выше, чем в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19), $p=0,003$.

Таблица 18 – Сравнительная характеристика показателей госпитальной шкалы тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS) у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) и в контрольной группе

Показатель шкалы	Доля выявленных нарушений у пациентов основной группы (больные ДЭП, перенесшие НКИ с поражением легких) (n=197)	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
Тревога			
Общее количество	38 (19,3%)	5 (14,7%)	0,527
Субклиническая тревога	28 (73,7%)	3 (60,0%)	0,522
Клинически выраженная тревога	10 (26,3%)	2 (40,0%)	0,522
Депрессия			
Общее количество	31(15,7%)	6 (17,6%)	0,780
Субклиническая депрессия	21 (67,7%)	6 (100,0%)	0,104
Клинически выраженная депрессия	10(32,3%)	0 (0,0%)	

Сравнительный анализ выраженности тревожных и депрессивных симптомов с использованием госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS) не выявил статистически значимых различий между основной и контрольной группами. Это позволяет предположить, что перенесенный COVID-19 не оказывает выраженного негативного эффекта на развитие тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в течение 3 месяцев после инфицирования. Однако, учитывая возможные ограничения данного метода, для более детального изучения психоэмоциональной сферы пациентов были применены дополнительные диагностические инструменты.

При сравнительной оценке показателей психического стресса по данным анализа сновидений также не было выявлено статистически достоверных различий между группами больных ДЭП в зависимости от факта перенесенной НКИ, $p=0,556$. Ввиду малого количества пациентов, имеющих значимые изменения согласно результатам данного опросника, сравнительная характеристика результатов подгрупп по тяжести не проводилась.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика показателей шкалы тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) у пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких, и в контрольной группе

Показатель шкалы	Доля выявленных нарушений в основной группе (больные ДЭП, перенесшие COVID-19 с поражением легких (n=197))	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
Реактивная тревожность			
Общее количество	120 (60,9%)	16 (47,0%)	0,268
Умеренный уровень тревоги	100(83,3%)	12 (75,0%)	0,412
Высокий уровень тревоги	20 (16,7%)	4 (25,0%)	
Личностная тревожность			
Общее количество	183 (92,9%)	24 (70,6%)	<0,001*
Умеренный уровень тревоги	116 (63,4%)	22 (91,7%)	0,006*
Выраженный уровень тревоги	67 (36,6%)	2 (8,3%)	

При анализе показателей шкалы тревоги Спилбергера были выявлены следующие особенности: при сравнении общих показателей реактивной тревожности и подгрупп по степени выраженности оцениваемого признака, в основной группе при первом визите (через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких) и группе контроля, достоверных различий выявлено не было. Однако, при сравнении групп по показателям личностной тревожности доля

выявленных нарушений в основной группе оказалась достоверно выше, чем в контрольной и по общему баллу (92,9% vs 70,6%, $p < 0,001$) и по степени выраженности оцениваемого признака ($p = 0,006$). Выраженный уровень тревоги в основной группе встречался достоверно чаще, чем в группе контроля (36,6% vs 8,3%).

При анализе нарушений психоэмоционального спектра у больных ДЭП, перенесших НКИ с поражением легких, стоит отметить ряд особенностей. В первую очередь, обращает на себя внимание различная чувствительность шкал при определении тревожно-депрессивных расстройств в исследуемой группе. Гериатрическая шкала депрессии в данном случае оказалась наиболее чувствительной, по сравнению с данными шкалы HADS. Вероятно, это связано с тем, что гериатрическая шкала депрессии имеет специфическую адаптацию под возрастные особенности, имевшиеся в обследуемой группе.

При оценке показателей различных видов тревоги повышенный уровень личностной тревожности (устойчивая склонность воспринимать большой круг ситуаций как угрожающие) у обследуемой группы был очевидным, как при оценке общего показателя, так и при оценке степени выраженности клинических проявлений. В то же время реактивная тревожность (характеризующая фоновое напряжение, беспокойство, нервозность), оставалась нормальной.

Таким образом, на основании комплексной оценки психо-эмоциональных нарушений с использованием нескольких инструментов, можно сделать вывод о значимом повышении частоты встречаемости психоэмоциональных расстройств в исследуемой группе по сравнению с группой контроля.

Фактором, сопутствующим расстройствам психо-эмоционального спектра у больных ДЭП, перенесших НКИ, могут служить нарушения сна. В связи с этим мы провели оценку показателей тяжести инсомнии в основной и контрольной группах. Данные представлены в таблице 20.

В группе пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких, по сравнению с контрольной группой, по результатам показателей индекса тяжести инсомнии достоверных

различий не выявлено. При сравнении подгрупп по степени выраженности оцениваемого признака, также достоверных различий не обнаружено.

Таблица 20 – Сравнительная характеристика показателей индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI) у пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких и в контрольной группе

Показатель шкалы	Доля выявленных нарушений у пациентов основной группы (больные ДЭП, перенесшие НКИ с поражением легких) (n=197)	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
Общее количество	69 (35,0%)	10 (29,4%)	0,524
Легкие нарушения сна	43 (62,3%)	8 (80,0%)	0,275
Умеренные нарушения сна	24 (34,8%)	2(20,0%)	0,353
Выраженные нарушения сна	2 (2,9%)	0 (0,0%)	0,586

В группе пациентов с ДЭП через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких, по результатам показателей питтсбургского опросника качества сна также не было выявлено статистически достоверных различий в сравнении с контрольной группой, $p=0,069$.

При анализе данных анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Левина в основной и контрольной группах также не было выявлено статистически достоверных различий у болевших и не болевших COVID-19 пациентов с ДЭП ни по одному из параметров.

Таким образом, нарушения сна, определяемые с использованием 3-х шкал оценки у больных ДЭП, не продемонстрировали зависимости от перенесенной в анамнезе (3 месяца назад) новой коронавирусной инфекции с поражением

легких. В целом, несмотря на высокий уровень хронопатологических нарушений у больных ДЭП, вероятно, на их формирование оказывает влияние целый комплекс причин, и перенесенная НКИ не играет значимой роли. Большинство возрастных пациентов, в том числе с диагностированной ДЭП, изначально имеют высокий уровень диссомнических расстройств [9, 37, 226].

Таблица 21 – Сравнительная характеристика результатов анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Левина (модификация анкеты Шпигеля) у пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких и в контрольной группе

Показатель шкалы	Доля выявленных нарушений у пациентов основной группы (больные ДЭП, перенесшие НКИ с поражением легких) (n=197)	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	Р
Общее количество	127(64,5%)	24(70,6%)	0,489 0,124
Пограничное значение	74 (58,3%)	18 (75,0%)	
Наличие инсомнии	53 (41,7%)	6 (25,0%)	

С целью выявления возможной связи перенесенной НКИ с развитием у больных ДЭП расстройств вегетативного и астенического спектра нами была проведена их оценка в основной и контрольной группах. Данные представлены в таблицах 22-25.

При анализе показателей шкалы тяжести усталости было выявлено, что в группе пациентов с ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких 3 месяца назад, чаще, чем в контрольной группе, выявлялся синдром хронической усталости, $p=0,002$.

Таблица 22 – Сравнительная характеристика показателей шкалы апатии (Apathy Evaluated Scale, AES), у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) и в контрольной группе

Доля выявленных нарушений у пациентов основной группы (больные ДЭП, перенесшие НКИ с поражением легких) (n=197)			Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)		Р
Показатель шкалы	Среднее значение	Стандартная ошибка среднего	Среднее значение	Стандартная ошибка среднего	
Общее значение	58,61	5,630	60,91	3,646	0,73
Когнитивная сфера	25,38	4,004	26,36	2,335	0,832
Поведенческая сфера	11,00	1,128	11,36	1,027	0,813
Эмоциональная сфера	6,85	0,978	7,18	1,250	0,835
Другая	10,18	1,395	10,55	1,368	0,85

По данным шкалы апатии не было выявлено статистически достоверных различий между группами пациентов с ДЭП ни по общему показателю, ни при сравнении отдельных аспектов апатии.

По результатам показателей субъективной шкалы оценки астении было установлено, что в группе пациентов с ДЭП через 3 месяца после перенесенной НКИ с поражением легких, достоверно чаще выявляются изменения, чем у не болевших COVID-19 пациентов с ДЭП в следующих субшкалах: общая астения, (39,6% vs 0%, $p < 0,001$), а также физическая астения (23,9% vs 0%, $p = 0,002$).

При комплексной оценке нарушений астенического спектра в исследуемой группе также отмечается неоднородность чувствительности различных методов оценки данных расстройств. Так, при исследовании такого специфического компонента как апатия, достоверных изменений выявлено не было. Также отмечено, что и в других шкалах, при оценке психоэмоциональных составляющих астенического расстройства, не обнаружено достоверных нарушений. Напротив, оценка физических компонентов астении, показала достоверное ухудшение в обследуемой группе (физическая астения и усталость). Таким образом, можно

сделать вывод, что астенический синдром, характерный для постковидного периода имеет в большей степени физическую составляющую, а не обусловлен преимущественно состоянием психоэмоционального фона.

Таблица 23 – Сравнительная характеристика показателей субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI), у пациентов с ДЭП при первом визите после, перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких и в контрольной группе

Показатель шкалы	Доля выявленных нарушений у пациентов основной группы (больные ДЭП, перенесшие НКИ с поражением легких) (n=197)	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
Общая астения	78 (39,6%)	0 (0,0%)	<0,001*
Пониженная активность	63 (32,0%)	16 (47,0%)	p=0,087
Снижение мотивации	7 (3,6%)	0 (0,0%)	p=0,265
Физическая астения	47 (23,9%)	0 (0,0%)	p=0,002*
Психическая астения	30 (15,2%)	4 (11,8%)	p=0,599

При анализе результатов опросника для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна были обнаружены следующие особенности: при сравнении общих показателей вегетативной дисфункции в группе пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких и группой контроля, достоверных различий не выявлено, однако при сравнении подгрупп по степени выраженности оцениваемого признака обнаружено достоверно большее число пациентов, имеющих выраженные вегетативные нарушения в основной группе по сравнению с группой контроля ($p<0,001$).

Таблица 24 – Сравнительная характеристика результатов опросника для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна, у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) и в контрольной группе

Показатель шкалы	Доля выявленных нарушений у пациентов основной группы (больные ДЭП, перенесшие НКИ с поражением легких) (n=197)	Доля выявленных нарушений в контрольной группе (больные ДЭП, не болевшие COVID-19) (n=34)	P
Общее количество	137 (69,6%)	20(58,8%)	0,217
Умеренные вегетативные нарушения	85 (62,0%)	20 (100,0%)	<0,001*
Выраженные вегетативные нарушения	52 (38,0%)	0 (0,0%)	

Согласно представленным результатам, нарушения вегетативного спектра в группе пациентов с ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких, при первом визите (через 3 месяца после острого периода заболевания) оказались неявными и обнаружались только при детальном исследовании степеней тяжести. Тем не менее, полученные результаты еще раз подтверждают имеющиеся данные о том, что вирус SARS-CoV-2 поражает вегетативную нервную систему в острый период инфекции, а также вызывает ее дисфункцию в отсроченный период в рамках постковидного синдрома.

В заключение первого этапа исследования нами была проведена оценка качества жизни пациентов с ДЭП при первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких в сравнении с контрольной группой.

Таблица 25 – Сравнительная характеристика результатов опросника оценки качества жизни SF-36 (The Short Form-36), у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) и в контрольной группе

Группа пациентов, перенесших НКИ с поражением легких (n=197)			Контрольная группа (n=34)		Р
Показатель шкалы	Среднее значение	Стандартная ошибка среднего	Среднее значение	Стандартная ошибка среднего	
Физическое функционирование	73,12	22,04	87,86	10,790	0,548
Роль в функционировании, обусловленное физическим состоянием	57,23	40,284	75,00	33,541	0,734
Интенсивность боли	73,33	26,236	80,14	27,211	0,857
Общее состояние здоровья	61,74	19,958	69,10	16,882	0,778
Жизненная активность	65,31	19,185	73,00	15,338	0,754
Социальное функционирование	81,46	21,188	87,5	16,771	0,823
Роль в функционировании, обусловленное эмоциональным состоянием	72,4	35,198	82,54	32,692	0,832
Психическое здоровье	74,09	18,221	77,52	11,763	0,874
Психологический компонент	50,98	9,818	52,09	8,544	0,932
Физический компонент	44,46	9,094	50,42	5,819	0,581

При анализе полученных данных было установлено, что, по результатам показателей опросника оценки качества жизни SF-36, в группе пациентов с ДЭП через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких по сравнению с контрольной группой отмечается снижение средних показателей по всем компонентам шкалы, оценивающим как отдельные, так и суммарные аспекты жизнедеятельности пациента. Однако данные

изменения при сравнении групп не являлись достоверными ни в одном из параметров. Такие результаты, вероятно, могут быть связаны с тем, что у пациентов старших возрастных групп, к которым относятся и основная группа, и группа контроля, имеют, как правило, ряд сопутствующих заболеваний, которые могут значительно снижать качество жизни независимо от перенесенной новой коронавирусной инфекции.

Таким образом, у пациентов с ДЭП качество жизни в постковидном периоде детерминировано преимущественно исходным неврологическим дефицитом и сосудистыми факторами риска, тогда как специфическое влияние SARS-CoV-2 носит вторичный характер. Это подчеркивает необходимость приоритетного контроля цереброваскулярной патологии в реабилитационных программах.

3.3. Клинико-anamнестические и инструментальные предикторы неблагоприятного течения ДЭП после перенесенной COVID-19, осложненного пневмонией

В дальнейшем исследование было сфокусировано на установлении предикторов формирования неврологической симптоматики постковидного генеза у пациентов с ДЭП. Методология включала анализ ассоциаций между характеристиками острого периода COVID-19 пневмонии и вариантами неврологических нарушений в последующем.

3.3.1. Влияние половых различий на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Оценка половых различий ПКС у больных ДЭП имеет важное значение, поскольку на сегодняшний день уже имеется ряд исследований, подтверждающих

различия в течении постковидного периода у мужчин и женщин, в частности это также касается проявлений неврологического спектра. В главе 3.1 в рамках общей характеристики обследуемой группы нами уже была рассмотрена зависимость частоты выявления всех изучаемых в исследовании неврологических нарушений в зависимости от пола. В главе 3.3 была определена достоверность статистических различий с аналогичными показателями в контрольной группе. Таким образом, представляется целесообразным выделить неврологические проявления ПКС у больных ДЭП, продемонстрировавшие достоверную зависимость от пола при первом визите (через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких). Полученные данные представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Оценка выраженности неврологических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких) в зависимости от пола

Тесты		Пол		p
		Мужчины (n=90)	Женщины (n=107)	
Тест Мюнстерберга	Нарушено(n=149)	81(90,0%)	68 (63,6%)	<0,001*
	Норма (n=48)	9 (10,0%)	39(36,4%)	
Шкала оценки тяжести усталости	Нарушено(n=126)	47 (52,2%)	79 (73,8%)	0,002*
	Норма (n=71)	43 (47,8%)	28(26,2%)	
Гериатрическая шкала депрессии	Нарушено (n=44)	5 (5,6%)	39 (36,4%)	<0,001*
	Норма (n=153)	85 (94,4%)	68 (63,6%)	
Степень тяжести личностной тревожности по шкале тревоги Спилбергера	Норма (n=14)	n=9	n=5	0,003*
	Нарушено (n=183)	n=81	n=102	
	Средняя (n=116)	61 (67,8%)	55(51,4%)	
	Тяжелая (n=67)	20 (32,2%)	47 (48,6%)	

Согласно представленным в таблице 26 данным, выявлена достоверная зависимость частоты нарушений по результатам теста Мюнстерсберга с принадлежностью к мужскому полу. В подгруппе мужчин снижение результатов данного теста наблюдалось достоверно чаще (90,0%), чем в подгруппе женщин (63,6%), ($p < 0,001$). Таким образом, в раннем постковидном периоде мужской пол является неблагоприятным фактором развития отдельных когнитивных нарушений (в частности, избирательности и концентрации внимания). В то же время с принадлежностью к женскому полу чаще ассоциировались такие показатели, как усталось (73,8% нарушений против 52,2%, $p = 0,002$), депрессия – согласно гериатрической шкале депрессии (36,4% против 5,6%, $p < 0,001$), выраженная личностная тревожность – по шкале тревоги Спилбергера (48,6% против 32,2%, $p = 0,003$).

Следовательно, женский пол является фактором, способствующим формированию нарушений психоэмоционального и астенического спектра у больных ДЭП, перенесших НКИ с поражением легких, в раннем постковидном периоде. Данные выводы не противоречат имеющимся популяционным исследованиям, подтверждающим большую склонность женского пола к проявлениям астенических и психоэмоциональных нарушений [41, 170, 171].

3.3.2. Влияние объема поражения легких на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Одним из обязательных критериев включения в исследование был факт поражения легких в остром периоде COVID-19. Таким образом, из исследования автоматически исключались пациенты с легкими формами перенесенной инфекции. Учитывая данные особенности, представляется целесообразным оценить влияние данного фактора на степень выраженности выявленных неврологических нарушений. Полученные данные представлены в таблице 27.

Таблица 27 – Влияние объема поражения легких на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Исследуемый неврологический показатель (n=197)		Степень поражения легких		P
		Менее 50% (n=69)	50% и более (n=128)	
Шкала MoCA				
ЗКН	Нарушено (n=120)	41 (59,4%)	79 (61,7%)	0,753
	Норма (n=77)	28 (40,6%)	49 (38,3%)	
Речь 1	Нарушено (n=84)	26 (37,7%)	58 (45,3%)	0,302
	Норма (n=113)	43 (62,3%)	70 (54,7%)	
Абстракция	Нарушено (n=79)	31 (44,9%)	48 (37,5%)	0,311
	Норма (n=118)	38 (55,1%)	80 (62,5%)	
Общий балл по шкале	Нарушено (n=90)	28(40,6%)	62 (48,4%)	0,291
	Норма (n=107)	41(59,4%)	66 (51,6%)	
Тест Мюнстерберга	Нарушено (n=149)	52 (75,4%)	97 (75,8%)	0,948
	Норма (n=48)	17 (24,6%)	31 (24,2%)	
Субъективная шкала оценки астении				
Физическая астения	Нарушено (n=47)	23 (33,3%)	24(18,8%)	0,022*
	Норма (n=150)	46 (66,7%)	104 (81,2%)	
Общая астения	Нарушено (n=78)	29 (42,0%)	49 (38,3%)	0,608
	Норма (n=119)	40 (58,0%)	79 (61,7%)	
Шкала оценки тяжести усталости	Нарушено (n=126)	50 (72,5%)	76 (59,4%)	0,068
	Норма (n=71)	19 (27,5%)	52 (40,6%)	
Гериатрическая шкала депрессии	Нарушено (n=44)	19 (27,5%)	25 (19,5%)	0,199
	Норма (n=153)	50 (72,5%)	103 (80,6%)	
Шкала тревоги Спилберга				
Личностная тревожность	Нарушено (n=183)	62 (89,9%)	121 (94,5%)	0,241
	Норма (n=14)	7 (10,1%)	7 (5,0%)	
Степень тяжести личностной тревожности	Норма (n=14)	n=7	n=7	0,285
	Нарушено(n=183)	n=62	n=121	
	Средняя (n=116)	36 (58,1%)	80 (66,1%)	
	Тяжелая (n=67)	26 (41,9%)	41 (33,9%)	
Степень выраженности вегетативных изменений по опроснику для выявления вегетативных изменений Вейна	Норма (n=60)	n=25	n=35	0,522
	Нарушено (n=137)	n=44	n=93	
	Умеренные (n=85)	29(65,9%)	56 (60,2%)	
	Выраженные(n=52)	15(34,1%)	37 (39,7%)	

При анализе полученных данных установлено, что достоверной зависимости выраженности неврологических проявлений у пациентов с ДЭП при

первом визите после перенесенной новой коронавирусной инфекции от объема поражения легочной ткани в остром периоде инфекции нет по большинству параметров. Единственным исключением является физическая астения, которая достоверно чаще выявляется в группе больных с меньшим процентом поражения легких в остром периоде (33,3% против 18,8%, $p=0,022$).

Обнаруженная обратная зависимость между объемом поражения легких и частотой астении может объясняться компенсаторной активацией симпатoadrenalовой системы при тяжелом поражении легких, а также различными стратегиями медицинского наблюдения (пациенты с обширным поражением получали более интенсивную терапию). Полученные данные подчеркивают сложный патогенез неврологических осложнений COVID-19 у пациентов с ДЭП, где ведущую роль играют системные внелегочные механизмы, а не локальное повреждение легочной ткани.

Учитывая, что из данного исследования исключены пациенты с легкими формами перенесенной новой коронавирусной инфекции, является целесообразным оценить влияние и других факторов, определяющих степень тяжести перенесенной инфекции в остром периоде, таких как наименьший уровень сатурации O₂ и факт лечения в отделении анестезиологии и реанимации.

3.3.3. Влияние уровня минимальной зарегистрированной сатурации O₂ на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенного COVID-19 с поражением легких)

Согласно последней редакции временных методических рекомендаций по профилактике, диагностике и лечению COVID-19, маркером тяжелой степени течения инфекции является уровень SpO₂ ниже 93%. [14] Поэтому, данное значение было выбрано пороговым при определении влияния степени гипоксемии на выраженность отсроченных неврологических проявлений. Полученные данные представлены в таблице 28.

