

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «ЗАПАДНО-
КАЗАХСТАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
ИМЕНИ МАРАТАОСПАНОВА»**

**АННОТАЦИЯ
PhD ДОКТОРСКОЙ ДИССЕРТАЦИИ**

**Название темы: «Изучение неврологических аспектов COVID-19 в остром и
постковидном периодах»**

По образовательной программе 8D10102 «Медицина»

ФИО: Джумагалиева М.Б.

Срок выполнения: 2019-2022 гг.

Научные консультанты: PhD, асс. профессор Аяганов Д.Н.

PhD, к.м.н., асс. профессор Сапарбаев С.С.

Зарубежный консультант:

д.м.н., доцент Туйчибаева Н.М.

Ташкентская медицинская академия

(Узбекистан)

Актобе, 2025

АННОТАЦИЯ

Джумагалиевой М.Б. на тему «Изучение неврологических аспектов COVID-19 в остром и постковидном периодах», представленной на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 8D10102 «Медицина».

Научные консультанты:

PhD, асс. профессор Аяганов Д.Н.

к.м.н., асс. профессор Сапарбаев С.С.

Зарубежный консультант:

д.м.н., доцент Туйчибаева Н.М.

Актуальность исследования:

Пандемия COVID-19 вошла в историю как чрезвычайная ситуация международного значения и за короткое время количество заболевших резко увеличилось (Velavan & Meyer 2020). Коронавирусная инфекция вызывается вирусом SARS-CoV-2, который обладает высокой контагиозностью и может протекать как бессимптомно, так и в крайней тяжелой форме, особенно при наличии коморбидного фона (Siddiqui et al. 2020). Вирус продемонстрировал способность поражать не только дыхательную систему, но и другие органы и системы, примерно у 2/3 пациентов регистрировались различные неврологические симптомы (Chou et al. 2021; Mao et al. 2020). В первые месяцы 2020 года вирус SARS-CoV-2 был признан потенциальным нейротропным вирусом. По данным учёных в 2020 году неврологические нарушения возникали примерно у 36,4% пациентов с COVID-19 (Mao et al. 2020).

Поражение центральной нервной системы включают головную боль, головокружение, нарушение сознания, энцефалопатии, острые симптоматические эпилептические приступы, цереброваскулярные нарушения, энцефалит и острый миелит. Периферические расстройства включают изолированную дисфункцию черепных нервов (аносмию и агевзию), синдром Гийена-Барре и миозитоподобное повреждение мышц (Dalakas M.C. 2020). Нейропатия и энцефалопатии, возникающие при COVID-19, представляют собой серьезные осложнения с пока не полностью изученной эпидемиологией, диагностическими критериями и подходами к лечению (Karami et al. 2023). Независимо от прямого или опосредованного воздействия вируса, повреждение центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) вследствие COVID-19 может стать необратимым. На сегодняшний день, очевидно, что сформировалась популяция пациентов, у которых наблюдаются стойкие неврологические нарушения. Симптомы повреждения ЦНС и ПНС у них сохраняются более 12 недель после выздоровления от вирусной инфекции и негативно влияют на качество жизни и состояние здоровья. Эта группа пациентов требует постоянного медицинского сопровождения врачами разных специальностей и медико-психологической реабилитации, меры которой еще до конца не разработаны. Понимание спектра этих нарушений и их патогенеза имеет критическое значение для разработки протоколов лечения и реабилитационных программ. Больные, которые перенесли COVID-19, в

первую очередь, пострадали физически, поскольку большинство из них достаточно тяжело перенесли болезнь. Однако наряду с этим, пациенты также столкнулись и с рядом психологических проблем. Несмотря на то, что в начале пандемии основное внимание медики уделяли именно физическому здоровью пациентов, уже через несколько месяцев после ее начала стало понятно, что психологические проблемы могут быть также чрезвычайно опасны для здоровья пациентов (Острякова и др. 2021).

В существующей литературе представляется значительное варьирование неврологических нарушений в остром периоде от 20% до 70%, а время показало, что не все неврологические нарушения в остром периоде остаются перманентными (Taherifard and Taherifard, 2020). В этой связи, стало актуальным то, что неврологические проявления в остром периоде и перманентные неврологические осложнения в постковидном периоде, также в период долговременного исхода требуют совершенно разных подходов, как в диагностике, так и в терапии с программами реабилитации (Astin et al. 2023).

