

НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени Марата  
Оспанова»

УДК: 616.8:578.834.1

На правах рукописи

**ДЖУМАГАЛИЕВА МЕРЕЙ БАКЫТЖАНОВНА**

**Изучение неврологических аспектов COVID-19 в остром и постковидном  
периодах**

8D10102 – Медицина

Диссертация на соискание степени  
доктора философии (PhD)

Научные консультанты  
PhD, ассоц. проф. Аяганов Д.Н.  
PhD, к.м.н., ассоц. проф. Сапарбаев С.С.

Зарубежный научный консультант  
д.м.н., доц. Туйчибаева Н.М.  
Ташкентская медицинская академия  
(Узбекистан)

Республика Казахстан  
Актобе, 2025

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ</b> .....	3
<b>ОПРЕДЕЛЕНИЯ</b> .....	5
<b>ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ</b> .....	6
<b>ВВЕДЕНИЕ</b> .....	8
<b>1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ</b> .....	14
1.1 Общие сведения о коронавирусной инфекции.....	14
1.2 Клинические проявления коронавирусной инфекции.....	15
1.3 Механизмы повреждения нервной системы коронавирусной инфекцией.....	16
1.4 Клинические варианты поражения нервной системы при COVID-19.....	17
1.5 Постковидный синдром .....	25
<b>2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ</b> .....	28
2.1 Общая характеристика работы .....	28
2.2 Методы и процедуры исследования.....	30
2.3 Статистическая обработка данных .....	35
<b>3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ</b> .....	37
3.1 Спектр неврологических нарушений в остром периоде COVID-19.....	37
3.2 Сравнительный анализ неврологических нарушений острого и постковидного периодов COVID-19.....	44
3.3 Формирование рискованных классов развития стойких неврологических нарушений.....	55
<b>4 ОБСУЖДЕНИЕ</b> .....	59
<b>ЗАКЛЮЧЕНИЕ</b> .....	65
<b>ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ</b> .....	66
<b>СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ</b> .....	67
<b>ПРИЛОЖЕНИЯ</b> .....	84

## НОРМАТИВНЫЕ ССЫЛКИ

В настоящей диссертации использованы ссылки на следующие стандарты:  
ГОСТ 7.32-2001. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления (изменения от 2006 г.).

ГОСТ 7.1-2003. Библиографическая запись. Библиографическое описание. Общие требования и правила составления.

Закон Республики Казахстан. О науке: принят 18 февраля 2011 года, №407-IV (с изменениями и дополнениями по состоянию на 01.01.2022 г.).

Приказ Министра образования и науки Республики Казахстан. Об утверждении государственных общеобязательных стандартов образования всех уровней образования от 31 октября 2018 года №604 (зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 1 ноября 2018 года, №17669).

ГОСТ 7.32-2017. (Межгосударственный стандарт). Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Отчет о научно-исследовательской работе. Структура и правила оформления.

ГОСТ 15.101-98. (Межгосударственный стандарт). Система разработки и постановки продукции на производство. Порядок выполнения научно-исследовательских работ.

ГОСТ 8.417-2002. Государственная система обеспечения единства измерений. Единицы величин.

ГОСТ 7.12-93. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Библиографическая запись. Сокращение слов на русском языке. Общие требования и правила.

ГОСТ 7.54-88. Система стандартов по информации, библиотечному и издательскому делу. Представление численных данных о свойствах веществ и материалов в научно-технических документах. Общие требования и правила

Клинический протокол диагностики и лечения «Коронавирусная инфекция COVID-19». РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК). Клинические протоколы МЗ РК от 15 июля 2020 года №106.

Клинический протокол диагностики и лечения «Состояние после COVID-19 (постковидный синдром) у взрослых». РЦРЗ (Республиканский центр развития здравоохранения МЗ РК) Клинические протоколы МЗ РК от 30 января 2023 года №178.

Об утверждении Санитарных правил «Санитарно-эпидемиологические требования к организации и проведению санитарно-противоэпидемических, санитарно-профилактических мероприятий при острых респираторных вирусных инфекциях, гриппе и их осложнениях (пневмонии), менингококковой инфекции, коронавирусной инфекции COVID-19, ветряной оспе и скарлатине» Приказ и.о. Министра здравоохранения Республики Казахстан от 27 мая 2021 года №ҚР ДСМ-47. Зарегистрирован в Министерстве юстиции Республики Казахстан 27 мая 2021 года №22833. <https://adilet.zan.kz/rus/docs/V2100022833>

Постановление Главного государственного санитарного врача Республики Казахстан от 25 марта 2022 года №16 О мерах профилактики коронавирусной инфекции в Республике Казахстан (с изменениями по состоянию на 12.08.2022г.).

## ОПРЕДЕЛЕНИЯ

В настоящей диссертации применяют следующие термины с соответствующими определениями:

**Коронавирусная инфекция (COVID-19)** - острое инфекционное заболевание, вызываемое SARS-CoV-2 с аэрозольно-капельным и контактно-бытовым механизмом передачи.

**Неврологические нарушения** – это группа состояний, затрагивающих центральную и периферическую нервную систему, которые могут проявляться через изменения в двигательных функциях, чувствительности, когнитивных способностях, эмоциональном состоянии или в виде нарушений работы органов чувств. Эти нарушения могут быть вызваны широким спектром причин, включая генетические факторы, травмы, инфекции, заболевания, а также нарушения обмена веществ и кровообращения в нервной системе.