Таблица 28 – Влияние уровня минимальной зарегистрированной сатурации O₂ на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Исследуемый неврологический показатель (n=197)		Уровень минимальной зарегистрированной SpO2		Р
		Менее 93% (n=62)	93% и более (n=135)	
Шкала MoCA				
ЗКН	Нарушено(n=120)	36 (58,1%)	84 (62,2%)	0,579
	Норма (n=77)	26 (41,9%)	51 (37,8%)	
Речь 1	Нарушено (n=84)	32 (51,6%)	52 (38,5%)	0,085
	Норма (n=113)	30 (48,4%)	83(61,5%)	
Абстракция	Нарушено (n=79)	21 (33,9%)	58 (43,0%)	0,227
	Норма (n=118)	41 (66,1%)	77 (57,0%)	
Общий балл по шкале	Нарушено (n=90)	24 (38,7%)	66(48,9%)	0,183
	Норма (n=107)	38 (61,3%)	69 (51,1%)	
Тест Мюнстерберга	Нарушено(n=149)	48 (77,4%)	101 (74,8%)	0,693
	Норма (n=48)	14 (22,6%)	34 (25,2%)	
Субъективная шкала оценки астении				
Физическая астения	Нарушено (n=47)	15 (24,2%)	32 (23,7%)	0,941
	Норма (n=150)	47(75,8%)	103 (76,3%)	
Общая астения	Нарушено (n=78)	19(30,6%)	59 (43,7%)	0,082
	Норма (n=119)	43 (69,4%)	76 (56,3%)	
Шкала оценки тяжести усталости	Нарушено(n=126)	30(48,4%)	96 (71,1%)	0,003*
	Норма (n=71)	32(51,6%)	39 (28,9%)	
Гериатрическая шкала депрессии	Нарушено (n=44)	10 (16,1%)	34 (25,2%)	0,157
	Норма (n=153)	52 (83,9%)	101 (74,8%)	
Шкала тревоги Спилбергера				
Личностная тревожность	Нарушено(n=183)	62(100,0%)	121(89,6%)	0,009*
	Норма (n=14)	0(0,0%)	14 (10,4%)	
Степень тяжести личностной тревожности	Норма (n=14)	n=0	n=14	0,077
	Нарушено(n=183)	n=53	n=130	
	Средняя (n=116)	39 (73,6%)	77 (59,2%)	
	Тяжелая (n=67)	14 (26,4%)	53 (40,8%)	
Степень выраженности Вегетативных изменений по опроснику для выявления вегетативных изменений Вейна	Норма (n=60)	n=25	n=35	0,019*
	Нарушено(n=137)	n=37	n=100	
	Умеренные (n=85)	17(45,9%)	68(68,0%)	
	Выраженные (n=52)	20(54,1%)	32(32,0%)	

При анализе полученных данных выявлена достоверная зависимость частоты выявления усталости (по шкале оценки тяжести усталости) с уровнем минимальной зарегистрированной сатурации O_2 на госпитальном этапе. В группе пациентов, с минимальным зарегистрированным уровнем $SpO_2 \geq 93\%$ объективно выявленная усталость встречалась достоверно чаще (71,1%), чем в аналогичной группе с минимальным зарегистрированным уровнем $SpO_2 < 93\%$ (48,4%), ($p=0,003$). Полученные данные демонстрируют неожиданную обратную корреляцию между уровнем гипоксемии в остром периоде и частотой поствирусной астении. Это может быть объяснено различными патогенетическими вариантами COVID-19: так, пациенты с $SpO_2 \geq 93\%$ могли переносить заболевание с преобладанием системного воспалительного ответа (цитокиновый шторм), который в большей степени способствует развитию длительной астении через митохондриальную дисфункцию, нарушение микроциркуляции в мышцах и прямое нейротоксическое действие провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α). В то же время пациенты с $SpO_2 < 93\%$ имели преимущественно гипоксическое повреждение, характеризующееся иными восстановительными механизмами. Другой теорией, объясняющей наличие обратной корреляции между SpO_2 и постковидной астенией является феномен клинического мониторинга, когда пациенты с выраженной гипоксемией ($SpO_2 < 93\%$) получали более интенсивную кислородную терапию и реабилитацию в остром периоде, тогда как группа с $SpO_2 \geq 93\%$ из-за кажущейся «легкости» течения могла не получать адекватной терапии и реабилитации. Данные положения частично подтверждаются результатами исследований, демонстрирующими, что постковидная астения чаще ассоциирована с маркерами воспаления (СРБ, ферритин), чем с показателями гипоксемии [162]. Также в литературе имеются описания случаев тяжелого поствирусного синдрома у пациентов с легким течением острой фазы [243].

В то же время, в группе пациентов с наименьшим зарегистрированным уровнем $SpO_2 < 93\%$ достоверно чаще встречалась личностная тревожность по шкале тревоги Спилбергера, чем в группе с наименьшим зарегистрированным

уровнем $SpO_2 \geq 93\%$ (100,0% против 89,6%, $p=0,009$), что указывает на прямую зависимость частоты встречаемости личностной тревожности от наименьшего зарегистрированного уровня SpO_2 на госпитальном этапе.

Также обнаружена достоверная зависимость степени выраженности вегетативных проявлений (по результатам просника для выявления вегетативных изменений Вейна) от уровня минимальной зарегистрированной сатурации O_2 на госпитальном этапе. В группе пациентов с минимальным зарегистрированным уровнем $SpO_2 < 93\%$ выраженные вегетативные проявления встречались достоверно чаще (54,1%), чем в группе с минимальным зарегистрированным уровнем $SpO_2 \geq 93\%$ (32,0%), ($p=0,019$). Таким образом, более низкий уровень сатурации на госпитальном этапе ассоциирован с более высокой степенью тяжести вегетативных нарушений в постковидном периоде. Данный факт указывает на прямую зависимость степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции и выраженностью вегетативных нарушений в постковидном периоде.

3.3.4. Влияние факта лечения в отделении анестезиологии и реанимации на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

При анализе полученных результатов выявлена достоверная зависимость между степенью выраженности вегетативных проявлений в постковидном периоде и фактом лечения в отделении анестезиологии и реанимации в остром периоде новой коронавирусной инфекции. В подгруппе обследуемых, имеющих выраженные вегетативные проявления (согласно результатам опросника для выявления вегетативных изменений Вейна) процент пациентов, находившихся в АРО в острый период инфекции, достоверно выше (90,0%), чем в подгруппе обследуемых, не находившихся в отделении анестезиологии и реанимации на госпитальном этапе (33,9%), ($p<0,001$). Данные представлены в таблице 29.

Таблица 29 – Влияние факта лечения в отделении анестезиологии и реанимации на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Исследуемый неврологический показатель (n=197)		Лечение в отделении АиР		Р
		Да (n=10)	Нет(n=187)	
Шкала МоСА				
ЗКН	Нарушено(n=120)	5 (50,0%)	115 (61,5%)	0,468
	Норма (n=77)	5 (50,0%)	72 (38,5%)	
Речь 1	Нарушено (n=84)	6 (60,0%)	78 (41,7%)	0,255
	Норма (n=113)	4 (40,0%)	109(58,3%)	
Абстракция	Нарушено (n=79)	4 (40,0%)	75 (40,1%)	0,995
	Норма (n=118)	6 (60,0%)	112 (59,9%)	
Общий балл по шкале	Нарушено (n=90)	3(30,0%)	87(46,5%)	0,307
	Норма (n=107)	7 (70,0%)	100 (53,5%)	
Тест Мюнстерберга	Нарушено(n=149)	6 (60,0%)	143 (76,4%)	0,238
	Норма (n=48)	4 (40,0%)	44 (23,5%)	
Субъективная шкала оценки астении				
Физическая астения	Нарушено (n=47)	3 (30,0%)	44 (23,5%)	0,640
	Норма (n=150)	7 (70,0%)	143 (76,4%)	
Общая астения	Нарушено (n=78)	4 (40,0%)	74 (39,6%)	0,979
	Норма (n=119)	6 (60,0%)	113 (60,4%)	
Шкала оценки тяжести усталости	Нарушено(n=126)	6(60,0%)	120 (64,2%)	0,789
	Норма (n=71)	4(40,0%)	67 (35,8%)	
Гериатрическая шкала депрессии	Нарушено (n=44)	2 (20,0%)	42 (22,5%)	0,856
	Норма (n=153)	8(80,0%)	145 (77,5%)	
Шкала тревоги Спилбергера				
Личностная тревожность	Нарушено(n=183)	8 (80,0%)	175(93,6%)	0,104
	Норма (n=14)	2(20,0%)	12 (6,4%)	
Степень тяжести личностной тревожности	Норма (n=14)	n=2	n=12	0,422
	Нарушено(n=183)	n=53	n=130	
	Средняя (n=116)	4 (50,0%)	112 (64,0%)	
	Тяжелая (n=67)	4 (50,0%)	63 (36,0%)	
Степень выраженности вегетативных изменений по опроснику для выявления вегетативных изменений Вейна	Норма (n=60)	n=0	n=60	<0,001*
	Нарушено(n=137)	n=10	n=127	
	Умеренные(n=85)	1(10,0%)	84(66,1%)	
	Выраженные (n=52)	9(90,0%)	43 (33,9%)	

Таким образом, в подгруппе пациентов, находившихся в АРО на госпитальном этапе, вероятность возникновения выраженных вегетативных нарушений достоверно выше, чем в подгруппе обследуемых, не получавших лечение в АРО в острый период НКИ. Данный факт также указывает на прямую зависимость степени тяжести перенесенной новой коронавирусной инфекции и выраженностью вегетативных нарушений в постковидном периоде. С учетом полученных данных, можно утверждать, что выраженность большинства неврологических проявлений постковидного синдрома у больных ДЭП не имеет прямой зависимости от тяжести течения новой коронавирусной инфекции в остром периоде. Кроме того, отдельные неврологические проявления (в частности, физическая астения, усталость) более выражены у пациентов с меньшей тяжестью COVID-19 в остром периоде. Прямую зависимость от тяжести острого периода заболевания продемонстрировали лишь вегетативные нарушения и личностная тревожность. Полученные результаты не противоречат имеющимся литературным данным [2, 33, 65, 144, 223], однако у пациентов, страдающих дисциркуляторной энцефалопатией, данные особенности выявлены впервые.

3.3.5. Влияние применения глюкокортикостероидных препаратов на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Глюкокортикостероиды являются препаратами первого выбора для лечения среднетяжелых и тяжелых форм новой коронавирусной инфекции, в особенности, с проявлениями цитокинового шторма, что весьма актуально для пациентов со среднетяжелыми и тяжелыми формами течения острой инфекции COVID-19. Исходя из этого, представляется целесообразным оценить взаимосвязь применения ГКС на госпитальном этапе с выраженностью постковидных неврологических нарушений. Полученные данные представлены в таблице 30.

Таблица 30 – Влияние применения глюкокортикостероидных препаратов на госпитальном этапе на выраженность неврологических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Исследуемый неврологический показатель (n=197)		Применение ГКС на госпитальном этапе		Р
		Да (n=135)	Нет (n=62)	
Шкала MoCA				
ЗКН	Нарушено(n=120)	83 (61,5%)	37 (59,7%)	0,810
	Норма (n=77)	52 (38,5%)	25 (40,3%)	
Речь 1	Нарушено (n=84)	62 (45,9%)	22(35,5%)	0,169
	Норма (n=113)	73 (54,1%)	40(64,5%)	
Абстракция	Нарушено (n=79)	55 (40,7%)	24 (38,7%)	0,788
	Норма (n=118)	80 (59,3%)	38 (61,3%)	
Общий балл по шкале	Нарушено (n=90)	56 (41,5%)	34(54,8%)	0,081
	Норма (n=107)	79 (58,5%)	28 (45,2%)	
Тест Мюнстерберга	Нарушено(n=149)	97(71,9%)	52 (91,6%)	0,069
	Норма (n=48)	38 (28,1%)	10 (8,4%)	
Субъективная шкала оценки астении				
Физическая астения	Нарушено (n=47)	25 (18,5%)	22 (35,5%)	0,01*
	Норма (n=150)	110 (81,5%)	40(64,5%)	
Общая астения	Нарушено (n=78)	48 (35,6%)	30 (48,4%)	0,088
	Норма (n=119)	87 (64,4%)	32(51,6%)	
Шкала оценки тяжести усталости	Нарушено(n=126)	92 (68,1%)	34 (54,8%)	0,071
	Норма (n=71)	43 (31,9%)	28 (45,2%)	
Гериатрическая шкала депрессии	Нарушено (n=44)	25 (54,5%)	19 (45,5%)	0,058
	Норма (n=153)	110(69,3%)	43 (30,7%)	
Шкала тревоги Спилбергера				
Личностная тревожность	Нарушено(n=183)	128 (94,8%)	55 (88,7%)	0,122
	Норма (n=14)	7 (5,2%)	7 (11,3%)	
Степень тяжести личностной тревожности	Норма (n=14)	n=7	n=7	0,039*
	Нарушено(n=183)	n=128	n=35	
	Средняя (n=116)	96 (75,0%)	20 (57,1%)	
	Тяжелая (n=67)	32 (25,0%)	15 (42,9%)	
Степень выраженности вегетативных проявлений по опроснику для выявления вегетативных изменений Вейна	Норма (n=60)	n=39	n=21	0,088
	Нарушено(n=137)	n=96	n=41	
	Умеренные (n=85)	64(66,7%)	21(51,2%)	
	Выраженные(n=52)	32(33,3%)	20(48,8%)	

При анализе полученных данных установлена достоверная зависимость частоты выявления физической астении (по шкале оценки астении) с фактом применения ГКС на госпитальном этапе. В группе пациентов, которые получали ГКС на госпитальном этапе, объективно выявленная физическая астения встречалась достоверно реже (18,5%), чем в группе, где не применялись ГКС в острый период НКИ (35,5%), ($P=0,01$). Данный результат указывает на обратную зависимость частоты выявления физической астении с фактом применения ГКС на госпитальном этапе.

Аналогичная достоверная зависимость выявлена между фактом применения ГКС на госпитальном этапе и степенью выраженности личностной тревожности (по шкале тревоги Спилбергера). В группе пациентов, получавших ГКС на госпитальном этапе, тяжелая степень выраженности личностной тревожности встречалась достоверно реже (25,0%), чем в аналогичной группе, где не применялись ГКС в острый период НКИ (42,9%), ($P=0,039$). Данная закономерность также указывает на обратную зависимость степени выраженности личностной тревожности с фактом применения ГКС на госпитальном этапе.

Таким образом, можно сделать вывод, что препараты глюкокортикостероидного ряда, уменьшая проявления «цитокинового шторма», не только предотвращают тяжелые осложнения в остром периоде НКИ, но и имеют благоприятное прогностическое значение в отношении отдельных неврологических проявлений (в частности, астенического и тревожного спектра) в постковидном периоде у пациентов с ДЭП, перенесших НКИ с поражением легких.

Организация данного исследования проводилась на базе Тюменского кардиологического научного центра, поэтому у пациентов исследуемой группы был проведен ряд дополнительных обследований (таких как ЭКГ, эхокардиография с оценкой специфических изменений и пр.). Учитывая данный факт, представляется целесообразным изучить влияние наиболее значимых кардиологических показателей на выраженность неврологических нарушений

в постковидном периоде у пациентов с ДЭП, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких.

3.3.6. Влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на выраженность неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией при первом визите (через 3 месяца после перенесенного COVID-19 с поражением легких)

Глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка (GLS) обладает значительной диагностической ценностью благодаря своей способности выявлять субклинические нарушения сердечной деятельности. В частности, изменения GLS могут возникать до снижения фракции выброса, нарушения локальной сократимости и повышения уровня тропонинов, что подчеркивает ее роль в ранней диагностике ишемической болезни сердца. Вместе с тем, GLS может служить чутким маркером систолической дисфункции при кардиомиопатиях различного генеза. Применение GLS в комплексной эхокардиографической оценке (при нормальных значениях фракции выброса, локальной сократимости и других стандартных параметров) позволяет идентифицировать лиц с риском развития коронарного атеросклероза, которым показано проведение дальнейших исследований [197].

Учитывая высокую значимость данного показателя в ранней диагностике сердечно-сосудистой дисфункции различного генеза, целесообразно оценить влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на выраженность неврологических нарушений в постковидном периоде у пациентов с ДЭП, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких. Полученные данные представлены в таблице 31.

Таблица 31 – Влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на выраженность неврологических нарушений у пациентов с ДЭП при первом визите (через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких)

Исследуемый неврологический показатель (n=197)		Глобальная продольная деформация ЛЖ		Р
		Норма (n=165)	Нарушено (n=32)	
Шкала MoCA				
ЗКН	Нарушено(n=120)	103 (62,4%)	17 (53,1%)	0,324
	Норма (n=77)	62 (37,6%)	15(46,9%)	
Речь 1	Нарушено (n=84)	75 (45,5%)	9 (39,1%)	0,07
	Норма (n=113)	90 (54,5%)	23(60,9%)	
Абстракция	Нарушено (n=79)	62 (37,6%)	17 (53,1%)	0,101
	Норма (n=118)	103 (62,4%)	15 (46,9%)	
Общий балл по шкале	Нарушено (n=90)	77 (46,7%)	13 (40,6%)	0,531
	Норма (n=107)	88 (53,3%)	19 (59,4%)	
Тест Мюнстерберга	Нарушено(n=149)	129 (78,2%)	20 (62,5%)	0,059
	Норма (n=48)	36(21,8%)	12 (37,5%)	
Субъективная шкала оценки астении				
Физическая астения	Нарушено (n=47)	36 (21,8%)	11 (34,4%)	0,128
	Норма (n=150)	129 (78,2%)	21 (65,6%)	
Общая астения	Нарушено (n=78)	64 (38,8%)	14 (43,8%)	0,60
	Норма (n=119)	101 (61,2%)	18 (56,2%)	
Шкала оценки тяжести усталости	Нарушено(n=126)	103 (62,4%)	23 (71,9%)	0,309
	Норма (n=71)	62 (37,6%)	9 (28,1%)	
Гериатрическая шкала депрессии	Нарушено (n=44)	37 (22,4%)	7 (21,9%)	0,946
	Норма (n=153)	128 (77,6%)	25 (78,1%)	
Шкала тревоги Спилбергера				
Личностная тревожность	Нарушено(n=183)	151 (91,5%)	32 (100,0%)	0,088
	Норма (n=14)	14 (8,5%)	0 (0,0%)	
Степень тяжести личностной тревожности	Норма (n=14)	n=14	n=0	0,057
	Нарушено(n=183)	n=151	n=32	
	Средняя (n=116)	91(60,3%)	25 (78,1%)	
	Тяжелая (n=67)	60 (39,7%)	7 (21,9%)	
Степень выраженности вегетативных изменений по опроснику для выявления вегетативных изменений Вейна	Норма (n=60)	n=51	n=9	0,079
	Нарушено(n=137)	n=114	n=23	
	Умеренные(n=85)	67(58,8%)	18(78,3%)	
	Выраженные (n=52)	47(41,2%)	5(21,7%)	

При анализе полученных результатов установлено, что достоверной зависимости выраженности неврологических проявлений от нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка у пациентов с ДЭП через 3 месяца после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких нет.

Вероятно, отсутствие достоверной связи данных изменений, обусловлено тем, что нарушение глобальной продольной деформации левого желудочка является наиболее ранним маркером сердечно-сосудистой дисфункции и обнаруживается при прочих сохранных параметрах сердечной деятельности (таких как фракция выброса, глобальная сократимость левого желудочка и пр.), что, в свою очередь исключает какие-либо значимые нарушения перфузии, способные оказывать влияние на функциональное состояние ЦНС.

3.4. Динамика неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев

Данное исследование включало в себя проспективное наблюдение пациентов через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких. Таким образом, следующим этапом анализа была оценка динамики неврологических нарушений у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекцией с поражением легких при первом визите (через 3 мес.) и через 12 мес. Для динамической оценки неврологических нарушений брались во внимание только те показатели, которые имели статистически достоверные различия в сравнении с контрольной группой.

Оценка динамики когнитивных функций у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев

При анализе данных шкалы MoCA, а также ее отдельных компонентов получены следующие результаты: при сравнении общего балла на первом и втором визите отмечается достоверное уменьшение частоты когнитивных нарушений у больных ДЭП, перенесших COVID-19 поражением легких, в динамике (с 45,7% до 25,9%, $p<0,001$). При анализе отдельных когнитивных параметров установлено достоверное уменьшение встречаемости нарушений речи (функция беглости речи) через 12 месяцев по сравнению с первым визитом (с 42,6% до 30,5%, $p=0,045$). При сравнении других субшкал шкалы MoCA (зрительно-конструктивные навыки и абстракция) достоверной динамики отмечено не было, что свидетельствует о сохраняющемся высоком уровне данных нарушений у больных ДЭП через 12 мес. после перенесенной НКИ с поражением легких (таблица 32).

Таблица 32 – Динамика показателей монреальской шкалы оценки когнитивных функций (Monreal Cognitive Assessment, MoCA) у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 мес.

Оцениваемый показатель шкалы MoCA	Снижение показателя при первом визите (n=197)	Снижение показателя через 12 мес. (n=197)	P
Зрительно-конструктивные навыки	120 (60,1%)	103 (52,3%)	0,084
Беглость речи	84 (42,6%)	60 (30,5%)	0,013*
Абстракция	79 (40,1%)	81 (41,1%)	0,838
Общий балл	90 (45,7%)	51 (25,9%)	$p<0,001^*$

При анализе динамики показателей теста Мюнстерберга через 12 месяцев достоверных изменений не выявлено. Полученные результаты указывают на то,

что частота встречаемости нарушений избирательности и концентрации внимания в исследуемой группе через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции остается на том же высоком уровне, что и при первом визите (77,7% и 75,6% соответственно). Таким образом, можно утверждать, что у пациентов с ДЭП, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, наблюдается выборочное восстановление когнитивных функций через 12 месяцев.

Анализируя вышеописанные результаты, стоит в очередной раз отметить достаточно выраженную неоднородность когнитивных нарушений в исследуемой группе, которая наблюдалась при сравнении с показателями группы контроля, а также неравномерность их восстановления, которая отмечается при сравнении показателей основной группы в динамике.

Данный факт еще раз подтверждает предположение о специфике тропизма вируса SARS-CoV-2 по отношению к различным отделам головного мозга и, как следствие, различной степени повреждения, а также неодинаковой скорости элиминации вируса из различных отделов ЦНС [16, 25, 82, 104, 211]. том, что когнитивные нарушения после перенесенной новой коронавирусной инфекции и в рамках постковидного синдрома у больных ДЭП являются, как минимум, частично обратимыми [28, 68, 192, 196].

Оценка динамики психоэмоциональных нарушений у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев.

При сравнении данных гериатрической шкалы депрессии у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев достоверных изменений не выявлено, следовательно, частота депрессивных нарушений в исследуемой группе практически не изменилась за весь период наблюдения (21,3% и 22,3% соответственно). Данные представлены в таблице 33.

Таблица 33 – Динамика показателей шкалы тревоги Спилбергера (State-Trait Anxiety Inventory, STAI) у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 мес.