Спектр, характер и влияние неврологических осложнений COVID-19 на здоровье индивида и его качество жизни ещё не полностью изучены. Это связано с относительно малым периодом катамнестического наблюдения, комплексным характером патологии и ограниченным числом научных исследований с высоким уровнем доказательности, посвященных данной проблеме. Так как COVID-19 является новым заболеванием, число публикаций о его связи с неврологическими осложнениями, как в остром периоде, так и после него, постоянно увеличивается. На сегодняшний день остается открытым для обсуждения вопрос будет ли эта инфекция связана с более долговременными неврологическими последствиями. Изучение литературных источников показал, что в настоящее время актуальной и важной задачей является представление анализа спектра неврологических нарушений при COVID-19 и в отдаленном периоде, что и явилось обоснованием проведения данного исследования. Изучение данной темы будет способствовать улучшению исходов для пациентов, оптимизации медицинского ухода и разработке новых подходов к лечению и реабилитации.

Цель исследования:

На основании анализа неврологических нарушений острого периода COVID-19 изучить риск развития стойких неврологических нарушений в постковидном периоде.

Задачи исследования:

1. Изучить спектр неврологических нарушений в остром периоде COVID-19.
2. Провести сравнительный анализ неврологических нарушений острого и постковидного периодов COVID-19.
3. Изучить риски развития стойких неврологических нарушений в постковидном периоде

Научная новизна исследования:

1. Изучена частота и спектр неврологических нарушений, как в остром периоде COVID-19, так и в постковидном периоде, с выделением ранних маркеров стойких неврологических нарушений.

2. На основе предикторных значений неврологических нарушений в остром периоде COVID-19 разработан пошаговый алгоритм прогноза стойких неврологических нарушений.

Теоретическая и практическая значимость:

Разработан алгоритм прогнозирования стойких неврологических нарушений, способствующий своевременному выявлению и оценке риска реализации в отдаленном периоде.

Результаты исследования могут служить основанием для внесения дополнений в клинические протоколы диагностики и лечения головной боли, могут быть использованы при разработке методических рекомендаций по головной боли для врачей-неврологов.

Результаты диссертационной работы внедрены в учебный процесс кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии НАО «ЗКМУ им. Марата Оспанова», а также в практическое здравоохранение.

Положения, выносимые на защиту

1. Неврологические нарушения в остром периоде COVID-19 представлены поражениями центральной и периферической нервной системы, частота которых составила 42,8% (95% ДИ 40,2-45,4%). Превалировали нарушение обоняния - 73,5% (95% ДИ 69,4-77,3%), нарушение вкуса - 63,2% (95% ДИ 58,8-67,4%) и головная боль - 31,9% (95% ДИ 27,8-36,2%). Взаимосвязь частоты и выраженности клинических проявлений со степенью тяжести COVID-19 выявлена при поражениях центрального звена нервной системы (ОНМК, острый энцефалит, острые симптоматические эпилептические приступы, вторичная головная боль) ($p < 0,05$).

2. Частота неврологических нарушений в постковидном периоде снизилась до 11,8% (95% ДИ 10,2-13,6), при этом нарушение обоняния и вкуса полностью восстановились. В этом периоде дебютировали когнитивные нарушения, нарушение сна и депрессивный синдром. Стойкими неврологическими нарушениями явились головная боль напряжения, депрессивный синдром и когнитивные нарушения.

Интенсивность головной боли в динамике снизилась от $5,49 \pm 2,39$ до $1,62 \pm 0,98$ и от $5,69 \pm 3,24$ до $2,39 \pm 1,91$ баллов по шкале ВАШ при II и III степени ($p < 0,001$), соответственно.

Тяжесть депрессивного синдрома в динамике была легкой при II и III степени ($8,00 \pm 0,0$ и $9,24 \pm 0,79$ баллов по шкале HDRS, соответственно), тогда как при IV степени оставалась тяжелой ($18,5 \pm 0,57$ баллов) ($p < 0,05$).

Выраженность когнитивного нарушения в динамике улучшились у пациентов III степени ($p = 0,004$), в то время как при IV степени не достигли улучшения ($p = 0,096$).

3. Анализ логистической регрессии для стойких нарушений показал: для когнитивных нарушений ОР 31,88 (95%ДИ: 22,52-43,25) при факторе возраст 75-90 лет и ОР 49,19 (95% ДИ: 39,62-61,22) при факторе IV степень COVID-19;

для головной боли напряжения ОР 3,7 (95% ДИ: 1,7 – 7,9) при факторе возраст 45-59 лет и при факторе III степень COVID-19 – ОР 7,9 (95%ДИ: 3,7 – 16,8); для депрессивного синдрома при III степени ОР составил 22,5 (95% ДИ: 54,1 – 9,3).

Апробация работы.

Основные положения диссертации были представлены на расширенном заседании Научной проблемной комиссии ЗКМУ имени Марата Оспанова.

Результаты проведенного исследования были доложены:

1. XVI международная конференция «Дистанционное образование в медицине», 19-20 февраля 2021 г., Узбекистан, г. Ташкент, с докладом на тему: Спектр неврологических нарушений при COVID-19;

2. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы неврологии», 24-25 марта 2021 г., Узбекистан, г. Ташкент, с докладом на тему: Неврологические нарушения при COVID-19;

3. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы коморбидной неврологии», 21.04.2021 г. в Сибайском медицинском округе Республики Башкортостан, г. Уфа, с докладом на тему: Особенности головных болей у пациентов с COVID-19;

4. Научно-практическая конференция с мастер-классом «COVID-19 сегодня: мультидисциплинарный взгляд», 26 мая 2021 года, Республики Башкортостан, г. Уфа, с докладом на тему: Редкие неврологические состояния, ассоциированные с COVID-19;

5. The second international scientific – practical virtual conference in modern medicine "Woman's health and reproductive endocrinology: prognosis, achievement and challenges" Estonia-Tallinn, July 30-31, 2021, Azerbaijan-Estonia-Georgia-Kazakhstan-Turkey, с докладом на тему: Нарушение мозгового кровообращения при COVID-19;

6. Сборник научных статей по материалам VI международной научно-практической конференции Прикаспийских государств «Актуальные вопросы современной медицины», Прикаспийский вестник медицины и фармации. Периферическая нейропатии обонятельного нерва при COVID-19. 2021, Том 2, №2, С. 6-10.

7. Принятые тезисы на научно-практическую конференцию «СОВРЕМЕННАЯ МЕДИЦИНА: НОВЫЙ ПОДХОД и АКТУАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ» среди медицинских образовательных организаций Казахстана, ближнего и дальнего зарубежья, приуроченную к Всемирному дню остеопороза (ВДОП), проводимую в рамках НТП АР09563004 «Особенности метаболизма и состояния минеральной плотности костной ткани у девочек-подростков с первичной дисменореей». Assessment of cognitive function by MoCa scale in patients with COVID-19, Vol. 57, issue 2, Декабрь 2021, p. 39

8. Международная междисциплинарная телеконференция неврологов и ортопедов, «Какому пациенту поможет невролог: Российские и международные данные», 26.01.2022 г., Республика Башкортостан, г. Уфа, с докладом на тему: Психические расстройства у пациентов с коронавирусной инфекцией: роль невролога;

9. LXI международная научная конференция молодых ученых «НАУКА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА», посвященная 65-летию Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, 27-28 апреля 2022 г., с докладом на тему: Cranial nerve damage in coronavirus infection;

10. X Ежегодная Международная Научно-Практическая Конференция «Актуальные вопросы медицины» и «IV спутниковый форум по общественному здоровью и политике здравоохранения», 27-28 апреля 2023 г., г. Баку, Азербайджан, с докладом на тему: Влияние COVID-19 на нервную систему;

11. LXII международная научная конференция молодых ученых «НАУКА: ВЧЕРА, СЕГОДНЯ, ЗАВТРА», посвященная 65-летию студенческого научного общества Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова, 27 апреля 2023 года, с докладом на тему: Использование госпитальной шкалы Гамильтона у больных коронавирусной инфекцией.