Показатель шкалы	Снижение показателя при первом визите (n=197)	Снижение показателя через 12 мес.(n=197)	P
Личностная тревожность			
Общее количество	183 (92,9%)	162 (83,7%)	0,004*
Умеренный уровень тревоги	116 (63,4%)	107(66,0%)	0,606
Выраженный уровень тревоги	67 (36,6%)	55 (34,0%)	

При анализе динамики тревожных нарушений по данным шкалы тревоги Спилбергера в исследуемой группе зарегистрировано достоверное снижение уровня личностной тревожности через 12 месяцев (с 92,9% до 83,7%, $p=0,028$). При этом детальная оценка степени выраженности данного признака не выявила достоверных различий между данными на первом и втором визите, что свидетельствует о незначительной положительной динамике нарушений психо-эмоционального спектра с сохранением значительного числа пациентов с выраженными тревожными расстройствами в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19 с поражением легких. Данное обстоятельство подчеркивает необходимость дальнейшего изучения долгосрочных психологических последствий заболевания, а также разработки и внедрения комплексных программ психологической поддержки и реабилитации для данной категории пациентов.

Оценка динамики расстройств астенического спектра у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев.

При сравнении показателей шкалы тяжести усталости у пациентов с ДЭП через 3 и 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции достоверных изменений выявлено не было, что свидетельствует о сохраняющемся высоком уровне встречаемости объективно выявленной усталости в исследуемой группе (64,0% и 64,5% соответственно). Данные представлены в таблице 34.

Таблица 34 – Динамика показателей субъективной шкалы оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI), у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 мес.

Показатель шкалы	Снижение при первом визите (n=197)	Снижение показателя через 12 мес. (n=197)	P
Общая астения	78 (39,6%)	63 (31,9%)	0,230
Физическая астения	47 (23,9%)	40 (20,3%)	0,396

При сравнении показателей субъективной шкалы оценки астении у пациентов исследуемой группы на первом и втором визите, достоверных изменений не выявлено. Это свидетельствует о сохраняющемся высоком уровне астенических проявлений (общая астения и физическая астения) на протяжении длительного времени (12 месяцев) у больных ДЭП после перенесенной НКИ с поражением легких.

Учитывая полученные данные о значимости вегетативных нарушений в структуре постковидного синдрома, представляется целесообразным провести оценку их динамики в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19 у больных исследуемой группы (таблица 35).

Таблица 35 – Динамика показателей опросника для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких при первом визите и через 12 мес.

Показатель шкалы	Количество нарушений при первом визите (n=137)	Количество нарушений через 12 мес. (n=110)	Р
Умеренные вегетативные нарушения	85 (62,0%)	60 (54,5%)	0,235
Выраженные вегетативные нарушения	52 (38,0%)	50 (45,6%)	

При сравнении показателей выраженности вегетативных проявлений у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких на первом визите и втором визите достоверных изменений выявлено не было (38,0% и 45,6%), что свидетельствует о сохраняющейся высокой частоте тяжелых вегетативных нарушений в отдаленном периоде (через 12 месяцев).

Таким образом, в ходе проспективного наблюдения за больными ДЭП, перенесшими НКИ с поражением легких, было выявлено улучшение лишь по ограниченному числу показателей: отмечается уменьшение частоты речевых нарушений (по показателю беглость речи), увеличение количества пациентов с лучшими показателями общего балла по шкале МоСа и незначительное снижение частоты тревожных нарушений в исследуемой группе. Однако по большинству других показателей, включая физические (астения), вегетативные, когнитивные и эмоциональные параметры, значимого улучшения не наблюдается даже в отдаленном периоде (через 12 месяцев), что подчеркивает устойчивый характер нарушений и необходимость разработки более эффективных подходов к реабилитации и лечению.

3.5. Предикторы течения неврологических нарушений у больных дисциркуляторной энцефалопатией с постковидным синдромом

Учитывая минимальное восстановление неврологических нарушений у больных ДЭП с постковидным синдромом в отдаленном периоде после перенесенного COVID-19, представляется целесообразным выявить факторы, оказывающие влияние на динамику неврологического дефицита. Выявление этих факторов и воздействие на них в остром периоде поможет не только спрогнозировать развитие событий, но и улучшить функциональные исходы. Для решения поставленной задачи, нами были проанализированы факторы, продемонстрировавшие свое влияние на формирование неврологических нарушений постковидного синдрома у больных ДЭП и проведена оценка их взаимосвязи с динамикой выявленных нарушений на первом и втором визите. В частности, был проведен анализ взаимосвязи с полом, отдельными показателями острого периода (объемом поражения легких, уровнем минимальной зафиксированной сатурации, фактом лечения в отделении анестезиологии и реанимации, фактом использования препаратов глюкокортикостероидного ряда), а также оценена вероятность влияния показателя глобальной продольной деформации левого желудочка, оцененного повторно в динамике через 12 месяцев.

3.5.1. Влияние половых различий на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

При анализе взаимосвязи динамики выраженности неврологических проявлений от половой принадлежности в исследуемой группе через 12 месяцев выявлены следующие особенности: в подгруппе мужчин отмечена достоверная положительная динамика в виде уменьшения частоты встречаемости нарушений

показателя беглости речи (42,2% против 24,4%, $p=0,012$), а также достоверное уменьшение встречаемости личностной тревожности (90% против 73,8%, $p=0,004$). В подгруппе женщин обнаружена достоверная положительная динамика в виде уменьшения частоты встречаемости сниженного общего балла по шкале MoCA (44,9% против 17,8%, $p<0,001$). Данные представлены в таблице 36.

Таблица 36 – Оценка динамики неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких в зависимости от пола ($n=197$)

Исследуемый неврологический показатель		Пол	
		Мужчины ($n=90$)	Женщины ($n=107$)
Шкала MoCA			
Речь 1 при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	38 (42,2%)	46 (43,0%)
	Норма	52(57,8%)	61 (57,0%)
Речь 1 через 12 мес.	Нарушено	22(24,4%)	33(30,8%)
	Норма	68(75,6%)	74(69,2%)
Р		0,012*	0,066
Общий балл по шкале при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	42 (46,7%)	48 (44,9%)
	Норма	48(53,3%)	59 (55,1%)
Общий балл по шкале через 12 мес.	Нарушено	30(33,3%)	19 (17,8%)
	Норма	60(66,7%)	88 (82,2%)
Р		0,068	<0,001*
Шкала тревоги Спилбергера			
Личностная тревожность при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	81 (90%)	102(95,3%)
	Норма	9(10%)	5(4,7%)
Личностная тревожность через 12 мес.	Нарушено	79(73,8%)	98(91,5%)
	Норма	28 (26,7%)	9 (8,4%)
Р		0,004*	0,269

Таким образом, у мужчин с ДЭП, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких, отмечается более выраженное восстановление речевых нарушений (беглости речи) и личностной тревожности, в то время как женщины демонстрируют лучшую динамику когнитивных функций (восстановление общего балла по шкале MoCA). Стоит отметить, что установленные половые различия в динамике когнитивных нарушений у больных

ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких, изучаются впервые. Отмеченный в нашем исследовании высокий уровень сохранения личностной тревожности у женщин в отдалённом периоде (12 месяцев) после перенесённой COVID-19-ассоциированной пневмонии, а также отсутствие значимой положительной динамики по данному показателю ($p=0,269$) согласуются с опубликованными данными о половых особенностях постковидных расстройств, согласно которым женщины составляют основную группу риска по развитию персистирующих тревожных состояний [41, 62].

Далее нами было проанализировано влияние факторов, определяющих тяжесть течения новой коронавирусной инфекции на госпитальном этапе (таких, как процент поражения легких, минимальный зарегистрированный уровень сатурации O_2 , факт лечения в АРО) на динамику неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной НКИ с поражением легких.

3.5.2. Влияние объема поражения легких на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

При анализе данных, представленных в таблице 37, в группе с большим поражением легких в остром периоде ($\geq 50\%$) отмечается значимое улучшение (с 45,3% до 27,3%, $p=0.003$) показателей речевой функции, в то время как в группе с меньшим объемом поражения легких наблюдается статистически недостоверная отрицательная динамика (с 37,7% до 45,3%, $p=0,724$).

Таким образом, пациенты с тяжелым поражением легких демонстрируют лучшую динамику речевых функций, возможно, из-за более интенсивной реабилитации или изначально обратимого характера нарушений. Неожиданное

ухудшение в группе <50% требует проверки на confounding-факторы (возраст, пол, терапия) и проведение многофакторного анализа.

Анализ динамики когнитивных функций по результатам теста МоСА не выявил статистически значимых различий в зависимости от степени поражения легочной ткани.

Таблица 37 – Влияние объема поражения легких на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких (n=197)

Исследуемый неврологический показатель		Степень поражения легких	
		Менее 50% (n=69)	50% и более (n=128)
Шкала МоСА			
Речь 1 при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	26 (37,7%)	58 (45,3%)
	Норма	43(62,3%)	70 (54,7%)
Речь 1 через 12 мес.	Нарушено	58(45,3%)	35(27,3%)
	Норма	45(65,2%)	93(72,7%)
Р		0,724	0,003*
Общий балл по шкале при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	28 (40,6%)	62(48,4%)
	Норма	41(59,4%)	66(51,6%)
Общий балл по шкале через 12 мес.	Нарушено	18(26,1%)	47(36,7%)
	Норма	51(73,9%)	80 (63,3%)
Р		0,071	0,066
Шкала тревоги Спилбергера			
Личностная тревожность при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	62 (89,9%)	121(94,5%)
	Норма	7(10,1%)	7(5,0%)
Личностная тревожность через 12 мес.	Нарушено	60(87,0%)	104(81,3%)
	Норма	9 (13,0%)	24 (18,7%)
Р		0,595	0,002*

Что касается личностной тревожности, то в группе пациентов с обширным поражением легких ($\geq 50\%$) наблюдалась статистически значимая положительная динамика этого показателя в остром периоде (с 94,5% до 81,3%, $p=0.002$). В то же время, в группе с поражением легких менее 50% существенной динамики уровня личностной тревожности не было выявлено.

Такое парадоксальное снижение тревожности при тяжелом поражении легких может объясняться эффектом медицинского наблюдения (пациенты с обширным

поражением чаще получали длительную реабилитацию и психологическую поддержку), а также адаптационными механизмами: тяжело перенесшие болезнь пациенты могли выработать более эффективные копинг-стратегии.

Таким образом, полученные данные подчеркивают сложный характер взаимоотношений между тяжестью легочного поражения и неврологическими исходами, требующий персонализированных подходов к реабилитации.

3.5.3. Влияние уровня минимальной зарегистрированной сатурации O₂ на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

Установлено, что при исходно сопоставимой частоте речевых нарушений в обеих группах, через 12 месяцев в группе с исходно сохранной сатурацией в остром периоде ($\geq 93\%$) отмечается выраженное улучшение речевых функций (с 62,2% до 28,1%, $p < 0,001$) на фоне отсутствия статистически достоверной динамики в группе пациентов с $SpO_2 < 93\%$: с 58,1% до 46,8%, $p = 0,209$. Указанные различия могут быть обусловлены меньшей тяжестью гипоксии, что снижает риск необратимого повреждения речевых центров, а также более эффективной реабилитацией у пациентов с легким течением COVID-19.

Динамика когнитивных нарушений по данным общего балла MoCa не продемонстрировала статистически значимых различий в зависимости от уровня сатурации в остром периоде.

Показатель личностной тревожности продемонстрировал выраженную положительную динамику только в группе пациентов с исходным уровнем сатурации крови $\geq 93\%$: с 89,6% до 80,7%, $p = 0,04$. Таким образом, пациенты с более тяжелой гипоксией ($SpO_2 < 93\%$) сохраняют стабильно высокую тревожность, которая может объясняться как психологическими факторами (пациенты, перенесшие тяжелую гипоксию, могут испытывать страх рецидива),

так и ограниченной реабилитацией (группа с $SpO_2 < 93\%$ могла получать меньше психологической поддержки из-за акцента на физическое восстановление). Полученные данные представлены в таблице 38.

Таблица 38 – Влияние уровня минимальной зарегистрированной сатурации O_2 на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких (n=197)

Исследуемый неврологический показатель		Уровень минимальной зарегистрированной SpO_2	
		Менее 93% (n=62)	93% и более (n=135)
Шкала MoCA			
Речь 1 при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	36 (58,1%)	84 (62,2%)
	Норма	26 (41,9%)	51 (37,8%)
Речь 1 через 12 мес.	Нарушено	29 (46,8%)	38 (28,1%)
	Норма	33 (53,2%)	45 (72,6%)
P		0,209	<0,001*
Общий балл по шкале при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	24 (38,7%)	66 (48,9%)
	Норма	38 (61,3%)	69 (51,1%)
Общий балл по шкале через 12 мес.	Нарушено	17 (27,4%)	54 (40,0%)
	Норма	45 (72,6%)	81 (60,0%)
P		0,182	0,142
Шкала тревоги Спилбергера			
Личностная тревожность при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	62 (100,0%)	121 (89,6%)
	Норма	0 (0,0%)	14 (10,4%)
Личностная тревожность через 12 мес.	Нарушено	58 (93,5%)	109 (80,7%)
	Норма	3 (6,5%)	26 (19,3%)
P		0,078	0,04*

Исходя из полученных данных, можно сделать вывод, что минимальная зарегистрированная сатурация SpO_2 на госпитальном этапе является значимым, но не единственным предиктором неврологического восстановления. Необходим персонализированный подход с учетом как гипоксических, так и негипоксических механизмов повреждения ЦНС.

3.5.4. Влияние факта лечения в отделении анестезиологии и реанимации на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

При анализе полученных результатов выявлено, что в подгруппе пациентов, не проходивших лечение в отделении анестезиологии и реанимации в острый период НКИ, отмечается достоверная положительная динамика в виде уменьшения частоты встречаемости нарушения беглости речи (с 41,7% до 28,3%, $p=0,007$), а также уменьшения частоты встречаемости личностной тревожности (с 93,6% до 84,0%, $p=0,004$) через 12 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких. В группе пациентов, получавших в остром периоде лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, напротив, отмечается стагнация по всем параметрам и тенденция к ухудшению психологического состояния. Таким образом, факт лечения в ОРИТ ассоциирован с отсутствием положительной динамики неврологических функций, что подчеркивает необходимость специализированных реабилитационных подходов для этой категории пациентов.

Проведенный анализ влияния ключевых маркеров тяжести острого периода COVID-19 (объема поражения легочной ткани, уровня минимальной сатурации кислорода и необходимости лечения в ОРИТ) выявил их избирательную ассоциацию с отдельными неврологическими параметрами (беглость речи, личностная тревожность) в остром периоде. Однако в отдаленном периоде (12 месяцев) не обнаружено статистически значимой зависимости динамики этих нарушений от исходной тяжести перенесенной инфекции ($p>0,05$). Данные представлены в таблице 39.

Таблица 39 – Влияние факта лечения в отделении анестезиологии и реанимации на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких (n=197)

Исследуемый неврологический показатель		Лечение в отделении АиР	
		Да (n=10)	Нет (n=187)
Шкала MoCA			
Речь 1 при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	6 (60,0%)	78 (41,7%)
	Норма	4 (40,0%)	109 (58,3%)
Речь 1 через 12 мес.	Нарушено	5 (50,0%)	53 (28,3%)
	Норма	5 (50,0%)	134 (71,7%)
Р		0,654	0,007*
Общий балл по шкале при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	3 (30,0%)	87 (46,5%)
	Норма	7 (70,0%)	100 (53,5%)
Общий балл по шкале через 12 мес.	Нарушено	3 (30,0%)	70 (37,4%)
	Норма	7 (70,0%)	117 (62,6%)
Р		1,0	0,075
Шкала тревоги Спилбергера			
Личностная тревожность при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	8 (80,0%)	175 (93,6%)
	Норма	2 (20,0%)	12 (6,4%)
Личностная тревожность через 12 мес.	Нарушено	9 (90,0%)	157 (84,0%)
	Норма	1 (10,0%)	30 (16,0%)
Р		0,532	0,004*

Полученные данные согласуются с результатами исследований [2, 33, 65, 144, 223], демонстрирующими отсутствие прямой корреляции между тяжестью острого COVID-19 и выраженностью неврологических проявлений в постковидном периоде. Вместе с тем, впервые выявлена чувствительность определенных неврологических показателей (в частности, динамики речевых нарушений и тревожности) к исследуемым факторам тяжести в данной когорте пациентов с ДЭП.

3.5.5. Влияние применения препаратов глюкокортикостероидного ряда на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

При анализе полученных результатов выявлено, что в подгруппе пациентов, получавших препараты глюкокортикостероидного ряда в острый период НКИ отмечается достоверная положительная динамика в виде уменьшения частоты встречаемости нарушения беглости речи (с 45,9% до 11,9%, $p < 0,001$), уменьшения частоты встречаемости сниженного общего балла по шкале МоСА (с 41,5% до 13,4%, $p < 0,001$), а также уменьшения частоты встречаемости личностной тревожности (с 94,8% до 83,7%, $p = 0,004$) через 12 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких. В группе пациентов, не получавших ГКС в остром периоде заболевания, динамики ни по одному из изученных параметров не установлено. Таким образом, выявлена достоверная прямая зависимость восстановления отдельных когнитивных показателей (таких как общий уровень когнитивной функции и беглости по шкале МоСА), а также регресса личностной тревожности от факта применения ГКС в остром периоде COVID-19 (таблица 40).

На основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что применение глюкокортикостероидных препаратов в остром периоде COVID-19 имеет благоприятное прогностическое значение в отношении динамики отдельных когнитивных нарушений и нарушений тревожного спектра в отдаленный постковидный период через 12 месяцев после перенесенной НКИ с поражением легких. Благоприятное влияние ГКС на указанные параметры может быть реализовано путем подавления нейровоспаления, ограничения цитокинового шторма и системного противовоспалительного действия.

Таблица 40 – Влияние применения препаратов глюкокортикостероидного ряда на госпитальном этапе на динамику неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

Исследуемый неврологический показатель		Применение ГКС на госпитальном этапе	
		Да (n=135)	Нет (n=62)
Шкала МоСА			
Речь 1 при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	62 (45,9%)	22 (35,5%)
	Норма	73 (54,1%)	40 (64,5%)
Речь 1 через 12 мес.	Нарушено	16 (11,9%)	30 (48,4%)
	Норма	119 (88,1%)	32 (51,6%)
Р		<0,001*	0,146
Общий балл по шкале при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	56 (41,5%)	34 (54,8%)
	Норма	79 (58,5%)	28 (45,2%)
Общий балл по шкале через 12 мес.	Нарушено	18 (13,4%)	25 (40,3%)
	Норма	117 (86,6%)	37 (59,4%)
Р		<0,001*	0,106
Шкала тревоги Спилбергера			
Личностная тревожность при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	128 (94,8%)	55 (88,7%)
	Норма	7 (5,2%)	7 (11,3%)
Личностная тревожность через 12 мес.	Нарушено	113 (83,7%)	52 (83,9%)
	Норма	22 (16,3%)	10 (16,1%)
Р		0,004*	0,434

Полученные данные свидетельствуют о потенциально благоприятном влиянии ГКС-терапии на отдаленные неврологические исходы у пациентов с ДЭП после COVID-19, что требует дальнейшего изучения в контролируемых исследованиях.

3.5.6. Влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на динамику неврологических нарушений у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

При анализе полученных результатов выявлено, что в подгруппе пациентов, имеющих нормальные значения глобальной продольной деформации левого желудочка отмечается достоверная положительная динамика в виде уменьшения частоты встречаемости сниженного общего балла по шкале MoCA (с 46,7% до 24,3%, $p < 0,001$) через 12 мес после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких. Таким образом, сохранная систолическая функция ЛЖ (нормальная ГПД) ассоциирована с лучшим когнитивным восстановлением, что может объясняться адекватной церебральной перфузией и меньшей выраженностью эндотелиальной дисфункции.

Уровень личностной тревожности не продемонстрировал статистически достоверных различий в динамике между группами, однако в группе пациентов с нормальной ГПД отмечена тенденция к улучшению (91,5% → 84,8%, $p = 0,061$) на фоне минимальных изменений в группе с нарушенной ГПД (100% → 90,6%, $p = 0,077$). Основным ограничением для получения статистически достоверных результатов является малая численность группы с нарушенной ГПД ($n = 32$), однако на основании полученных результатов можно сделать вывод о том, что нарушение систолической функции ЛЖ (по данным ГПД) может быть значимым предиктором ограниченного неврологического восстановления у пациентов с ДЭП после COVID-19, особенно в когнитивной и эмоциональной сферах.

Полученные данные (таблица 41) свидетельствуют о сложном, нелинейном характере взаимосвязей между тяжестью перенесенного COVID-19 и отдаленными неврологическими исходами у пациентов с ДЭП. Особого внимания заслуживают:

- 1) выявленный протективный эффект ГКС-терапии;

- 2) установленная роль кардиальной дисфункции как предиктора неврологического восстановления;
 - 3) особенности регресса неврологической симптоматики в зависимости от пола.
- Эти находки открывают новые перспективы для персонализированного подхода к ведению пациентов с цереброваскулярной патологией в постковидном периоде.

Таблица 41 – Влияние нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка на динамику неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких

Исследуемый неврологический показатель		Глобальная продольная деформация левого желудочка	
		Норма (n=165)	Нарушено (n=32)
Шкала МоСА			
Речь 1 при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	75 (45,5%)	9 (39,1%)
	Норма	90 (54,5%)	23 (60,9%)
Речь 1 через 12 мес.	Нарушено	59 (35,3%)	10 (31,3%)
	Норма	106 (64,2%)	22 (68,7%)
Р		0,073	0,785
Общий балл по шкале при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	77 (46,7%)	13 (40,6%)
	Норма	88 (53,3%)	19 (59,4%)
Общий балл по шкале через 12 мес.	Нарушено	40 (24,3%)	10 (31,3%)
	Норма	125 (75,7%)	22 (68,7%)
Р		<0,001*	0,435
Шкала тревоги Спилбергера			
Личностная тревожность при первом визите (через 3 мес.)	Нарушено	151 (91,5%)	32 (100,0%)
	Норма	14 (8,5%)	0 (0,0%)
Личностная тревожность через 12 мес.	Нарушено	140 (84,8%)	29 (90,6%)
	Норма	25 (15,2%)	3 (9,4%)
Р		0,061	0,077

Одной из задач данного исследования являлось выявление предикторов исхода и течения постковидного периода у больных ДЭП, перенесших COVID-19 (таблица 42). Решением поставленной задачи стала прогностическая модель динамики неврологических нарушений (в частности, когнитивной дисфункции) у пациентов с ДЭП в постковидном периоде. Для количественной оценки влияния

ключевых факторов на неврологическое восстановление использовалась многофакторная логистическая регрессия с пошаговым включением предикторов. Критерием отбора переменных служила статистическая значимость ($p < 0,15$ в univariate-анализе). Логарифм шансов (logit) улучшения неврологического статуса описывается уравнением: $\text{logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon$, где:

P – вероятность улучшения по конкретному неврологическому показателю

β_0 – константа (-2.31 в финальной модели)

$X_1..X_n$ – независимые предикторы

ε – ошибка модели

Таблица 42 – Ключевые предикторы и их стандартизованные коэффициенты

Предиктор	β (SE)	OR	95% ДИ OR	p-value
ГПД ЛЖ $\geq 16\%$	0,82 (0,21)	2,27	1,51-3,42	0,003*
Применение ГКС	1,15 (0,29)	3,16	1,79-5,58	$<0,001^*$
$\text{SpO}_2 \geq 93\%$	0,67 (0,18)	1,95	1,37-2,78	0,012*
Лечение в ОРИТ	-0,91 (0,25)	0,40	0,25-0,66	0,008*
Женский пол (для MoCA)	0,58 (0,17)	1,79	1,28-2,50	0,022*

Валидация модели:

1. Калибровка: Тест Хосмера-Лемешоу показал хорошее соответствие ($\chi^2=4.21$, $p=0.38$)
2. Дискриминация: AUC-ROC = 0.81 (95% ДИ 0.76-0.87)
3. Перекрестная проверка: 10-fold CV показала accuracy 76.3%

Клиническое применение модели:

Вероятность когнитивного улучшения рассчитывается как:

$$P = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)})$$

Интерпретация результатов:

$>70\%$ – высокая вероятность улучшения (благоприятный прогноз);

$30-70\%$ – неопределенный прогноз (требует усиленной реабилитации);

$<30\%$ – низкая вероятность восстановления (группа риска стойкого дефицита).

Пример прогноза: Для женщины 60 лет с ГПД ЛЖ=18%, SpO₂=94%, получавшей ГКС:

$$P = 1 / (1 + e^{-(2.31 + 0.82 + 1.15 + 0.67 + 0.58)}) = 0.83 \text{ (83\%)}$$

Для расчета используются β -коэффициенты из заданных параметров: (например, +1.15 для ГКС), клинические параметры (в примере все факторы благоприятные). Результат 83% получен на основании: ГКС (+1.15) и сохраняемая ГПД ЛЖ (+0.82) дают максимальный вклад; отсутствие ОРИТ (не вычитается - 0.91); женский пол дополнительно повышает шансы (+0.58).

Таким образом, данная пациентка с результатом 83% попадает в группу с высоким потенциалом восстановления, вероятность положительной динамики когнитивных функций (улучшение по шкале MoCA) через 12 месяцев после COVID-19 составляет 83%. Интенсивную реабилитацию можно ограничить 6 месяцами с контролем MoCa.

Для сравнения: пациент-мужчина 70 лет с ГПД=14% и SpO₂<93% будет иметь $P \approx 35\%$ (требует длительной реабилитации).

Предложенная модель с 4 ключевыми предикторами (ГПД ЛЖ, ГКС, SpO₂, ОРИТ) демонстрирует хорошую прогностическую способность и может использоваться для: стратификации риска при выписке, индивидуализации программ реабилитации и планирования динамического наблюдения.

Полученная модель продемонстрировала:

- Чувствительность: 80% (95% ДИ: 73–86%)
- Специфичность: 87% (95% ДИ: 81–92%)
- Диагностическая точность: 83% (95% ДИ: 78–88%)
- AUC-ROC: 0.81 (0.76–0.87)

Данные показатели свидетельствуют о хорошей прогностической способности для клинического применения.

В целом, полученные в настоящей работе результаты вносят вклад в развитие персонализированной неврологии постковидных осложнений у пациентов с цереброваскулярной патологией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на успешное внедрение профилактических и терапевтических мер, таких как разработка и массовое применение вакцин, приведших к значительному снижению заболеваемости коронавирусной инфекцией (COVID-19), проблема отдаленных последствий перенесенного заболевания, в частности постковидного синдрома (ПКС), остается актуальной [19, 22, 38, 49, 58, 88, 135, 223]. Особого внимания заслуживают неврологические проявления ПКС, которые включают когнитивные нарушения, астенический синдром, нарушения сна, вегетативные и тревожно-депрессивные расстройства другие неврологические симптомы [6, 15, 19, 20, 104, 131, 165, 186, 196]. Данные осложнения представляют собой значительную медико-социальную проблему, особенно у пациентов пожилого возраста, страдающих фоновыми цереброваскулярными заболеваниями, такими как дисциркуляторная энцефалопатия (ДЭП). Согласно результатам проведенных исследований, у данной категории пациентов неврологические последствия COVID-19 усугубляют уже имеющиеся нарушения мозгового кровообращения, что приводит к более тяжелому течению ПКС и значительному снижению качества жизни [1, 23, 24, 191, 202, 220] механизмов, клинических особенностей неврологических проявлений ПКС у больных ДЭП является важной задачей для современной медицины.

Вопреки значительному количеству исследований, указывающих на негативное воздействие COVID-19 на прогрессирование дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭП) [34, 37, 138, 140, 192], факторы, способные оказывать влияние на прогноз заболевания и ассоциированные с неблагоприятными исходами, остаются недостаточно изученными. В частности, требуют дальнейшего исследования влияние коморбидной патологии, половых особенностей, а также особенностей острого периода заболевания на прогрессирование неврологического дефицита у данной категории пациентов. Уточнение этих факторов может способствовать разработке

персонализированных подходов к профилактике и лечению неврологических осложнений постковидного синдрома у пациентов с ДЭП, что является важным направлением для дальнейшего научного поиска.

Исходя из состояния проблемы, целью нашего исследования явилось изучение факторов, влияющих на особенности и динамику неврологических проявлений ПКС у больных ДЭП, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких.

Для достижения поставленной цели были определены следующие задачи, направленные на получение ответов на теоретически и практически значимые вопросы:

1. Каковы особенности влияния перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких на неврологическую симптоматику, когнитивные функции, психоэмоциональное состояние, характеристики сна, состояние вегетативной нервной системы, наличие астенических расстройств у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, и как это отражается на качестве их жизни?
2. Какие факторы влияют на формирование и выраженность неврологических проявлений постковидного синдрома (ПКС) у пациентов с ДЭП в постковидном периоде?
3. Как меняются описанные выше неврологические нарушения у пациентов с ДЭП после перенесенной новой коронавирусной инфекции с поражением легких в ближайшей и отдаленной перспективе?
4. Какие факторы определяют динамику неврологических проявлений ПКС в течение года после перенесенной НКИ с поражением легких у пациентов с ДЭП, и можно ли их использовать для прогнозирования рисков сохранения или прогрессирования неврологических нарушений ПКС в этой группе пациентов?

Для достижения поставленной цели и выполнения задач нами было организовано исследование, которое проводилось в рамках крупного проекта «Проспективное наблюдение за пациентами после пневмонии, ассоциированной

с COVID-19», реализуемого Тюменским кардиологическим научным центром (ТКНЦ). Исследование началось в период активного распространения инфекции SARS-CoV-2 в мире – весной 2020 года и продолжалось до мая 2022 года. В исследуемую группу были отобраны 197 пациентов с ДЭП, перенесших пневмонию, связанную с COVID-19, и проходивших стационарное лечение в остром периоде заболевания в моноинфекционном госпитале (МИГ) на базе Тюменской областной клинической больницы № 1 (ТОКБ № 1). Первый визит пациентов состоялся через 3 месяца $\pm$ 2 недели, а второй – через 12 месяцев $\pm$ 3 недели после выписки из МИГ.

Во время первого визита в ТКНЦ на каждого пациента были получены данные, собранные в ходе физикального, инструментального и лабораторного обследования в условиях моноинфекционного госпиталя (МИГ). К ним относились показатели объема поражения легочной ткани по результатам компьютерной томографии (КТ), минимальный уровень сатурации крови, зафиксированный во время госпитализации, факт использования респираторной поддержки, ее продолжительность и тип, а также информация о применении различных групп лекарственных препаратов в МИГ. В исследование не включались пациенты, имеющие хронические заболевания в стадии обострения, инфекционные заболевания и онкологические заболевания в анамнезе. Пациенты, у которых отсутствовало документальное подтверждение ДЭП и лабораторное подтверждение COVID-19 также были исключены из исследования.

При первом визите, который проводился через 3 месяца $\pm$ 2 недели после выписки, собирались анамнестические данные, включая отношение пациента к курению и употреблению алкоголя, а также наличие сопутствующих соматических заболеваний в анамнезе. Всем участникам исследования проводилась комплексная оценка неврологического статуса по стандартизированной методике. Дополнительно осуществлялось анкетирование с использованием опросников и шкал для объективной оценки когнитивных нарушений (тест модальностей символов и цифр, тест Мюнстерберга, монреальская шкала оценки когнитивных функций), психомоциональных

нарушений (гериатрическая шкала депрессии, госпитальная шкала тревоги и депрессии, шкала тревоги Спилбергера), нарушений сна (индекс тяжести инсомнии, питтсбургский опросник качества сна, анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Левина), вегетативных нарушений (опросник для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна), выраженности астении (шкала оценки тяжести усталости, шкала апатии, субъективная шкала оценки астении), качества жизни (SF-36).

У всех участников исследования был выполнен забор крови с последующим проведением лабораторных анализов, включая общий анализ крови, и биохимическое исследование. В рамках дополнительных инструментальных методов обследования на базе ТКНЦ проводились электрокардиография (ЭКГ), эхокардиография (ЭХО КГ) (в том числе с определением нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка) и компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК).

Во время повторного визита пациентов (через 12 месяцев $\pm$ 3 недели после выписки из моноинфекционного госпиталя) неврологическое обследование и дополнительные диагностические процедуры выполнялись в полном объеме, аналогичном тому, что проводился при первом визите.

По результатам проведенного клинического обследования были определены демографические особенности исследуемой группы. Среди всех пациентов, включенных в исследование (197 человек), преобладали женщины (107 (54,3%) против 90 (45,7%)). Средний возраст в исследуемой группе составил $59,7 \pm 6$ лет, был примерно сопоставим в группах мужчин и женщин ($59,7 \pm 6$ лет и $59,8 \pm 6$ лет соответственно), при этом самой многочисленной была группа 50-60 лет (49,2%). У подавляющего большинства больных (165 человек – 83,8%) исследуемой группы была диагностирована ДЭП I стадии, у 32 пациентов (16,2%) – ДЭП II стадии. Самую многочисленную группу составили женщины с I стадией ДЭП (88 (82,2%)), самую малочисленную – мужчины со II стадией ДЭП (13 (14,4%)). У всех больных исследуемой группы имелась коморбидная патология, представленная сердечно-сосудистыми заболеваниями и метаболическими

нарушениями (сахарный диабет и ожирение). Большинство исследуемых пациентов имели сочетание 2-х или более сопутствующих заболеваний.

По результатам медицинской документации, полученной из МИГ, было установлено, что в остром периоде заболевания 42,1% пациентов исследуемой группы имели объем поражения легких менее 50% (43,3% мужчин и 41,1% женщин), тогда как у 57,9% пациентов объем поражения легких составил 50% и более (у 56,7% мужчин и 58,9% женщин). Показатель наименьшей зарегистрированной сатурации в остром периоде заболевания у 73,1% пациентов составил 93% и более (у 70,0% мужчин и 75,7% женщин), а у 26,9% – ниже 93% (у 30,0% мужчин и 24,3% женщин). Большинство пациентов (89,3%) в остром периоде заболевания не находились в отделении анестезиологии и реанимации (АРО) (90,0% мужчин и 88,8% женщин). Доля пациентов, получавших лечение в АРО (10,7%), также была сопоставимой среди мужчин (10,0%) и женщин (11,2%). Также установлено, что 45,2% пациентов (45,6% мужчин и 44,9% женщин) получали глюкокортикостероиды в остром периоде заболевания.

Анализ когнитивных нарушений по шкале МОСА и тесту модальностей символов и цифр не выявил достоверных различий между мужчинами и женщинами, однако по данным теста Мюнстерберга среди пациентов с нарушением внимания (75,6%, n=149) преобладали мужчины (90,0% vs 63,6%, p=0,015).

При оценке психоэмоциональной сферы у пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких нарушения по гериатрической шкале депрессии выявлены у 22,3%, преимущественно у женщин (36,4% против 5,6%, p<0,001). По данным госпитальной шкалы тревоги и депрессии тревога (19,3%) и депрессия (15,7%) также чаще встречались у женщин (26,2% vs 11,1% и 24,3% vs 5,6%, p=0,012 и p<0,001). По данным шкалы Спилбергера реактивная тревожность выявлена у 60,9% пациентов, чаще у женщин (71,7% vs 47,5%, p=0,015), как и выраженная личностная тревожность (46,1% vs 24,7%, p=0,046). Анкета оценки психического стресса различий не выявила. Таким образом, тревожные и депрессивные расстройства чаще и тяжелее проявлялись у женщин.

При оценке хронопатологических нарушений у пациентов исследуемой группы при помощи индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI), а также анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Левина (модификация анкеты Шпигеля), несмотря на высокую частоту выявления указанных нарушений, достоверных половых различий по большинству параметров не обнаружено. Преобладание женщин отмечено только в группе пациентов с клинически выраженной диссомнией по данным шкалы Левина (53,4% vs 25,9%, $p=0,02$), в то время как легкие нарушения сна чаще встречались у мужчин (74,1% vs 46,6%, $p=0,02$).

Анализ астенических расстройств (шкала оценки тяжести усталости (Fatigue Severity Scale, FSS)) выявил нарушения у 64,0% пациентов. У женщин повышенная усталость встречалась чаще (73,8%), чем у мужчин (52,2%), ($p=0,002$). По данным субъективной шкалы астении (Multidimensional Fatigue Inventory, MFI) различий между мужчинами и женщинами обнаружено не было. Аналогично, сравнительный анализ по шкале апатии не выявил достоверных различий между мужчинами и женщинами по средним значениям субшкал (когнитивная, поведенческая, эмоциональная и др.) и общему баллу.

При использовании опросника А. М. Вейна вегетативные нарушения выявлены у 69,6% пациентов, чаще у женщин (80,4% vs 56,7%, $p=0,013$). Различий по степени выраженности нарушений между мужчинами и женщинами не обнаружено.

Также не было выявлено отличий в показателях качества жизни (опросник SF-36) между пациентами мужского и женского пола исследуемой группы.

В связи с тем, что исследование включало пациентов с хронической цереброваскулярной патологией (ДЭП), данное обстоятельство могло оказать влияние на неврологическую симптоматику. Для объективизации результатов и выявления связи с перенесенным COVID-19 нами была сформирована контрольная группа из 34 человек (18 женщин, 16 мужчин, средний возраст $59,55 \pm 7,46$ лет), не болевших COVID-19, но имеющих диагноз ДЭП.

Сопутствующие заболевания в контрольной группе включали артериальную гипертонию (94,1%), ожирение (61,8%), ХИБС (26,4%), сахарный диабет и сердечную недостаточность (17,6%).

На первом этапе исследования были изучены показатели когнитивной функции у больных ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких, через 3 месяца после острого периода в сравнении с контрольной группой. Было установлено снижение общего балла по шкале МоСА у 45,7% пациентов основной группы против 5,9% в контрольной ($p < 0,001$). У перенесших COVID-19 чаще отмечались нарушения зрительно-конструктивных навыков (61,1% vs 5,9%, $p < 0,001$), беглости речи (42,6% vs 5,9%, $p < 0,001$) и абстракции (40,1% vs 0%, $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. По данным теста Мюнстерберга снижение избирательности и концентрации внимания через 3 месяца после COVID-19 выявлено у 75,6% пациентов основной группы против 35,3% в контрольной ($p < 0,001$). По тесту SDMT достоверных различий между группами не обнаружено. Таким образом, установлена выраженная неоднородность когнитивных нарушений у пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19, что, вероятно, связано с избирательным тропизмом SARS-CoV-2 к разным отделам мозга и вариабельностью повреждения. Установлено снижение исполнительных функций (зрительно-конструктивные навыки) и внимания (тест Мюнстерберга) при сохранной ориентации, что соответствует данным о влиянии COVID-19 на когнитивные функции независимо от фоновой патологии. Это позволяет предположить, что выявленные нарушения обусловлены преимущественно воздействием вируса, а не ДЭП. В отличие от типичной для ДЭП дисфункции лобно-подкорковых связей, результаты указывают на вовлечение различных отделов мозга, что подчеркивает специфику нейротропного влияния COVID-19.

Оценка психо-эмоциональных нарушений была проведена с использованием различных инструментов. Так, по данным гериатрической шкалы депрессии частота выявления депрессии через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких была достоверно выше в основной группе по сравнению с контрольной ($p = 0,003$). В то же время сравнение полученных результатов по

шкале HADS не выявило достоверных различий в тревожных и депрессивных нарушениях между основной и контрольной группами, что позволяет предположить отсутствие значимого влияния COVID-19 на эти расстройства через 3 месяца после инфекции. Аналогичное отсутствие статистически значимых различий между группами было получено при сравнительной оценке показателей психического стресса по данным анализа сновидений. По данным шкалы Спилбергера различий в реактивной тревожности между основной и контрольной группами не выявлено. Однако личностная тревожность в основной группе была достоверно выше как по общему баллу (92,9% vs 70,6%, $p < 0,001$), так и по степени выраженности (36,6% vs 8,3%, $p = 0,006$). Таким образом, гериатрическая шкала депрессии оказалась более чувствительной, чем HADS, вероятно, из-за адаптации к возрастным особенностям. Выявлено преобладание личностной тревожности (устойчивой) при нормальных показателях реактивной тревожности (фоновой). В целом, в основной группе частота психоэмоциональных расстройств была достоверно выше, чем в контрольной.

Поскольку фактором, сопутствующим расстройствам психоэмоционального спектра у больных ДЭП, перенесших COVID-19, могут быть нарушения сна, нами была проведена оценка тяжести инсомнии у больных исследуемой группы. По данным 3-х шкал (индекса тяжести инсомнии (Insomnia Severity Index, ISI), питтсбургского опросника качества сна (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) и анкеты балльной оценки субъективных характеристик сна Левина) не было выявлено статистически достоверных различий у болевших и не болевших COVID-19 пациентов с ДЭП ни по одному из параметров. Таким образом, нарушения сна у пациентов с ДЭП не показали зависимости от перенесенной COVID-19 с поражением легких. Высокая частота хронопатологических нарушений в исследуемых группах, вероятно, обусловлена множеством факторов, и перенесенная инфекция не играет значимой роли.

С целью выявления возможной связи перенесенной НКИ с развитием у больных ДЭП расстройств вегетативного и астенического спектра, нами была проведена их оценка в основной и контрольной группах. При анализе показателей

шкалы тяжести усталости было выявлено, что в группе пациентов с ДЭП, перенесших COVID-19, спустя 3 месяца чаще, чем в контрольной группе, выявлялся синдром хронической усталости (64,0% vs 35,3%, $p=0,002$). Статистически достоверных различий между группами по шкале апатии выявлено не было. По данным субъективной шкалы астении у пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких достоверно чаще выявлены общая астения (39,6% vs 0%, $p<0,001$) и физическая астения (23,9% vs 0%, $p=0,002$) по сравнению с контрольной группой. Анализ астенического спектра показал, что нарушения носят преимущественно физический характер, а не связаны с психоэмоциональным состоянием, что подтверждает физическую природу астении в постковидном периоде.

По данным опросника А. М. Вейна общие показатели вегетативной дисфункции у пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких не отличались от контрольной группы. Однако при анализе степени выраженности нарушений в основной группе выявлено достоверно больше пациентов с выраженными вегетативными расстройствами ($p<0,001$). Это подтверждает данные о поражении вегетативной нервной системы SARS-CoV-2 как в острый период, так и в рамках постковидного синдрома.

В заключение первого этапа исследования нами была проведена оценка качества жизни пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких в сравнении с контрольной группой. По данным опросника SF-36 у пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких отмечено снижение средних показателей качества жизни по всем компонентам по сравнению с контрольной группой, однако различия не были достоверными. Вероятно, это связано с наличием сопутствующих заболеваний у пациентов старшего возраста, которые сами по себе снижают качество жизни независимо от перенесенной инфекции.

На следующем этапе исследования мы поставили задачу установить факторы, оказывающие влияние на формирование неврологических проявлений ПКС у больных ДЭП. С этой целью была проанализирована взаимосвязь

выявленных особенностей постковидного периода у больных ДЭП с параметрами острого периода COVID-19-ассоциированной пневмонии.

Исследование половых различий в проявлениях постковидного синдрома у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) представляется важным, поскольку ранее проведенные исследования указывают на различное течение постковидного периода у мужчин и женщин, в том числе в отношении неврологических симптомов. В ходе нашего исследования были выявлены неврологические проявления ПКС у пациентов с ДЭП, которые демонстрируют статистически значимую связь с полом через 3 месяца после перенесенной COVID-19 с поражением легких. Выявлена достоверная связь снижения результатов теста Мюнстерберга с мужским полом (90,0% vs 63,6%, $p < 0,001$), что указывает на больший риск когнитивных нарушений (избирательность и концентрация внимания) у мужчин в раннем постковидном периоде. У женщин чаще отмечались усталость (73,8% vs 52,2%, $p = 0,002$), депрессия (36,4% vs 5,6%, $p < 0,001$) и выраженная личностная тревожность (48,6% vs 32,2%, $p = 0,003$). Таким образом, женский пол является фактором риска развития психоэмоциональных и астенических нарушений у пациентов с ДЭП после COVID-19, что согласуется с данными популяционных исследований.

Далее была проанализирована взаимосвязь неврологических проявлений ПКС у больных ДЭП с показателями острого периода заболевания. Было установлено отсутствие статистически достоверной зависимости неврологических проявлений от объема поражения легочной ткани в острую фазу по большинству параметров. Единственное исключение составила физическая астения, которая достоверно чаще выявлялась в группе больных с меньшим процентом поражения легких в остром периоде (33,3% против 18,8%, $p = 0,022$). Выявлена достоверная связь частоты усталости (по шкале оценки тяжести усталости) с минимальным уровнем сатурации O_2 в период госпитализации в МИГ. У пациентов с $SpO_2 \geq 93\%$ усталость встречалась чаще (71,1%), чем у пациентов с $SpO_2 < 93\%$ (48,4%), ($p = 0,003$). Таким образом, более высокий уровень сатурации ($SpO_2 \geq 93\%$) во время госпитализации ассоциирован с повышенной частотой усталости

в постковидном периоде (71,1% против 48,4%, $p=0,003$), что указывает на обратную зависимость между тяжестью COVID-19 и усталостью. В то же время, у пациентов с $SpO_2 < 93\%$ чаще встречалась личностная тревожность (100,0% против 89,6%, $p=0,009$) и выраженные вегетативные нарушения (54,1% против 32,0%, $p=0,019$), что свидетельствует о прямой связи тяжести инфекции с тревожностью и вегетативной дисфункцией в постковидном периоде.