Публикации по теме диссертации

Опубликовано 7 научных печатных работ:

6 статьи в изданиях, индексируемых в информационной базе Scopus:

1. M. Jumagaliyeva, D. Ayaganov, S. Saparbayev, N. Tuychibaeva, I.A. Abdelazim, Y. Kurmambayev, Z. Khamidullina, S. Yessenamanova. Possible mechanism of central nervous system targeting and neurological symptoms of the new coronavirus (COVID-19): literature review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*. 2023 Vol. 27 № 19, p. 9420-9428.

2. Merey Bakytzhanovna Jumagaliyeva, Dinmukhamed Nurniyazovich Ayaganov, Ibrahim Anwar Abdelazim, Samat Sagatovich Saparbayev, Nodira Miratalievna Tuychibaeva, Yergen Jumashevich Kurmambayev. Relation between Guillain-Barré syndrome and COVID-19: Case-Series. *Journal of Medicine and Life*. 2023 Vol. 16 № 9 p. 1433-1435.

3. Merey Bakytzhanovna Jumagaliyeva, Dinmukhamed Nurniyazovich Ayaganov, Ibrahim Anwar Abdelazim, Samat Sagatovich Saparbayev, Nodira Miratalievna Tuychibaeva, Yergen Jumashevich Kurmambayev. Acute cerebrovascular events and inflammatory markers associated with COVID-19: an observational study. *Journal of Medicine and Life*. 2023 Vol. 16 № 10 p. 1482-1487.

4. Алиева М.Б., Сапарбаев С.С., Аяганов Д.Н., Курмангазин М., Туйчибаева Н.М. Neurological aspects of COVID-19. *Kazan Medical Journal*. 2021. Vol. 102 № 6 p. 877-886.

5. Jumagaliyeva M.B., Ayaganov D.N., Yuldashev V.L., Akhmadeeva L.R. A clinical case of co-occurring mental disorder and coronavirus infection. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2023, Vol. 22 № 1 p. 170–173

6. Jumagaliyeva M.B., Ayaganov D.N., Saparbayev S.S., Tuychibaeva N.M. Hypoxic encephalopathy of patients with COVID-19. *Iranian Journal of War and Public Health*. 2022 Vol. 14 № 4 p. 401-408

1 статья в журналах, рекомендованных Комитетом по обеспечению качества в сфере науки и высшего образования Министерства образования и науки Республики Казахстан (КОКСНВО):

1. М.Б. Джумагалиева, Д.Н. Аяганов, С.С. Сапарбаев, А.О. Умурзакова. Изменение психического статуса у пациентки на фоне новой коронавирусной

инфекции (клинический случай). Фармация Казахстана. 2022 Июнь; Выпуск 3 (242): 65-70

4 тезиса - в сборниках Международных научно-практических конференций
3 акта внедрения:

В практическое здравоохранение:

- Акт внедрения НИР №200 от «13» декабря 2021 года, «Использование шкалы NIHSS у пациентов с COVID-19 для оценки неврологического статуса, диагностики инсульта»;

- Акт внедрения НИР №201 от «13» декабря 2021 года, «Аносмия и агевзия как потенциальные симптомы COVID-19»;

В учебный процесс:

- Акт внедрения НИР №199 от «23» декабря 2021 года, «Неврологические расстройства при COVID-19»;

Личный вклад автора

Автором был проведён тщательный анализ научных источников, относящихся к теме диссертации. Все части данной исследовательской работы, включая цели, задачи, программу исследования, обработку. Статистических данных, интерпретацию полученных результатов, выводы и практические рекомендации, были выполнены автором самостоятельно.

Материалы и методы исследования:

Проведено проспективное когортное исследование в период с 1 февраля по 30 апреля 2021 года. Работа выполнена в городе Актобе на клинических базах НАО «Западно-Казахстанского медицинского университета имени Марата Оспанова»: Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр, ГКП «Областная клиническая инфекционная больница», Актюбинский областной центр психического здоровья, а так же специализированное лечебно-профилактическое предприятие.

Применялась сплошная последовательная выборка. С диагнозом «Коронавирусная инфекция» в стационары госпитализированы 2708 пациентов, из них 1415 пациентов были ПЦР подтвержденными. Симптомы неврологических нарушений были выявлены у 606 пациентов, из них 495 пациентов подписали информированное согласие на участие в исследовании. Таким образом, окончательная выборка составила 495 пациентов с II, III и IV степенями тяжести COVID-19 (пациенты с I степенью тяжести не были госпитализированы в стационары).