При анализе неврологических проявлений ПКС в зависимости от факта лечения в АРО была выявлена достоверная связь между выраженностью вегетативных нарушений в постковидном периоде и лечением в отделении анестезиологии и реанимации в острый период COVID-19. Среди пациентов с выраженными вегетативными проявлениями 80,0% находились в АРО, против 25,9% в группе без таких нарушений ($p=0,002$). Это указывает на прямую зависимость тяжести COVID-19 и вегетативных нарушений. Однако большинство неврологических проявлений ПКС у пациентов с ДЭП не зависели от тяжести острого периода. Физическая астения и усталость чаще встречались у пациентов с менее тяжелым течением COVID-19, тогда как вегетативные нарушения и личностная тревожность демонстрировали прямую связь с тяжестью инфекции. Эти данные согласуются с исследованиями, подтверждающими отсутствие прямой зависимости между тяжестью COVID-19 и ПКС, и подчеркивают необходимость дальнейшего изучения влияния SARS-CoV-2 на вегетативную нервную систему.

Глюкокортикостероиды (ГКС) – препараты первого выбора для лечения среднетяжелых и тяжелых форм COVID-19, особенно при цитокиновом шторме. В связи с этим важно оценить связь применения ГКС во время госпитализации с выраженностью неврологических нарушений в постковидном периоде. При проведении подобной оценки была установлена достоверная связь между применением ГКС на госпитальном этапе и снижением частоты физической астении (18,5% vs 35,5%, $p=0,01$) и тяжелой личностной тревожности (25,0% vs 42,9%, $p=0,039$) в постковидном периоде. Это указывает на обратную зависимость между применением ГКС и выраженностью указанных нарушений. Таким

образом, ГКС, подавляя «цитокиновый шторм», не только предотвращают осложнения в остром периоде COVID-19, но и снижают риск астенических и тревожных расстройств в постковидном периоде у пациентов с ДЭП.

Учитывая, что у всех пациентов исследуемой группы, наряду с оценкой нервной системы, было проведено тщательное кардиологическое обследование, в том числе с использованием современных инструментальных методов, представляется целесообразным изучить возможное влияние наиболее значимых кардиологических показателей на выраженность неврологических нарушений в постковидном периоде у пациентов с ДЭП, перенесших новую коронавирусную инфекцию с поражением легких. В частности, нами была проанализирована взаимосвязь нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка с неврологическими параметрами ПКС. Глобальная продольная систолическая деформация левого желудочка (ГПД ЛЖ) – высокочувствительный показатель ранних нарушений функции сердца, предшествующий снижению фракции выброса и другим изменениям. Она позволяет выявить риск сердечно-сосудистой дисфункции даже при нормальных традиционных эхокардиографических параметрах. Учитывая её диагностическую ценность, важно оценить влияние нарушений ГПД ЛЖ на выраженность неврологических нарушений в постковидном периоде у пациентов с ДЭП, перенесших COVID-19 с поражением легких.

Анализ не выявил достоверной связи между нарушением глобальной продольной деформации левого желудочка (ГПД ЛЖ) и выраженностью неврологических нарушений у пациентов с ДЭП через 3 месяца после COVID-19 с поражением легких. Вероятно, это связано с тем, что ГПД ЛЖ – ранний маркер сердечно-сосудистой дисфункции, выявляемый при сохраненных параметрах сердечной деятельности (фракция выброса, сократимость и др.), что исключает значимые нарушения перфузии, влияющие на состояние ЦНС.

Учитывая проспективный характер исследования, включавшего наблюдение за пациентами в течение 12 месяцев после перенесенной COVID-19 с поражением легких, следующим этапом стала оценка динамики неврологической

симптоматики у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией (ДЭП) через 3 и 12 месяцев после инфекции. Для анализа были отобраны исключительно показатели, демонстрировавшие статистически значимые различия с контрольной группой.

Результаты оценки по шкале МоСА показали достоверное уменьшение частоты когнитивных нарушений у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после COVID-19 с поражением легких по сравнению с первоначальным обследованием (с 45,7% до 25,9%, $p < 0,001$). Аналогичная тенденция наблюдалась в отношении нарушений беглости речи (снижение с 42,6% до 30,5%, $p = 0,045$). Однако нарушения зрительно-конструктивных навыков и абстракции оставались на высоком уровне, что указывает на их устойчивость даже через 12 месяцев после перенесенной инфекции. Анализ результатов теста Мюнстерберга не выявил достоверных изменений через 12 месяцев, что указывает на сохранение высокого уровня нарушений избирательности и концентрации внимания (77,7% против 75,6% при первом визите). Таким образом, у пациентов с ДЭП после COVID-19 с поражением легких наблюдается выборочное восстановление когнитивных функций. Неоднородность нарушений и их восстановления подтверждает предположение о специфическом тропизме SARS-CoV-2 к различным отделам мозга и разной скорости элиминации вируса. Полученные данные согласуются с исследованиями, указывающими на частичную обратимость когнитивных нарушений после COVID-19.

Сравнение данных гериатрической шкалы депрессии у пациентов с ДЭП после COVID-19 с поражением легких при первом визите и через 12 месяцев не выявило достоверных изменений, т. е. частота депрессивных нарушений осталась практически неизменной (21,3% и 22,3% соответственно).

По данным шкалы тревоги Спилбергера выявлено достоверное снижение личностной тревожности через 12 месяцев (с 92,9% до 83,7%, $p = 0,028$), однако степень выраженности тревожных расстройств осталась без значимых изменений. Это указывает на незначительную положительную динамику при сохранении высокого уровня тревожных нарушений в отдаленном периоде после COVID-19.

с поражением легких, что подчеркивает необходимость дальнейшего изучения долгосрочных психологических последствий и разработки программ реабилитации для таких пациентов.

Сравнение показателей шкалы тяжести усталости у пациентов с ДЭП через 3 и 12 месяцев после COVID-19 не выявило достоверных изменений, что указывает на сохранение высокого уровня усталости (64,0% и 64,5% соответственно). Сравнение показателей субъективной шкалы астении на первом и втором визите не выявило достоверных изменений, что указывает на сохранение высокого уровня астенических проявлений (общая и физическая астения) у пациентов с ДЭП через 12 месяцев после COVID-19 с поражением легких.

Учитывая значимость вегетативных нарушений в структуре ПКС, важно оценить их динамику в отдаленном периоде. Сравнение выраженности вегетативных нарушений у пациентов с ДЭП через 3 и 12 месяцев после COVID-19 с поражением легких не выявило достоверных изменений (38,0% и 45,6%), что указывает на сохранение высокой частоты тяжелых вегетативных нарушений в отдаленном периоде.

Таким образом, проспективное наблюдение показало улучшение лишь по отдельным параметрам: снижение речевых нарушений (беглость речи), улучшение общего балла по шкале MoCA и незначительное уменьшение тревожных расстройств. В то же время большинство показателей (астения, вегетативные, когнитивные и эмоциональные нарушения) остаются стабильно высокими, что подчеркивает устойчивость нарушений и необходимость разработки более эффективных методов реабилитации и лечения.

Для выявления прогностических факторов неврологического восстановления у пациентов с ДЭП после COVID-19 нами была изучена взаимосвязь динамики нарушений с клинико-демографическими и инструментальными показателями острого периода и отдаленного наблюдения.

Анализ по полу выявил значимое улучшение беглости речи (42,2%→24,4%, $p=0,012$) и снижение тревожности (90%→73,8%, $p=0,004$) у мужчин, в то время как у женщин отмечалось более выраженное восстановление когнитивных

функций по общему баллу шкалы MoCA (44,9%→17,8%, $p<0,001$), наряду с сохранением высокого уровня личностной тревожности ($p=0,269$), что согласуется с литературными данными о риске персистирующих тревожных расстройств у женщин [41, 62]. Следует отметить, что половые различия в динамике когнитивных нарушений при ДЭП после COVID-19 были установлены впервые.

Изучено влияние тяжести COVID-19 (объем поражения легких и уровень минимальной зарегистрированной сатурации в остром периоде, факт лечения в отделении реанимации и интенсивной терапии) на 12-месячную неврологическую динамику у больных ДЭП.

У пациентов с поражением лёгких в остром периоде $\geq 50\%$ отмечено в динамике улучшение речи (45,3%→27,3%, $p=0,003$) и снижение тревожности (94,5%→81,3%, $p=0,002$). В группе пациентов с поражением легких $<50\%$ отмечалась отрицательная динамика речевых нарушений (37,7%→45,3%, $p=0,724$), а также отсутствие изменений тревожности. Динамика общего балла по шкале MoCA не зависела от объёма поражения. Парадоксально лучшие показатели динамики при тяжёлом поражении легких в остром периоде заболевания могут быть связаны с интенсивной реабилитацией и адаптационными механизмами. Для уточнения полученных результатов требуется исключение confounding-факторов и многофакторный анализ.

При оценке влияния минимальной зарегистрированной сатурации O₂ на динамику неврологических нарушений у больных ДЭП в постковидном периоде установлено, что при исходно сохранной сатурации ($SpO_2 \geq 93\%$) в динамике отмечается значимое улучшение речи (62,2%→28,1%, $p<0,001$) и снижение тревожности (89,6%→80,7%, $p=0,04$). В то же время при $SpO_2 < 93\%$ в остром периоде COVID-19 у больных ДЭП в дальнейшем отмечается сохранение высокого уровня личностной тревожности и длительное персистирование речевых нарушений. Динамика общего балла по шкале MoCa не продемонстрировала зависимости от уровня сатурации крови в остром периоде заболевания. Полученные различия могут быть связаны с обратимостью

гипоксического повреждения при $SpO_2 \geq 93\%$, а также разным объемом реабилитации в сравниваемых группах. Полученные данные свидетельствуют о том, что SpO_2 – важный, но не единственный предиктор восстановления, требующий комплексного подхода.

Также была проведена оценка зависимости динамики неврологических нарушений постковидного периода от факта лечения пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Пациенты, не получавшие лечение в ОРИТ, продемонстрировали улучшение речи ($41,7\% \rightarrow 28,3\%$, $p=0,007$) и снижение тревожности ($93,6\% \rightarrow 84,0\%$, $p=0,004$). В группе, получавшей лечение в ОРИТ, отмечалась стагнация всех показателей.

Хотя маркеры тяжести COVID-19 (КТ-объем, SpO_2 , ОРИТ) ассоциированы с острыми неврологическими нарушениями, их влияние на 12-месячные исходы незначимо ($p>0,05$). В целом полученные данные согласуются с данными литературы [2,33,65,144], однако чувствительность речевых и тревожных расстройств к факторам тяжести острого периода у пациентов с ДЭП в данном исследовании выявлена впервые.

Оценка зависимости динамики отдельных неврологических проявлений постковидного периода у больных ДЭП показала, что ГКС-терапия в остром периоде COVID-19 ассоциирована с улучшением речевых нарушений ($45,9\% \rightarrow 11,9\%$, $p<0,001$), восстановлением когнитивных функций по результатам общего балла шкалы MoCa ($41,5\% \rightarrow 13,4\%$, $p<0,001$), а также снижением тревожности ($94,8\% \rightarrow 83,7\%$, $p=0,004$). В группе пациентов, не получавших ГКС в остром периоде, динамика отсутствовала. Благоприятный эффект ГКС может быть связан с подавлением нейровоспаления и ограничением цитокинового шторма. В целом, ГКС демонстрируют нейропротективный потенциал при COVID-19 у пациентов с ДЭП, что требует дальнейшего изучения.

Нарушение глобальной продольной деформации (ГПД) ЛЖ – значимый предиктор неврологического восстановления у пациентов с ДЭП после COVID-19. Это может быть связано с хронической церебральной гипоперфузией (снижение сократительной способности ЛЖ ухудшает мозговой кровоток,

особенно в уязвимых зонах (лобные доли, гиппокамп)), эндотелиальной дисфункцией (кардиальная недостаточность усугубляет микроциркуляторные нарушения в сосудах мозга) и нейрогуморальной активацией (перегрузка объемом стимулирует симпатическую систему, усиливая нейровоспаление). Полученные нами данные позволили установить, что у пациентов с нарушенной ГПД ЛЖ отсутствует улучшение когнитивных функций ($p=0.435$) и отмечается персистенция тревожных нарушений ($p=0.077$). В то же время нормальная ГПД ассоциирована с восстановлением MoCA ($p<0.001$). ГПД является чувствительным маркером субклинической дисфункции ЛЖ, которая при ДЭП усугубляет ишемию мозга на фоне уже имеющегося сосудистого поражения, снижает компенсаторные возможности церебрального кровотока и отражает системное воспаление, повреждающее и сердце, и мозг.

Оценка ГПД ЛЖ может помочь выделить группу риска стойких неврологических дефицитов для персонализированной реабилитации. Включение кардиальных параметров (особенно ГПД ЛЖ) в прогностические модели постковидных осложнений у пациентов с ДЭП обосновано патофизиологически и подтверждено клинически.

На основании выявленных предикторов динамики неврологического дефицита разработана прогностическая модель восстановления неврологических функций (когнитивной функции) у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией в постковидном периоде. Для количественной оценки влияния ключевых факторов на неврологическое восстановление использовалась многофакторная логистическая регрессия с пошаговым включением предикторов. Критерием отбора переменных служила статистическая значимость ($p < 0,15$ в univariate-анализе). Логарифм шансов (logit) улучшения неврологического статуса описывается уравнением: $\text{logit}(P) = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \dots + \beta_n X_n + \varepsilon$, где:

P – вероятность улучшения по конкретному неврологическому показателю

β_0 – константа (-2.31 в финальной модели)

$X_1..X_n$ – независимые предикторы

ε – ошибка модели

В качестве предикторов были включены следующие показатели: ГПД ЛЖ $\geq 16\%$, применение ГКС, $SpO_2 \geq 93\%$, лечение в ОРИТ, женский пол.

Клиническое применение модели:

Вероятность когнитивного улучшения рассчитывается как:

$$P = 1 / (1 + e^{-(\beta_0 + \sum \beta_i X_i)})$$

Интерпретация результатов:

$>70\%$ – высокая вероятность улучшения (благоприятный прогноз);

$30-70\%$ – неопределенный прогноз (требует усиленной реабилитации);

$<30\%$ – низкая вероятность восстановления (группа риска стойкого дефицита).

Предложенная модель с 4 ключевыми предикторами (ГПД ЛЖ, ГКС, SpO_2 , ОРИТ) демонстрирует хорошую прогностическую способность и может использоваться для: стратификации риска при выписке, индивидуализации программ реабилитации и планирования динамического наблюдения

Полученная модель продемонстрировала:

– Чувствительность: 80% (95% ДИ: $73-86\%$)

– Специфичность: 87% (95% ДИ: $81-92\%$)

– Диагностическая точность: 83% (95% ДИ: $78-88\%$)

– AUC-ROC: 0.81 ($0.76-0.87$),

что указывает на хорошую прогностическую способность для клинического применения.

В целом, полученные в настоящей работе результаты вносят вклад в развитие персонализированной неврологии постковидных осложнений у пациентов с цереброваскулярной патологией.

ВЫВОДЫ

1. Результаты комплексного обследования пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией свидетельствуют, что перенесенная COVID-ассоциированная пневмония обуславливает прогрессирующее когнитивное снижение с нарушением зрительно-пространственных функций, речевой деятельности, абстрактного мышления и параметров внимания. Параллельно отмечается развитие вегетативных расстройств, астенической симптоматики (с преобладанием физического компонента) и тревожно-депрессивной симптоматики в структуре постковидного синдрома. У мужчин чаще наблюдаются когнитивные расстройства, тогда как у женщин доминируют тревожно-депрессивные и астенические нарушения.
2. По результатам 12-месячного проспективного наблюдения за пациентами с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесшими COVID-19 с пневмонией, были идентифицированы ключевые предикторы неврологических осложнений в ближайшем и отдаленном постковидном периоде. К значимым прогностическим факторам отнесены: половая принадлежность, объем поражения легочной ткани, показатели сатурации крови, наличие показаний к лечению в отделении реанимации и интенсивной терапии, а также применение глюкокортикостероидной терапии в острой фазе заболевания.
3. Меньший объем поражения легких и лучшие показатели сатурации крови в острой стадии COVID-19 ассоциированы с большей выраженностью физической астении и усталости в постковидном периоде. В то же время низкий уровень сатурации и лечение в отделении анестезиологии и реанимации связаны с более выраженными вегетативными и тревожными нарушениями. Применение глюкокортикостероидов в остром периоде COVID-19 у больных дисциркуляторной энцефалопатией ассоциировано

с меньшей выраженностью физической астении и личностной тревожности в раннем постковидном периоде.

4. У больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких, в отдаленном постковидном периоде (через 12 месяцев) в наибольшей степени восстанавливаются отдельные когнитивные функции (речь) и снижается уровень тревоги. Однако астенические, вегетативные и депрессивные нарушения имеют устойчивый характер.
5. Прогностические факторы благоприятного исхода у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после COVID-ассоциированной пневмонии представлены: женским полом, уровнем $SpO_2 \geq 93\%$ проведением глюкокортикостероидной терапии в острой фазе заболевания и отсутствием нарушения глобальной продольной деформации левого желудочка.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется включить в клинические рекомендации по ведению пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19, обязательный мониторинг когнитивной сферы, а также оценку выраженности астенических, вегетативных и тревожно-депрессивных расстройств. Данное обследование должно проводиться как в ранние, так и в отдаленные сроки после перенесенной инфекции.
2. Формирование реабилитационных программ для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после COVID-19 требует учета половых различий в структуре неврологического дефицита. Для мужчин целесообразно сделать акцент на углубленной диагностике когнитивной сферы с применением шкалы МоСА с последующим назначением персонализированных когнитивных тренировок и нейропротекторной терапии. Для женщин приоритетными направлениями являются своевременное выявление тревожно-депрессивной симптоматики с использованием шкал HADS и Спилбергера-Ханина, а также проведение психокоррекционных мероприятий и терапии астенических состояний.
3. Индивидуальные программы реабилитации для пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией после COVID-19 следует разрабатывать с учетом тяжести перенесенной инфекции (объем поражения легких, уровень сатурации O_2 , лечение в отделении анестезиологии и реанимации), уделяя приоритетное внимание коррекции стойких астенических, вегетативных и депрессивных расстройств.
4. Результаты исследования демонстрируют, что назначение глюкокортикостероидов пациентам с дисциркуляторной энцефалопатией в острой фазе COVID-19 при наличии соответствующих показаний ассоциировано с положительной неврологической динамикой. У данной категории больных в постковидном периоде регистрируется менее

выраженная астения и тревожность, а также более значительное улучшение когнитивных функций по сравнению с пациентами, не получавшими терапию глюкокортикостероидами.

5. Пациенты с дисциркуляторной энцефалопатией после перенесенной COVID-ассоциированной пневмонии относятся к категории высокого риска формирования стойких и клинически значимых неврологических осложнений в структуре постковидного синдрома. В связи с этим указанная категория пациентов нуждается в организации системного длительного диспансерного наблюдения.
6. Для больных дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19 с поражением легких, получавших в остром периоде лечение в отделении анестезиологии и реанимации и имеющих нарушенную глобальную продольную деформацию левого желудочка, показана интенсивная мультидисциплинарная реабилитация с акцентом на когнитивный тренинг.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АГ	– артериальная гипертензия
АКШ	– аорто-коронарное шунтирование
АЛТ	– аланинаминотрансфераза
АПФ	– ангиотензинпревращающий фермент
АСТ	– аспартатаминотрансфераза
АЧТВ	– активированное частичное тромбопластиновое время
БАК	– биохимический анализ крови
БЦС	– брахиоцефальные сосуды
ВИЧ	– вирус иммунодефицита человека
ВОЗ	– Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	– гамма – аминомасляная кислота
ГКС	– глюкокортикостероиды
ГМУ	– государственный медицинский университет
ГПД ЛЖ	– глобальная продольная деформация левого желудочка
ГЭБ	– гематоэнцефалический барьер
ДЭП	– дисциркуляторная энцефалопатия
ИБС	– ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИКМ	– институт клинической медицины
ИЛ	– интерлейкин
ИФН	– интерферон
КАГ	– коронароангиография
КН	– когнитивные нарушения
КТ	– компьютерная томография
КФК	– креатинфосфокиназа
КФК-МВ	– креатинфосфокиназа миокардиальная фракция
КЭАЭ	– каротидная эндартерэктомия

ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
МЗ РФ	– Министерство Здравоохранения Российской Федерации
МИГ	– моноинфекционный госпиталь
МКБ	– международная классификация болезней
МНО	– международное нормализованное отношение
НКИ	– новая коронавирусная инфекция
ОНМК	– острое нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ	– острая респираторная вирусная инфекция
ОРИТ	– отделение реанимации и интенсивной терапии
ПКС	– постковидный синдром
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПТСР	– посттравматическое стрессовое расстройство
РААС	– ренин-ангиотензин-альдостероновая система
СД	– сахарный диабет
СРБ	– С-реактивный белок
СОЭ	– скорость оседания эритроцитов
ТГ	– триглицериды
ТЛТ	– тромболитическая терапия
ТОКБ	– Тюменская областная клиническая больница
ТСП	– трансмембранная сериновая протеаза
ТЭ	– тромбоэкстракция
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ФГБОУ	– Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
ФНО	– фактор некроза опухоли
ХБП	– хроническая болезнь почек
ХИБС	– хроническая ишемическая болезнь сердца
ХПН	– хроническая почечная недостаточность
ХСЛПВП	– холестерин липопротеидов высокой плотности

ХСЛПНП	– холестерин липопротеидов низкой плотности
ХСЛПОНП	– холестерин липопротеидов очень низкой плотности
ХСН	– хроническая сердечная недостаточность
ЦВЗ	– цереброваскулярные заболевания
ЦНС	– центральная нервная система
ЧДД	– частота дыхательных движений
ЧСС	– частота сердечных сокращений
ЧКВ	– чрескожные коронарные вмешательства
ЭКГ	– электрокардиография
ЭХОКГ	– эхокардиография
AES	– Apathy Evaluated Scale
BAME	– Black, Asian and minority ethnic
FSS	– Fatigue Severity Scale
GDS	– Geriatric Depression Scale
HADS	– Hospital Anxiety and Depression Sale
ISI	– Insomnia Severity Index
MFI	– Multidimensional Fatigue Inventory
NICE	– National Institute for Health and Care Excellence
PSQI	– Pittsburgh Sleep Quality Index,
SF-36	– Short Form-36
STAI	– State-Trait Anxiety Inventory
NYHA	– New York heart association

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Амелина, И. П. Терапия сосудистых коморбидных пациентов с хронической ишемией мозга в эпоху коронавирусной пандемии / И. П. Амелина, Э. Ю. Соловьева // Нервные болезни. - 2022. - № 1. - С. 62-70. - Текст : непосредственный.
2. Анализ программ постковидной реабилитации за 2021 год в отделении психотерапии и неврозов БУ «Нижевартовская психоневрологическая больница» / О. Д. Жевелик, Г. Ф. Михеева, Е. О. Кулешова и [др.] // Здравоохранение Югры: опыт и инновации. - 2022. - № 2. - С. 20-24. - Текст : непосредственный.
3. Андрющенко, А. В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / А. В. Андрющенко, М. Ю. Дробижев // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2003. – Т.5. - № 103. - С. 11-18. - Текст : непосредственный.
4. Аринчина, Н. Г. Расстройства сна и субдепрессия у студентов / Н. Г. Аринчина, Г. И. Сидоренко, В. И. Дунай // Найновите постижения на европейската наука: материали за IX международна научна практична конференция, София, 17-25 юни 2013 / редактор: М. Т. Петков. - София: «Бял ГРАД-БГ» ООД, 2013. - Т. 13: Психология и социология. Философия. - С. 194-201. - Текст : непосредственный.
5. Ахророва, Ш. Б. Специфические изменения нервной системы у пациентов с постковидным синдромом / Ш. Б. Ахророва, Н. Н. Нуруллаев // Вестник КАЗНМУ. - 2021. - № 4. - С. 354-357. - Текст : непосредственный.
6. Бадалян, К.Р. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья / К.Р. Бадалян, Э. Ю. Соловьева // Consilium Medicum. - 2021. - № 12. - С.993-999. - Текст : непосредственный.
7. Белобородов, В. А. Клинико-неврологические проявления COVID-19 и других коронавирусных инфекций: обзор литературы / В. А. Белобородов,

- И. А. Степанов, Е. А. Кельчевская // *Acta Biomedica Scientifica*. - 2024. – Т. 5. - № 9. - С. 168-177. - Текст : непосредственный.
8. Бубнова, М.Г. COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания: от эпидемиологии до реабилитации / М. Г. Бубнова, Д. М. Аронов // *Пульмонология*. - 2020. – Т. 5. - № 30. - С. 688-699. - Текст : непосредственный.
 9. Бузунов, Р. В. Диагностика и лечение нарушений сна в практике терапевта / Р. В. Бузунов, И. В. Назаренко. - М., 2009. – 13 с. - Текст : непосредственный.
 10. Вейн, А. М. Вегетативные расстройства. Клиника. Диагностика. Лечение/А. М. Вейн. - М.: МИА, 2003. - 749 с. - Текст : непосредственный.
 11. Вербовой, А. Ф. Медицина XXI века: в фокусе коморбидности/ А.Ф Вербовой, И. А. Цанава, Н. И. Вербовая // *Университетская медицина Урала*. - 2017. - Т. 2. - № 3. - С. 27–31. - Текст : непосредственный.
 12. Верещагин, Н. В. Патология головного мозга при атеросклерозе и артериальной гипертонии / Н. В. Верещагин, В. А. Моргунов, Т. С. Гулевская // *Журнал неврологии и психиатрии*. - 2018. - № 6 - 2. - С. 25-29. - Текст : непосредственный.
 13. Воробьева, О. В. Патоморфологические изменения в органах при COVID-19 / О. В. Воробьева, А. В. Ласточкин // *Инфекция и иммунитет*. - 2020. - № 3. - С. 587-590. - Текст : непосредственный.
 14. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (Covid-19) / Версия 18. - Текст : электронный. - 2023. – 249 с. - URL: https://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://static-0.minzdrav.gov.ru/system/attachments/attaches/000/064/610/original/%D0%92%D0%9C%D0%A0_COVID-19_V18.pdf (Дата обращения: 26.10.2023).
 15. Глущенко, В. В. Некоторые аспекты постковидного синдрома у пациентов неврологического отделения / В. В. Глущенко, П. В. Стариков, Е. К. Леушин. - Текст : электронный // *Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки*. - 2022. – Т. 127. - № 2. - С. 89-93. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/nekotorye>

- aspekty-postkovidnogo-sindroma-u-patsientov-nevrologicheskogo-otdeleniya (дата обращения: 31.11.2025). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
16. Головачева, В. А. Когнитивные нарушения при COVID-19: взаимосвязь, патогенез и вопросы терапии / В. А. Головачева, Г. Р. Табеева, И. В. Кузнецов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - № 2. - С. 123-129. - Текст : непосредственный.
 17. Гусев, Е. И. Хроническая цереброваскулярная недостаточность (факторы риска, патогенез, клиника, лечение) / Е. И. Гусев, Е. И. Чуканова, А. С. Чуканова. - М.: АСТ, 2018. - 345 с. – ISBN 978-5-6041430-3-2. - Текст : непосредственный.
 18. Гусев, Е. И. Современные патогенетические аспекты формирования хронической ишемии мозга / Е. И. Гусев, А. С. Чуканова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. - 2015. – Т. 3. - № 115. - С. 4-8. - Текст : непосредственный.
 19. Жабура, М. О. Клинические проявления постковидного синдрома/М. О. Жабура, А. С. Шостаковская, И. А. Яцков. - Текст : электронный // Научно-образовательный журнал для студентов и преподавателей «StudNet». - 2022. - № 7. - С. 7428-7451. - URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://stud.net.ru/wp-content/uploads/2022/08/%D0%92%D1%8B%D0%BF%D1%83%D1%81%D0%BA-7_2022.pdf (дата обращения: 22.03.2025).
 20. Жоголь, П. Л. Синдром поствирусной астении как одно из ранних проявлений постковидного состояния / П. Л. Жоголь, М. В. Шеремето, П. Е. Карбовский // Современные достижения молодых ученых в медицине - 2021: сборник материалов VIII Республиканской научно-практической конференции с международным участием, 26 ноября 2021-2021. - С. 80. – ISBN: 978-985-595-670-0. - Текст : непосредственный.
 21. Жданов, Г.Н. О роли иммунологических механизмов в патогенезе дисциркуляторной энцефалопатии у пациентов с хронической сердечной

- недостаточностью / Г. Н. Жданов, Е. Б. Александрова // Кремлевская медицина. Клинический вестник. - 2013. - № 3. - С. 12-15. - Текст : непосредственный.
22. Захаров, В. В. Постковидный синдром глазами невролога / В. В. Захаров. - Текст : электронный // Поведенческая неврология. - 2021. - № 2. - С. 14–22. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/postkovidnyy-sindrom-glazami-nevrologa> (дата обращения: 09.11.2025).
23. Зординова, К. А. Особенности течения COVID-19 у полиморбидного пожилого пациента / К. А. Зординова, А. К. Жангабылов, Г. М. Гуламова // Актуальные проблемы теоретической и клинической медицины. - 2021. - № 1. - С. 137-140. - Текст : непосредственный.
24. Иванова, М. И. Медицинская реабилитация больных пожилого и старческого возраста с пневмонией, ассоциированной с коронавирусной инфекцией covid-19 / М. И. Иванова, В. М. Иванов, Ю. М. Щеглова [и др.]. // Антибиотики и химиотерапия. - 2022. - Т. 67. - №. 3-4. - С. 36-41. - Текст : непосредственный.
25. Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога / А. Н. Евдокименко, П. Л. Ануфриев, А. А. Каниболоцкий, Е. И. Келли [и др.]. // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. - 2022. - № 2. – С. 49-55. - Текст : непосредственный.
26. Камчатнов, П. Р. Дисциркуляторная энцефалопатия / П. Р. Камчатнов // Consilium Medicum. - 2004. - Т. 6. - № 12. - С. 947-951. - Текст : непосредственный.
27. Камчатнов, П. Р. Хронические цереброваскулярные заболевания / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов. - Текст : электронный // Доктор.Ру. - 2017. – Т. 130. - № 1. - С. 11-15. - URL: <https://journaldoctor.ru/archive/psikhiatriya/2017-nevrologiya-psikhiatriya> (дата обращения: 24.02.2025).

28. Камчатнов, П. Р. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / Э. Ю. Соловьева, Д. Р. Хасанова, В. В. Фатеева // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2021. – Т. 10. - № 5. - С. 636-641. - Текст : непосредственный.
29. Камчатнов, П. Р. Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции COVID-19 / П. Р. Камчатнов, М. А. Евзельман, А. В. Чугунов // РМЖ. Медицинское обозрение. - 2021. - № 5. - С. 30-34. - Текст : непосредственный.
30. Камчатнов, П. Р. Лечение пациентов со скелетно-мышечным болевым синдромом в период пандемии COVID-19 / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов. - Текст : электронный // Доктор.Ру. - 2022. - № 4. - С. 36-42. - URL: <https://journaldoctor.ru/archive/psikhiatriya/doktor-ru-nevrologiya-psikhiatriya-tom-21-4-2022> (дата обращения 30.04.2025).
31. Камчатнов, П. Р. Хронические цереброваскулярные заболевания: возможности терапии / П. Р. Камчатнов, А. В. Чугунов, З. Х. Осмаева, Д. П. Минаев // Consilium Medicum. - 2019. – Т. 2. - № 21. - С. 102–107. - Текст : непосредственный.
32. Каниболоцкий, А. А. Морфологические особенности поражения головного мозга при тяжелом течении COVID-19 / А. А. Каниболоцкий, О. В. Зайратьянц. - Текст : электронный // Клиническая практика. - 2023. - № 1. - С. 23-32. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/morfologicheskie-osobennosti-porazheniya-golovnogo-mozga-pri-tyazhelom-techenii-covid-19> (дата обращения: 19.01.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
33. Качковский, М. А. Реабилитация при тяжелом течении COVID-19 и профилактика развития постковидного синдрома / М. А. Качковский // Вестник медицинского института «РЕАВИЗ». Реабилитация, Врачи и Здоровье. - 2021. – Т. 6. - № 11. - С. 5-12. - Текст : непосредственный.
34. Ковальчук, В. В. Роль новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в прогрессировании и развитии сосудистых заболеваний головного мозга.

- Грамотный выбор средств патогенетической терапии - залог успеха лечения и профилактики. Взгляд специалиста из «красной зоны» / В. В. Ковальчук // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. – Т. 1. - № 13. - С. 57–66. - Текст : непосредственный.
35. Ковальчук, В. В. Основные теоретические и практические аспекты нейрореабилитации. В. В. Ковальчук, М. В. Д // Эффективная фармакотерапия. - 2018. - № 24. - С. 10-23. - Текст : непосредственный.
36. Ковальчук, В. В. Когнитивная дисфункция. Современный взгляд на этиопатогенез, диагностику и терапию / В. В. Ковальчук // Эффективная фармакотерапия. - 2020. - № 31. - С. 40-52. - Текст : непосредственный.
37. Ковальчук, В. В. Особенности нарушения функционирования различных неврологических систем при сосудистых заболеваниях головного мозга / В. В. Ковальчук, Т. Н. Хайбуллин, Т. И. Миннуллин, Э. О. Аманова // Наука и здравоохранение. - 2016. - № 6. - С. 98-111. - Текст : непосредственный.
38. Комплексная реабилитация пациентов, перенесших коронавирусную пневмонию, на амбулаторном этапе / Т. А. Новикова, Е. А. Попов, Т. В. Рубаник [и др.]. - Текст : электронный // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. - 2022. – Т. 1. - № 4. - С. 55–62. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/kompleksnaya-reabilitatsiya-patsientov-perenesshih-koronavirusnuyu-pnevmoniyu-na-ambulatornom-etape> (дата обращения: 20.01.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
39. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета / Е. Л. Насонов, Т. В. Бекетова, Т. М. Решетняк [и др.]. - Текст : электронный // Научно-практическая ревматология. - 2020. – Т. 4. - № 58. - С. 353–367. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/koronavirusnaya-bolezn-2019-covid-19-i-immunovospalitelnye-revmaticheskie-zabolevaniya-na-perekrestke-problem-trombovospaleniya-i> (дата обращения: 05.02.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.

40. Крыжановский, Г.Н. Нейроиммунопатология: руководство / Крыжановский Г. Н., С. В. Магаева, С. В. Макаров. - М.: Издательство НИИ общей патологии и патофизиологии, 2003. - 438 с. - Текст : непосредственный.
41. Крючкова, О. Н. Оценка вероятности депрессии у пациентов с неконтролируемой артериальной гипертензией и постковидным синдромом / О. Н. Крючкова, Е. А. Ицкова, Ю. А. Лутай // Крымский терапевтический журнал. - 2022. - № 2. - С. 47-52. - Текст : непосредственный.
42. Кулеш, А. А. Особенности ведения пациентов с хронической ишемией головного мозга в период пандемии COVID-19 / А. А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - № 3. – С. 4-11. - Текст : непосредственный.
43. Левин, О. С. Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность? / О. С. Левин // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. - № 3. - С. 40-46. - Текст : непосредственный.
44. Левин, О. С. Когнитивные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии / О. С. Левин, А. Ш. Чимагомедова // Психиатрия. - 2018. - № 78. - С. 158-166. - Текст : непосредственный.
45. Машин, В. В. Кардиогенная энцефалопатия: клиника поражения головного мозга и церебральная гемодинамика у больных с различной патологией сердца / В. В. Машин, В.В. Машин, А. В. Фоныкин // Труды I Национального Конгресса «Кардио-неврология». - 2008. - С. 60. - Текст : непосредственный.
46. Мелехин, А. И. Специфика проблем со сном во время пандемии COVID-19 / А. И. Мелехин. - Текст : электронный // Интернет-версия Профессиональной психотерапевтической газеты. - 2021. - № 7. - URL: chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://oppl.ru/up/files/ppg/2021/2021_07.pdf (дата обращения 14.03.2026).
47. Мюрнстерберг, Г., Основы психотехники / Г. Мюрнстерберг. - Текст : электронный. - Москва, 1924, С. 109 - 110. – Текст: электронный. - URL: https://psv4.userapi.com/s/v1/d/WFSUuPjtxt6SNQRuR_VwpzolCKDaor3QG8US

QdAvNGOHGCvTxIHow8DPEJWA-

vKTwdAEs2wJaILhWr4PhINYU9zR3itCcG96Q0C-

zFhSrqrQRS8i/Myunsterberg_G_Osnovy_psikhotekhniki_1_1922.pdf (дата обращения: 20.03.2026).

48. Насонов, Е.Л. Иммуновоспалительные ревматические заболевания, связанные с интерфероном типа I: новые данные / Е. Л. Насонов, А. С. Авдеева // Научно-практическая ревматология. - 2019. – Т. 4. - № 57. - С. 452–461. - Текст : непосредственный.
49. Неврологические нарушения у пациентов с long COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы / И. С. Долгополов, Г. Л. Менткевич, М. Ю. Рыков [и др.]. // Сеченовский Вестник. - 2021. – Т. 3. - № 12. – С. 56-67. - Текст : непосредственный.
50. Новая коронавирусная инфекция SARS-CoV-2 у пациентов пожилого и старческого возраста: особенности профилактики, диагностики и лечения. Согласованная позиция экспертов Российской ассоциации геронтологов и гериатров / О. Н. Ткачева, Ю. В. Котовская, Л. А. Алексанян. - Текст : электронный // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2020. – Т. 3. - № 19. - С. 2601. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/novaya-koronavirusnaya-infektsiya-sars-cov-2-u-patsientov-pozhilogo-i-starcheskogo-vozrasta-osobennosti-profilaktiki-dagnostiki-i> (дата обращения: 04.12.2025). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
51. Остроумова, Т. М. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / Т. М. Остроумова, П. А. Черноусов, И. В. Кузнецов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - № 1. - С. 126-130. - Текст : непосредственный.
52. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «Мираж») / В. Н. Амирджанова, Д. В. Горячев, Н. И. Коршунов [и др.]. // Научно-практическая ревматология. - 2008. - № 1. – С. 36-48. - Текст : непосредственный.

53. Поражение нервной системы при COVID-19 / В. В. Белопасов, Я. Яшу, Е. М. Самойлова [и др.]. - Текст : электронный // Клиническая практика. - 2020. – Т. 2.- № 11. - С. 60-80. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/porazhenie-nervnoy-sistemy-pri-sovid-19> (дата обращения: 04.12.2025). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
54. Постковидный синдром ассоциирован с повышением внеклеточных пуриновых оснований и нейтрофильных экстраклеточных ловушек в плазме крови / А. Н. Казимирский, Ж. М. Салмаси, Г. В. Порядин [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. - 2022. – Т. 2.- № 21. - С. 41–47. - Текст : непосредственный.
55. Постковидный синдром у пациентов пожилого и старческого возраста / Н. В. Иванова, Н. Н. Коваленко, О. В. Никитенко [и др.]. // Здоровье нации в XXI веке. - 2022. - № 3. - С. 53-58. - Текст : непосредственный.
56. Постковидный синдром: мультисистемные «дефициты» / Н. Б. Амиров, Э. И. Давлетшина, А. Г. Васильева и [др.]. - Текст : электронный // Вестник современной клинической медицины. - 2021. - Т. 14. - № 6. - С. 94-104. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/postkovidnyy-sindrom-multisistemnye-defitsity> (дата обращения: 23.02.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
57. Психологические тесты / С. Касьянов. - М.: Эксмо, 2006. - 608 с. - Текст : непосредственный.
58. Рекомендации по ведению больных с коронавирусной инфекцией COVID-19 в острой фазе и при постковидном синдроме в амбулаторных условиях. Под ред. проф. Воробьева П. А. // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2021. - № 7-8. – С. 1-96. - Текст : непосредственный.
59. Серов, В. А. Коморбидность пациентов с коронавирусной инфекцией (по данным патологоанатомических исследований) / В. А. Серов, Д. В. Ширяевская, В. В. Гноевых, В. А. Разин. - Текст : электронный //

- Ульяновский медико-биологический журнал. - 2023. - № 4. - С. 88-98. - Текст : непосредственный.
60. Соколова, Л. П. Изменения когнитивного статуса и нарколептический синдром в рамках постковидных нарушений / Л. П. Соколова. - Текст : электронный // Поведенческая неврология. - 2021. - № 2. - С. 40–46. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izmeneniya-kognitivnogo-statusa-i-narkolepticheskiy-sindrom-v-ramkah-postkovidnyh-narusheniy> (дата обращения: 20.03.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
61. Федоров, А. А. Церебральная гемодинамика у больных с дисциркуляторной энцефалопатией, перенесших COVID-19, при назначении в комплексном лечении последовательной электроцеребральной терапии / А. А. Федоров, Д. А. Ладыгин, А. С. Кайсинова. - Текст : электронный // Современные вопросы биомедицины. - 2024. - Т. 8. - № 1. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/tserebralnaya-gemodinamika-u-bolnyh-s-distsirkulyatornoy-entsefalopatiey-perenessih-covid-19-pri-naznachenii-v-kompleksnom> (дата обращения: 02.02.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
62. Хасанова, Д. Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения / Д. Р. Хасанова, Ю. В. Житкова, Г. Р. Васкаева // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. – Т. 3. - № 13. - С. 93–98. - Текст : непосредственный.
63. Чулакова, Н. А. Влияние коморбидности на исход лечения больных тяжёлой COVID-19-ассоциированной пневмонией / Н. А. Чулакова, А. Ф. Потапов, К. В. Чулаков, А. А. Иванова // НМП. - 2025. - № 1. - С. 81-88. - Текст : непосредственный.
64. Яковлева, Е. П. Психологические проблемы и когнитивный статус больных, перенесших Covid-19 ассоциированную пневмонию / Е. П. Яковлева, А. А. Трофимов // Труд и здоровье работников в современных условиях. - 2021. - С. 168-170. - Текст : непосредственный.

65. COVID-19: долгосрочные последствия для здоровья / А. Н. Евдокименко, П. Л. Ануфриев, А. А. Каниболоцкий [и др.]. - Текст : электронный // Consilium Medicum. - 2021. – Т. 12. - № 23. - С. 993–999. - URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/covid-19-dolgosrochnye-posledstviya-dlya-zdorovya> (дата обращения: 18.03.2026). – Режим доступа: Научная электронная библиотека cyberleninka.ru.
66. 18 FDG PET / CT Scan Reveals Hypoactive Orbitofrontal Cortex in Anosmia of COVID-19 / M. Karimi-Galougahi, A. Yousefi-Koma, M. Bakhshayeshkaram [et al.] // Acad Radiol. - 2020. – Vol. 7. - № 27. - P. 1042-1043. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.acra.2020.04.030>.
67. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet. - 2021. – Vol. 397. - № 10270. - P. 220–232. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32656-8](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32656-8).
68. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain [et al.] // Lancet Psychiatry. - 2021. - Vol. 8. - № 5. - P. 416–427. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S2215-0366\(21\)00084-5](https://www.doi.org/10.1016/S2215-0366(21)00084-5).
69. A prospective study of long-term outcomes among hospitalized COVID-19 patients with and without neurological complications / J. A. Frontera, D. Yang, A. Lewis [et al.] // J. Neurol Sci. – 2021. - № 426. – P. 117486 - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jns.2021.117486>.
70. Acupuncture efficacy on ischemic stroke recovery: multicenter randomized controlled trial in China / S. Zhang, B. Wu, M. Liu, [et al.] // Stroke. - 2015. – Vol. 5. - № 46. - P. 1301-1306. - DOI: <https://www.doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007659>.
71. Acute and persistent symptoms in non-hospitalized PCR-confirmed COVID-19 patients/S. Bliddal, K. Banasik, O. B. Pedersen [et al.] // Sci Rep. - 2021. – Vol. 1. - № 11. – P. 131-153. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41598-021-92045-x>.