При первичном осмотре было проведено объективное неврологическое обследование с применением специализированных шкал и опросников. Во время визита через 3 месяца (ранний постковидный период) и 6 месяцев (поздний постковидный период) была проведена оценка неврологического статуса по тем же шкалам и опросникам.

Объединенные оценки эпидемиологических исследований неврологических осложнений при COVID-19, согласно литературным данным, колеблется от 8% до 36,4% [6]. Согласно статистическому отчёту в Актюбинской области проживают 616565 взрослого населения (stat.gov.kz). Используя статистическую программу «EpiInfo™» (официальный сайт

<http://www.cdc.gov/epiinfo/>) и подсчитав в разделе «StatCalc» репрезентативная выборка с поправкой по альфа-ошибке 5% и бета-порогом 20% (мощность 80%) объём выборки должен составить 404 пациента. Наша выборка, согласно критериям включения, составила 495.

Тяжесть COVID-19 классифицирована согласно клиническому протоколу диагностики и лечения коронавирусной инфекции у взрослых, одобренный Объединенной комиссией по качеству медицинских услуг Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 15 июля 2020 года, протокол №106.

Возраст пациентов был классифицирован согласно ВОЗ: 18-44 лет – молодой, 45-59- средний, 60-74 – пожилой, 75-90 – старческий возраст.

Клиническое исследование пациентов включало в себя оценку по шкалам: для оценки уровня нарушения сознания и степени комы использовалась шкала тяжести комы Глазго. Для определения тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США применялась шкала NIHSS. Для измерения интенсивности головной боли применялась визуальная аналоговая шкала ВАШ. Для оценки степени когнитивных расстройств применялась монреальская шкала оценки когнитивных функции MoCA. Для определения уровня депрессии и тревоги применялась шкала HDRS. При выявлении эпилептических приступов применялась классификация ILAE2017.

В работе соблюдены принципы Хельсинской Декларации Всемирной Медицинской Ассоциации, 1964, обновленной в октябре 2013 г. на 64-ой Генеральной Ассамблее ВМА, Форталеза, Бразилия.

Диссертационное исследование прошло экспертизу локальной комиссии по биоэтике при НАО ЗКМУ имени Марата Оспанова г. Актобе от 21.01.2021 г., протокол №1.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 90 лет;
- положительный ПЦР-тест на РНК SARS-CoV-2;
- наличие неврологического нарушения

Критерии исключения:

- возраст до 18 лет и старше 90 лет;
- отрицательный результат ПЦР-теста;
- уязвимая группа пациентов (декомпенсированные по соматическим заболеваниям, беременные);
- повторный случай заболевания COVID-19;
- пациенты с неврологическими нарушениями, не связанными по времени с COVID-19.

С учетом критериев включения и исключения, согласно поставленной цели и задачам, проведено проспективное когортное исследование.

1 задача: **Изучить спектр неврологических нарушений в остром периоде COVID-19.**

Было проведено проспективное исследование. В остром периоде COVID-19 все 1415 пациентов осмотрены на наличие неврологических нарушений.

Неврологические нарушения были зарегистрированы у 495 пациентов. Все пациенты были ранжированы по степеням тяжести COVID-19 (II, III, IV), по возрасту, согласно классификации ВОЗ (4 категории). Определялась связь между возрастом пациентов и тяжестью COVID-19. Диагностированные нарушения разделены на поражение ЦНС и ПНС. Изучалась частота встречаемости неврологических нарушений в разрезе всего спектра нарушений, а также по степеням тяжести COVID-19.

2 задача: Провести сравнительный анализ неврологических нарушений острого и постковидного периодов COVID-19.

В постковидном периоде (через 3 и 6 месяцев) повторно проведен неврологический осмотр. Проведена сравнительная оценка динамики показателей частоты встречаемости неврологических нарушений в разрезе степеней тяжести COVID-19, в сравнении с острым периодом. С учетом выздоровевших пациентов, летальных случаев и повторно заболевших COVID-19, в период через 3 и 6 месяцев выборка составила 459 и 433 пациентов, соответственно. На основании сравнительного анализа выделены следующие стойкие неврологические нарушения: неврологический дефицит вследствие ОНМК, энцефалита и СГБ, депрессивный синдром, эпилепсия, когнитивные нарушения и головная боль.

3 задача: Изучить риски развития стойких неврологических нарушений в постковидном периоде.

Стойкими неврологическими нарушениями явились когнитивные нарушения, головная боль напряжения и депрессивный синдром, для каждого из которых был проведен анализ логистической регрессии для прогнозирования стойкости неврологических нарушений. Разработана прогностическая модель для определения вероятности возникновения стойких неврологических нарушений через 6 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19 в зависимости от факторов, для решения которых проведен анализ логистической регрессии. Изучалось влияние таких факторов, как пол, возраст и тяжесть COVID-19.

Статистические методы исследования:

Первичный описательный анализ проводился для изучения характеристик и распределения переменных.

Для анализа демографических факторов, порядковых признаков использовалась описательная статистика. Анализ взаимосвязи между степенью тяжести COVID-19 и возрастом пациентов осуществлялся с помощью непараметрической ранговой корреляции по Спирмену. Для описания количественных переменных применялись среднее значение и стандартное отклонение в виде « $M \pm S$ ». Для описания спектра неврологических нарушений на каждом этапе оценки применялся непараметрический критерий Уилкоксона для оценки различий между двумя зависимыми выборками, измеренными с использованием порядковой шкалы. Для определения статистической достоверности различий между группами для бинарных и номинальных шкал использовался метод Хи-квадрат Пирсона. Для сравнения частоты распределения неврологических нарушений в зависимых группах, в остром и постковидном периодах применялся критерий Макнемара. Для изучения

динамики (для выявления различий между группами) неврологических нарушений в зависимости от степени тяжести COVID-19 в остром и постковидном периодах использовался дисперсионный анализ ANOVA.

Для прогностической модели и выявления риска головной боли, депрессии и когнитивных нарушений в отдаленном периоде в зависимости от их характеристик в остром периоде применялся анализ логистической регрессии. До анализа логистической регрессии для головной боли с целью устранения систематических различий сравниваемых групп и обеспечения максимальной сопоставимости основной и референтной групп по имеющимся конфаундерам применялся метод псевдорандомизации. Уровень статистической значимости был зафиксирован на уровне 0,05.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакетов прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 25 (SPSS Inc., Чикаго, Иллинойс, США), а для графического представления использовалось программное обеспечение GraphPad (Версия 9.5.1, Сан-Диего, Калифорния, США).

Основные результаты исследования.

Характеристика неврологических нарушений в остром периоде COVID-19.

Неврологические проявления COVID-19 представлены нарушениями центрального и периферического звена нервной системы у 495 (35%) пациентов, всего признаков было 1077 (1 пациент имел несколько неврологических нарушений одновременно). Неврологические нарушения в остром периоде COVID-19 представлены поражениями центральной и периферической нервной системы, частота которых составила 42,8% (95% ДИ 40,2-45,4%). Превалировали нарушение обоняния - 73,5% (95% ДИ 69,4-77,3%), нарушение вкуса - 63,2% (95% ДИ 58,8-67,4%) и головная боль - 31,9% (95% ДИ 27,8-36,2%). Взаимосвязь частоты неврологических нарушений со степенью тяжести COVID-19 (II, III, IV степени) выявлена при ОНМК (4,9%, 11,3%, 43,3%); остром энцефалите (1,5%, 4,2%, 13,3%); острых симптоматических эпилептических приступах (1,9%, 5,4%, 18,3%), дисметаболической энцефалопатии (5,2%, 9,5%, 13,3%) и вторичной головной боли (23,2%, 44,6%, 35%), соответственно ($p < 0,05$), а при головной боли отмечается взаимосвязь и с ее интенсивностью (по шкале ВАШ): у пациентов II и III степени значилась как «сильная» ($4,20 \pm 2,35$ и $5,86 \pm 2,58$ баллов), у пациентов IV степени как «сильнейшая» ($7,23 \pm 1,75$ баллов).

Сравнительная характеристика неврологических нарушений раннего и позднего постковидного периодов с острым периодом.