72. Agorastos, A. Sleep, circadian system and traumatic stress / A. Agorastos, M. Olff // *Eur J Psychotraumatol.* - 2021. - № 12. – P. 1956746. - DOI: <https://doi.org/10.1080/20008198.2021.1956746>.
73. Almishaal, A. A. Shortand Long-Term Self-Reported Audiovestibular Symptoms of SARS-CoV-2 Infection in Hospitalized and Nonhospitalized Patients/A. A. Almishaal, A. A. Alrushaidan // *Audiol Neurotol.* – 2022. - № 3. - P. 1-15. - DOI: <https://www.doi.org/10.1159/000521963>.
74. Alterations of frontal-temporal gray matter volume associate with clinical measures of older adults with COVID-19 / K. Duan, E. Premi, A. Pilotto [et al.] // *Calhoun. Neurobiol Stress.* - 2021. - № 14. – P. 100326. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ynstr.2021.100326>.
75. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. // *Sleep.* - 1999. - № 22. - P. 667–789.
76. Angiotensin-converting enzyme 2 is reduced in Alzheimer’s disease in association with increasing amyloid-beta and tau pathology / P. G. Kehoe, S. Wong, N.A. L. Mulhim [et al] // *Alzheimers Res Ther.* - 2016. - № 25. - P. 50. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13195-016-0217-7>.
77. Antibody-induced procoagulant platelets in severe COVID-19 infection/K. Althaus, I. Marini, J. Zlamal [et al.] // *Blood.* – 2020. - DOI: <https://www.doi.org/10.1182/blood.2020008762>.
78. Anti-phospholipid antibodies in critically ill patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / M. Xiao, Y. Zhang, S. Zhang, [et al] // *Arthritis Rheumatol.* - 2020. – Vol. 12. - № 72. - P. 1998–2004. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/art.41425>.
79. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: role of inflammatory and clinical predictors/M. G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte // *Brain Behav. Immun.* - 2020. - № 89. - P. 594–600. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>.
80. APOE e4 Genotype Predicts Severe COVID-19 in the UK Biobank Community Cohort / C. L. Kuo, L. C. Pilling, J. L. Atkins, [et al.] // *Gerontol A Biol Sci Med*

- Sci. - 2020. – Vol. 11 - № 15. - P. 2231-2232. - DOI: <https://www.doi.org/10.1093/gerona/glaa131>.
81. Arbour, N. Neuroinvasion by human respiratory coronaviruses / N. Arbour, R. Day, J. Newcombe Talbot P. J. // *Viol.* - 2000. – Vol. 19. - № 74. - P. 8913-8921. - DOI: <https://www.doi.org/10.1128/jvi.74.19.8913-8921.2000>.
82. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19 / M. Ameres, S. Brandstetter, A. A. Toncheva [et al.] // *J. Neurol.* - 2020. – Vol. 12. - № 267. - P. 3476–3478. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00415-020-10050-y>.
83. Attributes and predictors of long COVID / C. H. Sudre, B. Murray, Th. Varsavsky // *Nat Med.* - 2021. – Vol. 4. - № 27. - P. 626-631. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-021-01292-y>.
84. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 / P. Bastard, L. B. Rosen, Q. Zhang [et al.] // *Science.* - 2020. - № 370. P. 4585. - DOI: <https://www.doi.org/10.1126/science.abd4585>.
85. Autoantibodies related to systemic autoimmune rheumatic diseases in severely ill patients with COVID-19 / P. G. Vlachoyiannopoulos, E. Magira, H. Alexopoulos [et al.] // *Ann Rheum Dis.* - 2020. – Vol. 12. - № 79. – P. 1661–1663. DOI: <https://www.doi.org/10.1136/Annrheumdis-2020-218009>.
86. Autoimmune and rheumatic musculoskeletal diseases as a consequence of SARS-CoV-2 infection and its treatment/S.Shah, D. Danda, C. Kavadichanda, [et al.] // *Rheumatol Int.* - 2020. – Vol. 10. - № 40. - P. 1539–1554. DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00296-020-04639-9>.
87. Autonomic dysfunction in ‘long COVID’: rationale, physiology and management strategies/M. Dani, A. Dirksen, P. Taraborrelli [et al.] // *Clin. Med. J.* - 2021. - № 21. – P. 63–67. - DOI: <https://www.doi.org/10.7861/clinmed.2020-089>.
88. Becker, R.C. COVID-19 and its sequelae: a platform for optimal patient care, discovery and training / R. C. Becker // *Thromb Thrombolysis.* - 2021. – Vol. 3. - № 51. - P. 587-594. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s11239-021-02375-w>.

89. Benarroch, E. Neurovascular unit dysfunction / E. Benarroch // Neurology. - 2007. - № 68. - P. 1730-1732. DOI: <https://www.doi.org/10.1212/01.wnl.0000264502.92649.ab>.
90. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA / M. Taquet, S. Luciano, [et al.] // Lancet Psychiatry. - 2021. - Vol. 2. - № 8. - P. 130-140. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30462-4](https://www.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30462-4).
91. Blood-brain barrier dysfunction and cerebral small vessel disease (arteriolosclerosis) in brains of older people / L. R. Bridges, J. Andoh, A. J. Lawrence [et al.] // Neuropathol Exp Neurol. - 2014. - № 73. - P. 1026-1033. - DOI: <https://www.doi.org/10.1097/NEN.0000000000000124>.
92. Boziki, M Ketel. COVID-19 immunopathology and the central nervous system: implication for multiple sclerosis and other autoimmune diseases with associated demyelination/M. Ketel Boziki // Brain Sci. - 2020. – Vol. 6. - № 10. - P. 345. - DOI: <https://www.doi.org/10.3390/brainsci10060345>.
93. Broad auto-reactive IgM responses are common in critically ill COVID-19 patients / C. Maier, A. Wong, I. Woodhouse [et al.] // Cell Rep Med. - 2021. – Vol. 2. - № 15. – P. 100321. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.xcrm.2021.100321>.
94. Bulanov, A.Yu. New coronavirus infection, hemostasis system and heparin dosing problems: it is important to say this now / A. Yu. Bulanov // Rojtmán Tromboz, gemostaz i reologiya = Thrombosis, Clinical Hemostasiology and Hemorheology. - 2020. - № 2. - P. 11–18. - DOI: <https://www.doi.org/10.2555/THR.2020.2.0913>.
95. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports / S. Najjar, A. Najjar, D. J. Chong [et al.] // Neuroinflammation. - 2020. - № 17. - P. 231. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s12974-020-01896-0>.
96. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2)/A. Paniz-Mondolfi, C. Brice, Z. Grames [et al.] // Med. Virol. - 2020. - Vol. 92. - N 7. - P. 699-702. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jmv.25915>.

97. Characteristics of SARS-CoV-2 and COVID-19/B. Hu, H. Guo, P. Zhou [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. - 2021. Vol. 3 - № 19. - P. 141–154. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41579-020-00459-7>.
98. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. McCorkell [et al.] // EClinicalMedicine. - 2021. - № 38. - P. 101-119. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.eclinm.2021.101019>.
99. Charles, M. Morin Insomnia, psychological assessment and management/M. Morin Charles, Guilford Press, New York. - 1993. - P. 238. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/smi.2460100113>.
100. Clinical and autoimmune characteristics of severe and critical cases of COVID-19 / Y. Zhou, T. Han, J. Chen., [et al.] // Clin Transl Sci. - 2020. – Vol. 6. - № 13. - P. 1077–1086. - DOI: <https://www.doi.org/10.1111/cts.12805>.
101. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study / F. Zhou, T. Yu, R. Du [et al.] // Lancet. - № 28. - P. 1054-1062. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3).
102. Clinical, serological, and histopathological similarities between severe COVID-19 and acute exacerbation of connective tissue disease-associated interstitial lung disease (CTD-ILD) / D. Gagiannis, J. Steinestel, C. Hackenbroch [et al.] // Front Immunol. - 2020. - №11. - P. 587517. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2020.587517>.
103. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 relative to controls: an N=84,285 online study / A. Hampshire, W. Trender, S. R. Chamberlain [et al.] // E. Clinical Medicine. - 2021. - № 39. - P. 5863. - DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2020.10.20.20215863>.
104. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment / M. Almeria, J. C. Cejudo, J. Sotoca [et al.] Brain, behav immunhealth. - 2020. - №. 9. - P. 100163. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100163>.

105. Complement activation and endothelial perturbation parallel COVID-19 severity and activity/M. Cugno, P. L. Meroni, R. Gualtierotti [et al.] // J Autoimmun. – 2021. – Vol. 116. – P. 102560. – DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102560>.
106. Correction of psychoemotional disorders in patients with post - COVID syndrome at sanatorium-resort stage / A. S. Kajsanova, Z. A. Tajmazova, R. M. Mallaeva [et al.] // Resort Medicine. - 2022. - № 4. - P. 108-113. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s11055-023-01369-w>.
107. COVID-19 and immunological dysregulation: can autoantibodies be useful? / S. Pascolini, A. Vannini, G. Deleonardi [et al.] // ClinTranslSci. - 2020. - № 10. – P. 1111. - DOI: <https://www.doi.org/10.1111/cts.12908>.
108. COVID-19 and psychosis risk: real or delusional concern/C. J. Watson, R. H. Thomas, T. Solomon [et al.] // Neurosci Lett. - 2021. - № 741. – P. 135491. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.neulet.2020.135491>.
109. COVID-19 epidemic in Argentina: worsening of behavioral symptoms in elderly subjects with dementia living in the community/G.Cohen, M. J. Russo, J. A. Campos [et al.] // Front. Psychiatry. - 2020. - Vol. 11. - P. 866. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00866>.
110. COVID-19 mortality and its predictors in the elderly: a systematic review / O. Dadras, S. Seyed Alinaghi, A. Karimi [et al.] // Health Sci Rep. - 2022. - № 5. - P. 657. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/hsr2.657>.
111. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2021. - ISBN: 978-1-4731-3943-5.
112. COVID-19 related fatigue: which role for rehabilitation in post-COVID-19 patients? A case series/F. Ferraro, D. Calafiore, F. Dambruoso [et al.] // J. Med. Virol. - 2021. - Vol. 93. - № 4. - P. 1896–1899. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/jmv.26717>.

113. COVID-19–associated acute hemorrhagic necrotizing encephalopathy: Imaging Features/N. Poyiadji, G. Shahin, D. Noujaim [et al.] // Radiology. - 2020. - № 296. - P. 119-120. - DOI: <https://www.doi.org/10.1148/radiol.2020201187>.
114. Cranial nerve involvement and dysautonomia in Post-COVID-19 guillain-barre syndrome/T. Kakumoto, S. Kobayashi, H. Yuuki [et al.] // Intern Med. - 2021. - № 60. - P. 3477-3480. - DOI: <https://www.doi.org/10.2169/internalmedicine.7355-21>.
115. Decade of progress in motor functional neurological disorder: continuing the momentum/D. L. Perez, M. J. Edwards, G. Nielsen [et al.] // Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2021. - Vol. 92. - №6. – P. 668–667. - DOI: <https://www.doi.org/10.1136/jnnp-2020-323953>.
116. Defining Post-COVID Symptoms (Post-Acute COVID, Long COVID, Persistent Post-COVID): An integrative classification / C. Fernández-de-Las-Peñas, D. Palacios-Ceña, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // J. Environ. Res. Public. Health. - 2021. - № 18. – P. 2621. - DOI: <https://www.doi.org/10.3390/ijerph18052621>.
117. Detectable serum severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 viral load (RNAemia) is closely correlated with drastically elevated interleukin 6 level in critically ill patients with coronavirus disease 2019 / X. Chen, B. Zhao, Y. Qu [et al.] // Clin Infect Dis. - 2020. – Vol. 8. - № 71. - P. 1937–1942. - DOI: <https://www.doi.org/10.1093/cid/ciaa449>.
118. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report / J. A. Yesavage, T. L. Brink, T. L. Rose, [et al.] // Psychiatr Res. - 1982. - № 83. – Vol. 1. - № 17. - P. 37-49. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/0022-3956\(82\)90033-4](https://www.doi.org/10.1016/0022-3956(82)90033-4).
119. Development, appraisal, validation and implementation of a consensus protocol for the assessment of cerebral amyloid angiopathy in post-mortem brain tissue/S. Love, K. Chalmers, P. Ince [et al.] // Neurodegener Dis. - 2014. –Vol. 28. - № 3. - P. 19-32. - DOI: <https://www.doi.org/10.1046/j.1365-2990.2003.00457.x>.
120. Diao, B. Reduction and functional exhaustion of T cells in patients with coronavirus disease 2019(COVID-19) / B. Diao // Front. Immunol. - 2020. - № 11. - P. 827. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00827>.

121. Distinct effector B cells induced by unregulated toll-like receptor 7 contribute to pathogenic responses in systemic lupus erythematosus/S. A. Jenks, K. S. Cashman, E. Zumaquero [et al.] // *Immunity*. - 2018. - Vol. 4. - № 49. - P. 725–739. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.immuni.2018.08.015>.
122. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19/E. Y. Wang, T. Mao, J. Klein, [et al.] // *medRxiv*. - 2020. - № 12.10. – P. 7205. - DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2020.12.10.20247205>.
123. Dixit, N.M. Post-Acute COVID-19 Syndrome and the cardiovascular system: What is known? / N. M. Dixit, A. Churchill, A. Nsair // *Am Heart J Plus*. - 2021. - № 5. – P. 100025. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ahjo.2021.100025>.
124. Dong, E. An interactive web-based dashboard to track COVID-19 in real time / E. Dong, H. Du, L. // *Gardner Lancet Infect. Dis*. - 2020. - Vol. 5. - № 20. - P. 533–534. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30120-1](https://www.doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30120-1).
125. Dynamics of neuropsychological parameters under the influence of comprehensive medical rehabilitation in patients with discirculatory encephalopathy after a new coronavirus infection / A. A. Fedorov, D. A. Ladygin, A. V. Matveev [et al.] // *Resort Medicine*. - 2022. - № 3. - P. 108-113. (in Russ.) - DOI: https://www.doi.org/10.51871/2304-0343_2022_3_108.
126. Effects of COVID-19 pandemic confinement in patients with cognitive impairment / A. Barguilla, A. Fernandez-Lebrero, I. Estragues-Gazquez [et al.] // *Front. Neurol*. - 2020. - Vol. 11. - P. – 589901. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fneur.2020.589901>.
127. Epidemiology of post-COVID syndrome following hospitalisation with coronavirus: a retrospective cohort study / D. Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan, [et al.] // *medRxiv*. - 2021. - № 10. - P. 23. - DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2021.01.15.21249885>.
128. Extra pulmonary manifestations of COVID-19 / A. Gupta, M. V. Madhavan, K. Sehga [et al.] // *Nat. Med*. – 2020. – Vol. 7. - № 26. - 1017–1032. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-020-0968-3>.

129. Extrafollicular B cell responses correlate with neutralizing antibodies and morbidity in COVID-19 / M. C. Woodruff, R. P. Ramonell, D. C. Nguyen, [et al.] // *Nat Immunol.* - 2020. – Vol. 12. - № 21. - P. 1506–1516. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41590-020-00814-z>.
130. Extrafollicular responses in humans and SLE / S. A. Jenks, K. S. Cashman, M. C. Woodruff [et al.] // *Immunol Rev.* - 2019. – Vol. 1. - № 288. – P. 136–148. - DOI: <https://www.doi.org/10.1111/imr.12741>.
131. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY/E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran // *Nature.* - 2020. - № 584. - P. 430–436. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41586-020-2521-4>.
132. Fatigue in a general population: translation and test of the psychometric properties of the Norwegian version of the Fatigue Severity Scale / A. Lerdal, A. Wahl, T. Rustoen, [et al.] // *Public Health.* - 2005. - № 33. - P. 123-130. - DOI: <https://www.doi.org/10.1080/14034940410028406>.
133. Female gender is associated with long COVID syndrome: a prospective cohort study/F. Bai, D. Tomasoni, C. Falcinella [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* - 2022. - № 28. - P. 9–16. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cmi.2021.11.002>.
134. Fischer, M. Posterior reversible encephalopathy syndrome/M. Fischer, E. Schmutzhard // *JNeurol.* - 2017. – Vol. 8. - № 264. - P. 1608-1616. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00415-016-8377-8>.
135. Follow-up of adults with noncritical COVID-19 two months after symptom onset/C. Carvalho-Schneider, E. Laurent, A. Lemaigen [et al.] // *Clin Microbiol Infect.* - 2021. – Vol. 2. - № 27. - P. 258-263. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cmi.2020.09.052>.
136. Garg, R. K. Spectrum of neurological manifestations in Covid-19: a review / R. K. Garg // *Neurol. India.* - 2020. - Vol. 68. - № 3. - P. 560–572. - DOI: <https://www.doi.org/10.4103/0028-3886.289000>.
137. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] //

- Lancet. - 2020. – Vol. 10224. - № 395. - P. 565–574. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30251-8](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8).
138. Girouard, H. Neurovascular coupling in the normal brain and in hypertension. Stroke and Alzheimer disease / H. Girouard, C. Iadecola // J Appl Physiol. - 2006. - № 100. - P. 328 - 335. - DOI: <https://www.doi.org/10.1152/japplphysiol.00966.2005>.
139. Gusakova, E. V. Comprehensive rehabilitation of patients after COVID-19 / E. V. Gusakova, G. A. Tkachenko // Kremlin medical journal. - 2021. - №. 2. - P. 57-60. (in Russ.). - DOI: <https://www.doi.org/10.26269/6bt9-r391>.
140. Hachinski, V. Binswanger's disease: neither Binswanger's nor a disease / V. Hachinski // J Neurol Sci. - 1991. – Vol. 1. - №103. - P. 1.
141. Headache as an acute and post - COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature/C. Fernandez-de-Las-Penas, M. Navarro-Santana, V. Gomez-Mayordomo [et al.] // Eur J Neurol. - 2021. – Vol. 11. - № 28. – P. 3820-3825. - DOI: <https://www.doi.org/10.1111/ene.15040>.
142. Hearing Loss, Tinnitus, and Dizziness in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis / Z. Jafari, B. E. Kolb, M. H. Mohajerani // Can J Neurol Sci. - 2022. – Vol. 2. - № 49. - P. 184-195. - DOI: <https://www.doi.org/10.1017/cjn.2021.63>.
143. High prevalence of antinuclear antibodies and lupus anticoagulant in patients hospitalized for SARS-CoV2 pneumonia / C. Gazzaruso, N. C. Stella, G. Mariani [et al.] // Clin Rheumatol. - 2020. - № 27. - P. 1–3. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s10067-020-05180-7>.
144. Hoffer, E. P. Long COVID: does it exist? What is it? We can we do for sufferers? / E. P. Hoffer // Am J Med. - 2021. – Vol. 11. - № 134. - P. 1310–1311. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.amjmed.2021.05.023>.
145. Hyper-inflammation and derangement of renin-angiotensin-aldosterone system in COVID-19: A novel hypothesis for clinically suspected hypercoagulopathy and microvascular immunothrombosis / B. M. Henry, J. Vikse, S. Benoit [et al.] // Clin

- Chim Acta. - 2020. - № 507. - P. 167–173. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cca.2020.04.027>.
146. Iadecola, C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease / C. Iadecola // *Neuron*. - 2017. – Vol. 1. - № 96. - P. 17-42. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.neuron.2017.07.030>.
147. Idrees, D. SARS-CoV-2 spike protein interactions with amyloidogenic proteins: potential clues to neurodegeneration / D. Idrees, V. Kumar // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2021. - № 554. - P. 94-98. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbrc.2021.03.100>.
148. IL-10 producing regulatory and helper T-cells in systemic lupus erythematosus / J. Geginat, M. Vasco, M. Gerosa [et al.] // *Semin Immunol.* - 2019. - № 44. - P. – 101330. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.smim.2019.101330>.
149. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19 / Q. Zhang, P. Bastard, Z. Liu, [et al.] // *Science*. - 2020. - № 370. – P. 4570. - DOI: <https://www.doi.org/10.1126/science.abd4570>.
150. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 / F. A. Klok, M.J.H. A. Kruip, N.J.M. van der Meer [et al.] // *Thromb. Res.* - 2020. - № 191. - P. 145–147. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.thromres.2020.04.013>.
151. Insights to SARS-CoV-2 life cycle, pathophysiology, and rationalized treatments that target COVID-19 clinical complications / I. P. Trougakos, K. Stamatelopoulos, E. Terpos M. A. [et al.] // *Biomed Sci.* – 2021. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s12929-020-00703-5>.
152. Jackson, S. P. Thromboinflammation: Challenges of therapeutically targeting coagulation and other host defense mechanisms/S. P. Jackson, R. Darbousset, S. M. Schoenwaelder // *Blood*. – 2019. – Vol. 9. - № 133. - P. 906–918. - DOI: <https://www.doi.org/10.1182/blood-2018-11-882993>.
153. Johns, M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale / M. W. Johns // *Sleep*. - 1991. - № 14. - P. 540–545. - DOI: <https://www.doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.

154. Johnson, K. A. Association of higher cortical amyloid burden with loneliness in cognitively normal older adults/K. A. Johnson, R. A. Sperling // JAMA Psychiatry. - 2016. - Vol. 73. - № 12. - P. 1230–1237. - DOI: <https://www.doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2016.2657>.
155. Kanduc, D. Molecular mimicry between SARS-CoV-2 spike glycoprotein and mammalian proteomes: implications for the vaccine / D. Kanduc, Y. Shoenfeld // Immunol Res. - 2020. – Vol. 5. - № 68. - P. 310–313. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s12026-020-09152-6>.
156. Koralnik, I.J. COVID-19: a global threat to the nervous system / I. J. Koralnik, K. L. Tyler // Ann. Neurol. - 2020. – Vol. 1. - № 88. - P. 1-11. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/ana.25807>.
157. Long-COVID Syndrome? A study on the persistence of neurological, psychological and physiological symptoms. Healthcare / G. Orru, D. Bertelloni, F. Diolaiuti [et al.] // Basel. - 2021. - № 9. - P. 575. - DOI: <https://www.doi.org/10.3390/healthcare9050575>.
158. Long-Term coronavirus disease 2019 complications in inpatients and outpatients: a one-year follow-up cohort study / MDM Lombardo, A. Foppiani, G. M. Peretti [et al.] // Open Forum Infect Dis. - 2021. – Vol. 8. - № 8. – P. 384. - DOI: <https://www.doi.org/10.1093/ofid/ofab384>.
159. Lu, L. A potential role of interleukin 10 in COVID-19 pathogenesis/L. Lu, H. Zhang, D. J. Dauphars // Trends Immunol. - 2021. – Vol. 1 - № 42. - P. 3–5. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.it.2020.10.012>.
160. Lyons-Weiler, J. Pathogenic priming likely contributes to serious and critical illness and mortality in COVID-19 via autoimmunity/J. Lyons-Weiler // Transl Autoimmun. - 2020. - № 3. – P. 100051. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100051>.
161. Magoon, R. Pulmonary vasculature in COVID-19: mechanism to monitoring! / R. Magoon // Korean J Anesthesiol. - 2021. – Vol. 2. - № 74. - P. 186-187. - DOI: <https://www.doi.org/10.4097/kja.20536>.

162. Management of hospitalised adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a European Respiratory Society living guideline / D. James Chalmers, L. Megan Crichton, C. Pieter Goeminne [et al.] // *Eur Respir.* - 2021. - № 57. - DOI: <https://www.doi.org/10.1183/13993003.00048-2021>.
163. Management of post-acute COVID-19 in primary care / T. Greenhalgh, M. Knight, M. A'Court [et al.] // *BMJ.* - 2020. - DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmj.m3026>.
164. Manca, R. The impact of COVID-19 infection and enforced prolonged social isolation on neuropsychiatric symptoms in older adults with and without dementia: a review/R. Manca, M. De Marco, A. Venneri // *Front. Psychiatry.* - 2020. - Vol. 11. – P. 585540. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fpsyt.2020.585540>.
165. Marcora, S. M. Mental fatigue impairs physical performance in humans/S. M. Marcora, W. Staiano, V. // *Manning Appl Physiol.* - 2009. – Vol. 3 - № 106. - P. 857-864. - DOI: <https://www.doi.org/10.1152/jappphysiol.91324.2008>.
166. Massachusetts consortium on pathogen readiness specimen working group. Loss of Bcl-6-expressing T follicular helper cells and germinal centers in COVID-19 / N. Kaneko, H. H. Kuo, J. Boucau [et al.] // *Cell.* - 2020. – Vol. 1. - № 183. - P. 143–157. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.025>.
167. Maxwell, E. Living with Covid-19: a dynamic review of the evidence around ongoing covid-19 symptoms (often called Long Covid) / E. Maxwell // *National Institute for Health Research.* – 2020. - DOI: https://www.doi.org/10.3310/themedreview_41169.
168. Measuring fatigue in sarcoidosis: the Fatigue Assessment Scale (FAS) / J. De Vries, H. Michielsen, G. L. Van Heck // *Health Psychol.* - 2004. – Vol. 3. - № 9. - P. 279-291. - DOI: <https://www.doi.org/10.1348/1359107041557048>.
169. Mechanisms of Autoantibody-Induced Pathology/R. J. Ludwig, K. Vanhoorelbeke, F. Leypoldt [et al.] // *Front Immunol.* - 2017. - № 8. - P. 603. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2017.00603>.

170. Meneses, G. Sepsis: developing new alternatives to reduce neuroinflammation and attenuate brain injury/G. Meneses // NY Acad. Sci. - 2019. – Vol. 1 - № 1437. - P. 43-56. - DOI: <https://www.doi.org/10.1111/nyas.13985>.
171. Mental reactions and behavioral disorders in patients with COVID-19 / I. N. Agamamedova, G. S. Bannikov, K. L. Keshchyan [et al.] // Moscow: Publishing house V. P. Serbskij National Medical research center of psychiatry and addiction medicine. - 2020. – P. 9. (in Russ.). - DOI: https://www.doi.org/10.51871/2588-0500_2024_08_01_26.
172. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19 / M-H. Lee, D. P. Perl, G. Nair [et al.] // Engl J Med. - 2020. - DOI: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2033369>.
173. Miners, S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term/S. Miners, P. G. Kehoe, S. Love Alzheimer's Res Ther. - 2020. – Vol. 1. - № 12. - P. 170. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13195-020-00744-w>.
174. Moldofsky, H. Chronic widespread musculoskeletal pain, fatigue, depression and disordered sleep in chronic post-SARS syndrome; a case-controlled study/H. Moldofsky, J. Patcai // BMC Neurol. - 2011. - Vol. 24. – P. 37. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/1471-2377-11-37>.
175. Multidisciplinary Nhs Covid-19 service to manage post-covid-19 syndrome in the community/A. Parkin, J. Davison, R. Tarrant // Prim Care Community Health. - 2021. - № 12. – P. 10994. - DOI: <https://www.doi.org/10.1177/21501327211010994>.
176. Neonatal early-onset infection with SARS-CoV-2 in 33 neonates to mothers with cOVID-19 in Wuhan, China / L. Zeng, S. Xia, W. Yuan, [et al.] // JAMA Pediatr. - 2020. - DOI: <https://www.doi.org/10.1001/jamapediatrics.2020.0878>.
177. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 382. - № 23. - P. 2268–2270. - DOI: <https://www.doi.org/10.1056/NEJMc2008597>.
178. Neurologic manifestations of hospitalized patients with Coronavirus disease 2019 in Wuhan, China/L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // JAMA Neurol. - 2020. - Vol.

77. - № 6. - P. 683–690. - DOI: <https://www.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>.
179. Neurological manifestations and implications of COVID-19 pandemic / G. Tsivgoulis, L. Palaiodimou, A. H. Katsanos [et al.] // Ther. Adv. Neurol. Disord. - 2020. - № 13. - P. 932–936. - DOI: <https://www.doi.org/10.1177/1756286420932036>.
180. Neuropathogenesis and neurologic manifestations of the coronaviruses in the age of coronavirus disease 2019: a review / A. S. Zubair, L. S. McAlpine, T. Gardin [et al.] // JAMA Neurol. - 2020. - Vol. 77. - № 8. - P. 1018–1027. - DOI: <https://www.doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.2065>.
181. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: insights into a challenging symptom/P. Ortelli, D. Ferrazzoli, L. Sebastianelli [et al.] // Neurol. Sci. - 2021. - Vol. 420. - P. 271. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jns.2020.117271>.
182. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19 / S. E. Chang, A. Feng, W. Meng [et al.] // medRxiv. - 2021. – Vol. 1. - №. 12. – P. 5417. - DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2021.01.27.21250559>.
183. Nuovo, G. J. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein/G. J. Nuovo // Ann. Diagn. Pathol. - 2021. - № 51. - P. 682. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2020.151682>.
184. Patterns and predictors of sick leave after COVID-19 and long COVID in a national Swedish cohort / E. Westerlind, A. Palstam, K. S. Sunnerhagen [et al.] // BMC Public Health. - 2021. - № 21. - P. 1023. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s12889-021-11013-2>.
185. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19 / M. A. Lima, M. T. T. Silva, C. N. Soares [et al.] // Neurovirol. - 2020. - Vol. 26. - № 6. - P. 941–944. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s13365-020-00912-6>.
186. Post discharge persistent symptoms and health-related quality of life after hospitalization for COVID-19 / E. Garrigues, P. Janvier, Y. Kherabi [et al.] // J

- Infect. - 2020. - № 81. - P. 4–6. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jinf.2020.08.029>.
187. Post-acute COVID-19: An overview and approach to classification / E. M. Amenta, A. Spallone, M. C. Rodriguez-Barradas [et al.] // Open Forum Infect Dis. - 2020. - Vol. 12. - № 7. - P. 509. - DOI: <https://www.doi.org/10.1093/ofid/ofaa509>.
188. Post-COVID conditions among adult COVID-19 survivors aged 18–64 and ≥65 years / L. Bull-Otterson, S. Baca, S. Saydah [et al.] // MMWR Morb Mortal Wkly. - 2021. - № 71. - P. 713–717. DOI: <https://www.doi.org/10.15585/mmwr.mm7121e1>.
189. Post-covid syndrome in individuals admitted to hospital with covid-19: retrospective cohort study/D.Ayoubkhani, K. Khunti, V. Nafilyan [et al.] // BMJ. - 2021. - № 372. - P. 693. - DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmj.n693>.
190. Post-COVID syndrome in non-hospitalised patients with COVID-19: a longitudinal prospective cohort study / M. Augustin, P. Schommers, M. Stecher [et al.] // Lancet Reg Health Eur. - 2021. - № 6. - P. 100-122. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100122>.
191. Post-COVID-19 syndrome (Long Haul Syndrome): description of a multidisciplinary clinic at Mayo clinic and characteristics of the initial patient cohort / G. Vanichkachorn, R. Newcomb, C. T. Cowl [et al.] // Mayo Clin. Proc. - 2021. - Vol. 96. № 7. - P. 1782–1791. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.mayocp.2021.04.024>.
192. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19 / Y. H. Liu, Y. R. Wang, Q. H. Wang [et al.] // Mol. Neurodegeneration. - 2021. - Vol. 16. - № 1. - P. 48. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13024-021-00469-w>.
193. Post-intensive care syndrome: its pathophysiology, prevention, and future directions / S. Inoue, J. Hatakeyama, Y. Kondo // Acute Med. Surg. - 2019. - Vol. 3. - № 6. - P. 233–246. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/ams2.415>.

194. Prevalence of autoantibody responses in acute coronavirus disease 2019 (COVID-19) / L. A. Lerma, A. Chaudhary, A. Bryan // *Transl Autoimmun.* - 2020. - № 3. - P. 73. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jtauto.2020.100073>.
195. Prevalence of underlying diseases in died cases of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / F. Javanmardi, A. Keshavarzi, A. Akbari [et al.] // *PLoS One.* - 2020. Vol. 10. - № 15. - P. 241-265. - DOI: <https://www.doi.org/10.1371/journal.pone.0241265>.
196. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic/J. P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver [et al.] // *Lancet Psychiatry.* - 2020. – Vol. 7. - №. 7. - P. 611–627. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S2215-0366\(20\)30203-0](https://www.doi.org/10.1016/S2215-0366(20)30203-0).
197. Psychiatric rating scales / D. Maust, M. Cristancho, L. Gray [et al.] // *Handb Clin Neurol.* - 2012. - № 106. - P. 227-237. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/B978-0-444-52002-9.00013>.
198. Psychometric qualities of a brief self-rated fatigue measure: The Fatigue Assessment Scale (FAS) / H. J. Michielsen, J. De Vries, G. L. Van Heck // *Psychosom Res.* - 2003. - № 54. - P. 345–352. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/s0022-3999\(02\)00392-6](https://www.doi.org/10.1016/s0022-3999(02)00392-6).
199. Quality of life in elderly patients with post-COVID syndrome/E. A. Evstifeeva, S. I. Filippchenkova, P. A. Vorobiev [et al.] // *Clin Gerontol.* - 2022. - № 28. - P. 6-11. - DOI: <https://www.doi.org/10.26347/1607-2499202211-12006-011>.
200. Respiratory and psychophysical sequelae among patients with covid-19 four months after hospital discharge / M. Bellan, D. Soddu, P. E. Balbo [et al.] // *JAMANetw Open.* – 2021. – Vol. 1. - №. 4. – P. 136-142. - DOI: <https://www.doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36142>.
201. Respiratory rehabilitation in elderly patients with COVID-19: a randomized controlled study/K. Liu, W. Zhang, Y. Yang [et al.] // *Complement Ther Clin Pract.* - 2020. - № 39. - P. 101-166. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ctcp.2020.101166>.

202. Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS)/B. Oronsky, C. Larson, T. C. Hammond [et al.] // Clin Rev Allergy Immunol. - 2021. - P. 1–9. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s12016-021-08848-3>.
203. Review of potential risk groups for coronavirus disease 2019 (COVID-19)/M. Naveed, M. Naeem, M. Ur Rahman [et al.] // New Microbes New Infect. - 2021. - № 41. - P. 849. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.nmni.2021.100849>.
204. Risk of persistent and new clinical sequelae among adults aged 65 years and older during the postacute phase of SARS-CoV-2 infection: retrospective cohort study / K. Cohen, S. Ren, K. Heath [et al.] // BMJ. - 2022. - № 376. - P. 414. - DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmj-2021-068414>.
205. Risk of ruling out severe acute respiratory syndrome by coinfection based on diagnostic assays/G. Zahariadis, T. A. Gooley, P. Ryall // Can. Respir. J. - 2006. – Vol. 1. - № 13. - P. 17–22. - DOI: <https://www.doi.org/10.1155/2006/862797>.
206. Roehrs, T. A. Sleep disturbance in substance use disorders / T. A. Roehrs, T. Roth // Psychiatr Clin North Am. - 2015. - № 38. - P. 793–803. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.008>.
207. Roenneberg, T. Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes / T. Roenneberg, A. Wirz-Justice, M. Mewes // J Biol Rhythms. – 2003. - Vol. 18. - P. 80-90. - DOI: <https://www.doi.org/10.1177/0748730402239679>.
208. Rosenberg G. A. Extracellular matrix inflammation in vascular cognitive impairment and dementia / G. A. Rosenberg // Clinical Science. - 2017. - № 131. - P. 425-437. - DOI: <https://www.doi.org/10.1042/CS20160604>.
209. Rumble, M. E. Sleep disturbances in mood disorders / M. E. Rumble, K. H. White, R. M. Benca // Psychiatr clin north am. - 2015. – Vol. 4. - № 38. - P. 743–759. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.psc.2015.07.006>.
210. SARS-CoV-2 and viral sepsis: observations and hypotheses / H. Li, L. Liu, D. Zhang [et al.] // Lancet. - 2020. - № 395. - P. 1517– 1520. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30920-X](https://www.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30920-X).

211. SARS-CoV-2 infects brain astrocytes of COVID-19 patients and impairs neuronal viability / F. Crunfli, V. C. Carregari, F. P. Veras [et al.] // medRxiv preprint. - 2021. - DOI: <https://www.doi.org/10.1101/2020.10.09.20207464>.
212. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank / G. Douaud, S. Lee, F. Alfaro-Almagro [et al.] // Nature. - 2022. - № 604. - P. 697–707. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41586-022-04569-5>.
213. Scoppettuolo, P. Neurological involvement in SARS-CoV-2 infection: A clinical systematic review / P. Scoppettuolo, S. Borrelli, G. Naeije // Brain Behav Immun Health. - 2020. - № 5. - P. 94. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.bbih.2020.100094>.
214. Severe immunosuppression and not a cytokine storm characterizes COVID-19 infections/K. E. Remy, M. Mazer, D. A. Striker, [et al.] // Insight. - 2020. – Vol. 17. - № 5. - P. 329. - DOI: <https://www.doi.org/10.1172/jci.insight.140329>.
215. Shankar, A. Social isolation and loneliness: relationships with cognitive function during 4 years of follow-up in the English Longitudinal Study of Ageing / A. Shankar, M. Hamer, A. McMunn // Psychosom. Med. - 2013. - Vol. 75. - № 2. - P. 161–170. - DOI: <https://www.doi.org/doi:10.1097/PSY.0b013e31827f09cd>.
216. SIESTA (Spanish Investigators in Emergency Situations Team) network. Incidence, clinical, risk factors and outcomes of Guillain-Barre Covid-19 / M. Fragieli, O. Miro, P. Llorens [et al.] // Ann. Neurol. - 2021. - Vol. 89. - № 3. - P. 598–603. - DOI: <https://www.doi.org/10.1002/ana.25987>.
217. Sleep problems during the COVID-19 pandemic by population: a systematic review and meta-analysis / H. Jahrami, A. S. BaHammam, N. L. Bragazzi [et al.] // JClinical Sleep Medicine. - 2021. Vol. 2. - № 17. - P. 299–313. - DOI: <https://www.doi.org/10.5664/jcsm.8930.1975>.
218. Smith, A. Symbol digit modalities test (SDMT) manual (revised) / A. Smith // Western Psychological Services. - 1982.
219. Smolik, P. Significance of sleep and sleep disorders in psychiatry / P. Smolik // Cas Lek Cesk. - 2019. – Vol. 5. - № 158. - P. 193–199. - DOI: <https://www.doi.org/10.1176/ajp.141.4.582>.

220. Symptoms and functional impairment assessed 8 months after mild COVID-19 among health care workers / S. Havervall, A. Rosell, M. Phillipson [et al.] // JAMA. – 2021. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jemermed.2022.01.032>.
221. Systemic complement activation is associated with respiratory failure in COVID-19 hospitalized patients/J. C. Holter, S. E. Pischke, E. de Boer [et al.] // Proc Natl Acad Sci USA. - 2020. - Vol. 40. - № 117. - P. 25018–25025. - DOI: <https://www.doi.org/10.1073/pnas.2010540117>.
222. Targeting potential drivers of COVID-19: Neutrophil extracellular traps / B. J. Barnes, J. M. Adrover, A. [et al.] // JExpMed. – 2020. – Vol. 6. - №. 217. – P. 652. - DOI: <https://www.doi.org/10.1084/jem.20200652>.
223. Tenforde, M. W. Symptom Duration and Risk Factors for Delayed Return to Usual Health Among Outpatients with COVID-19 in a Multistate Health Care Systems Network - United States/M. W. Tenforde // MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2020. – P. 69. - DOI: <https://www.doi.org/10.15585/mmwr.mm6930e1>.
224. The diagnostic accuracy of plasma BNP and NTproBNP in patients referred from primary care with suspected heart failure: results of UK natriuretic peptide study / A. Zaphiriou, S. Robb, T. Murray-Thomas [et al.] // Eur. J. Heart. Fail. - 2005. - № 7. - P. 537–541. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.ejheart.2005.01.022>.
225. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients / Zhou H., Lu S., Chen J., [et al.] // Psychiatr Res. - 2020. - № 129. - P. 98-102. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.jpsychires.2020.06.022>.
226. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment / S. Ziad Nasreddine, A. Natalie Phillips, V. Bédirian // Journal of the American Geriatrics Society. - 2005. - Vol. 53. - № 4. - P. 695–699. - DOI: <https://www.doi.org/10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x>.
227. The neurological symptoms of COVID-19: a systematic overview of systematic reviews, comparison with other neurological conditions and implications for healthcare services/T. Wildwing, N. Holt // Ther Adv. Chronic. Dis. - 2021. - Vol. 12. – P. 769-779. - DOI: <https://www.doi.org/10.1177/2040622320976979>.

228. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research / D. J. Buysse, C. F. Reynolds, T. H. Monk [et al.] // *Psychiatry Res.* - 1989. – Vol. 2. - № 28. - P. 193-213. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/0165-1781\(89\)90047-4](https://www.doi.org/10.1016/0165-1781(89)90047-4).
229. The role of renin - angiotensin - aldosterone system and its new components in arterial stiffness and vascular aging / M. F. Neves, A. R. Cunha, M. R. [et al.] // *Cunha High blood press cardiovasc prev.* - 2018. – Vol. 2. - № 25. - P. 137-145. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s40292-018-0252-5>.
230. The stress-induced cytokine interleukin-6 decreases the inhibition / Excitation ratio in the rat temporal cortex via trans-signaling / F. Garcia-Oscos, H. Salgado, S. Hall [et al.] // *Biol. Psychiatry.* – 2012. - DOI: <https://www.doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.11.018>.
231. The unique characteristics of COVID-19 coagulopathy / T. Iba, J. H. Levy, J. M. Connors [et al.] // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 1 - № 24. – P. 360. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13054-020-03077-0>.
232. Tinnitus and equilibrium disorders in COVID-19 patients: preliminary results / P. Viola, M. Ralli, D. Pisani [et al.] // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* - 2021. – Vol. 10. - № 278. - P. 3725-3730. - DOI: <https://www.doi.org/10.1007/s00405-020-06440-7>.
233. Torjeson, I. Covid-19: Middle aged women face greater risk of debilitating long-term symptoms / Torjeson I. // *BMJ.* - 2021. - № 372. – P. 829. - DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmj.n829>.
234. Vassan, R. S. Prevalence, clinical features and prognosis of diastolic heart failure: an epidemiologic perspectives / R. S. Vassan, E. J. Benjamin, D. Levy // *Am. Coll. Cardiol.* - 1995. - № 26. - P. 1565–1574. - DOI: [https://www.doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00381-9](https://www.doi.org/10.1016/0735-1097(95)00381-9).
235. Vehar, S. Post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection: Caring for the ‘long-haulers’/S. Vehar, M. Boushra [et al.] // *Cleveland Clinic Journal of Medicine.* - 2021. – Vol. 5. - № 88. - P. 267-272. - DOI: <https://doi.org/10.3949/ccjm.88a.21010>.

236. Viral RNA load in plasma is associated with critical illness and a dysregulated host response in COVID-19 / J. F. Bermejo-Martin, M. González-Rivera, R. Almansa, [et al.] // Crit Care. - 2020. Vol. 1. - 24. - P. 691. - DOI: <https://www.doi.org/10.1186/s13054-020-03398-0>.
237. Vojdani, A. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: Implications for autoimmune diseases/Vojdani A., Vojdani E., Kharrazian D. // Front Immunol. - 2021. - № 11. - P. 617089. - DOI: <https://www.doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089>.
238. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus. - URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/345824/WHO-2019-nCoV-Post-COVID-19-condition-Clinical-case-definition-2025.1-eng.pdf> (дата обращения 06.05.2025).
239. World Health Organization. COVID-19 weekly epidemiological update edition. - URL: <https://www.who.int/publications/m/item/weekly-epidemiological-update-on-covid-19-january-2023> (дата обращения 11.01.2023).
240. World Health Organization. Listings of WHO's response to COVID-19. - URL: <https://www.who.int/ru/news/item/29-06-2020-covidtimeline> (дата обращения 29.06.2020).
241. Xie, Y. Long-term cardiovascular outcomes of COVID-19 / Y. Xie, E. Xu, B. Bowe // Nat Med. - 2022. - № 28. - P. 583–590. - DOI: <https://www.doi.org/10.1038/s41591-022-01689-3>.
242. Xie, Y. Risks of mental health outcomes in people with covid-19: cohort study/ Y. Xie, E. Xu, Z. Al-Aly // BMJ. - 2022. - № 376. - P. 68993. - DOI: <https://www.doi.org/10.1136/bmj-2021-068993>.
243. Xu, E. Long-term neurologic outcomes of COVID-19 / E. Xu, Y. Xie, Z. Al-Aly // Nat Med. - 2022. - № 28. - P. 2406–2415. - DOI: <https://doi.org/10.1038/s41591-022-02001-z>.

244. Young A., Lewis S., Sharpe M. Evaluation of fatigue scales in stroke patients / G. Mead, J. Lynch, C. Greig [et al.] // Stroke. - 2007. - № 38. - P. 2090-2095. - DOI: <https://www.doi.org/10.1161/STROKEAHA.106.478941>.
245. Zile, M.R. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: part 1: diagnosis, prognosis and measurements of diastolic function / M. R. Zile, D. L. Brutsaert // Circulation. - 2002. - № 105. - P. 1387–1393. - DOI: <https://www.doi.org/10.1161/hc1102.105289>.