Частота неврологических нарушений в постковидном периоде снизилась до 11,8% (95% ДИ 10,2-13,6), при этом нарушение обоняния и вкуса полностью восстановились. В этом периоде дебютировали когнитивные нарушения, нарушение сна и депрессивный синдром. Стойкими неврологическими нарушениями явились головная боль напряжения, депрессивный синдром и когнитивные нарушения. Интенсивность головной боли в динамике снизилась от $5,49 \pm 2,39$ до $1,62 \pm 0,98$ и от $5,69 \pm 3,24$ до $2,39 \pm 1,91$ баллов по шкале ВАШ

при II и III степени ($p < 0,001$), соответственно. Тяжесть депрессивного синдрома в динамике была легкой при II и III степени ($8,00 \pm 0,0$ и $9,24 \pm 0,79$ баллов по шкале HDRS, соответственно), тогда как при IV степени оставалась тяжелой ($18,5 \pm 0,57$ баллов) ($p < 0,05$). Выраженность когнитивного нарушения в динамике улучшились у пациентов III степени ($p = 0,004$), в то время как при IV степени не достигли улучшения ($p = 0,096$).

Изучить риски развития стойких неврологических нарушений в постковидном периоде.

Стойкими неврологическими нарушениями явились когнитивные нарушения, головная боль напряжения и депрессивный синдром, для каждого из которых был проведен анализ логистической регрессии для прогнозирования стойкости неврологических нарушений. Нами была разработана прогностическая модель, включающая определенные факторы (пол, возраст и тяжесть COVID-19) для определения вероятности возникновения отдаленных неврологических последствий в постковидном периоде. Достоверными факторами риска для когнитивных нарушений являются: III степень увеличивает шансы в 26,29 раз (95% ДИ: 11,41-37,49), а IV – в 49,19 раз (95% ДИ: 39,62-61,22); возраст 60-74 лет – в 2,62 раз (95% ДИ: 1,22-5,61) и возраст 75-90 лет – в 31,88 раз (95% ДИ: 22,52-43,25). Факторами риска для головной боли являются: III степень увеличивает шансы в 7,9 раз (95% ДИ: 3,7 – 16,8), IV – в 3,5 раза (95% ДИ: 1,5 – 7,9); возраст 45-59 лет – в 3,7 раз (95% ДИ: 1,7 – 7,9), 60-74 лет – в 4,2 раз (95% ДИ: 0,6 – 7,6) и 75-90 лет – в 7,6 раза (95% ДИ: 0,4 – 14,9). Факторами риска для депрессивного синдрома явились: III степень увеличивает риск в 22,5 раз (95% ДИ: 5,1 – 9,3), IV – в 4,9 раз (95% ДИ: 1,8 – 1,3).

Выводы:

1. Частота неврологических нарушений в остром периоде COVID-19 составила 42,8% (95% ДИ 40,2-45,4%) и представлены поражениями центральной и периферической нервной системы. Превалировали нарушение обоняния - 73,5% (95% ДИ 69,4-77,3%), нарушение вкуса - 63,2% (95% ДИ 58,8-67,4%) и головная боль - 31,9% (95% ДИ 27,8-36,2%). Выявлена взаимосвязь частоты и выраженности клинических проявлений со степенью тяжести COVID-19 ($p < 0,05$).

2. Частота неврологических нарушений в постковидном периоде снизилась до 11,8% (95% ДИ 10,2-13,6), при этом нарушение обоняния и вкуса полностью восстановились. В этом периоде впервые манифестировали когнитивные нарушения, нарушение сна и депрессивный синдром. Стойкими неврологическими нарушениями явились головная боль напряжения, интенсивность которой в динамике снизилась только при II и III степени ($p < 0,001$), при IV степени депрессивный синдром ($p < 0,05$) и когнитивные нарушения оставались тяжелыми.

3. В постковидном периоде риск когнитивных нарушений при IV степени составляет ОР 49,19 (95%ДИ: 39,62-61,22), депрессивного синдрома при III степени – ОР 22,5 (95%ДИ: 54,1-9,3), головной боли напряжения при III степени – ОР 3,7 (95% ДИ: 1,7 – 7,9) и при возрасте 45-59 лет – ОР 7,9 (95%ДИ: 3,7 – 16,8).