**Острая коронавирусная инфекция COVID-19** – признаки и симптомы COVID-19 продолжительностью до 4 недель.

**Продолжительная симптоматика (подострая фаза) COVID-19**- описывается как наличие признаков болезни, продолжающихся от четырех до двенадцати недель.

**Постковидный синдром (состояние после COVID-19)** – это состояние, при котором симптомы возникают вовремя или после перенесенной инфекции и сохраняются более двенадцати недель, не поддающиеся объяснению через другие диагнозы. Это состояние может проявляться различными симптомами, поражающими разные системы организма и изменяющимися со временем.

## ОБОЗНАЧЕНИЯ И СОКРАЩЕНИЯ

АПФ2	Ангиотензин превращающий фермент 2
АСТ	Аспартатаминотрансфераза
ВАШ	Визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	Всемирная Организация Здравоохранения
ГАМК	Гамма аминокислотная кислота
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ДВС	Диссеминированное внутрисосудистое свертывание
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИЛ-6	Интерлейкин-6
ИФН	Интерферон
КТ	Компьютерная томография
МРТ	Магнитно-резонансная томография
ОНМК	Острое нарушение мозгового кровообращения
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	Острый респираторный дистресс синдром
ОТ-ПЦР	Метод полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией
ПКС	Постковидный синдром
ПНС	Периферическая нервная система
ПТСР	Посттравматическое стрессовое расстройство
РНК	Рибонуклеионовая кислота
СГБ	Синдром Гийена-Барре
СМЖ	Спинальная жидкость
ФНО- $\alpha$	Фактор некроза опухолей альфа
ЦНС	Центральная нервная система
ШКГ	Шкала комы Глазго
ГБ	Головная боль
ГК	Головокружение
Деп	Депрессия
К1	Катамнез 1 (через 3 месяца)
К2	Катамнез 2 (через 6 месяцев)
КН	Когнитивные нарушения
НВ	Нарушение вкуса
НО	Нарушение обоняния
НС	Нарушение сна
НЧН	Нейропатия черепных нервов
ОП	Острый период
ОСЭП	Острые симптоматические эпилептические приступы
ПН	Периферические нейропатии
Энц	Энцефалит
Эпил	Эпилепсия
BE FAST	Balance Eye Face Arm Speech Time - Скрининговая шкала

COVID-19	для выявления первых симптомов инсульта англ. COrona VIRus Disease 2019, новое коронавирусное заболевание
HDRS	Hamilton Rating Scale for Depression – Шкала Гамильтона для оценки депрессии
ILAE	англ. International League Against Epilepsy, международная лига против эпилепсии
MoCa	Montreal Cognitive Assessment (MoCA) - Монреальская шкала когнитивной оценки
NIHSS	англ. National Institutes of Health Stroke Scale Шкала инсульта национальных институтов здравоохранения
NMDA	Ионотропный рецептор глутамата, селективно связывающий N-метил-D-аспартат
SARS-CoV-2	англ. Severe acute respiratory syndrome – related coronavirus 2, коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома – 2

## ВВЕДЕНИЕ

**Актуальность исследования.** Пандемия COVID-19 осталась в истории как чрезвычайное положение в системе здравоохранения. В декабре 2019 г. в китайском городе Ухань, столице провинции Хубэй, произошла вспышка новой коронавирусной инфекции с клиническими проявлениями лихорадки, сухого кашля, одышки и пневмонии. Количество заболевших людей и география распространения заболевания резко возрастало с каждым днем [1]. В последующем, кроме вышеописанных клинических проявлений, в остром периоде заболевания имели место и неврологические нарушения [2]. ВОЗ официально объявила 11 марта 2020 г. вспышку коронавирусной инфекции глобальной пандемией [3]. Коронавирусная инфекция вызывается вирусом SARS-CoV-2, который обладает высокой контагиозностью и может протекать как бессимптомно, так и в крайней тяжёлой форме, особенно при наличии коморбидного фона [4]. Вирус продемонстрировал способность поражать не только дыхательную систему, но и другие органы и системы, примерно у 2/3 пациентов регистрировались различные неврологические симптомы [5]. В начале 2020 года вирус SARS-CoV-2 был признан потенциальным нейротропным вирусом. Одно из первых когортных исследований в 2020 году показало, что из 214 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19, 36,4% имели неврологические проявления [6].

Как известно, неврологические нарушения условно классифицируются на две категории: центральные и периферические. Центральные проявления включают головную боль, головокружение, угнетение сознания, энцефалопатию, в том числе некротизирующую геморагическую энцефалопатию, когнитивные расстройства, эпилептические приступы, двигательные нарушения, острые нарушения мозгового кровообращения, острый энцефалит и миелит. Периферические расстройства включают изолированную дисфункцию черепных нервов (аносмию и агевзию), синдром Гийена-Барре (СГБ) и миозитоподобное повреждение мышц [7-9]. Частота неврологических осложнений от SARS-CoV-2 точно неизвестна. У пациентов с тяжелым течением COVID-19 чаще наблюдаются неврологические осложнения, чем у пациентов с легкой тяжестью [10].

Нейропатия и энцефалопатия, возникающие на фоне COVID-19, являются серьезными осложнениями; эпидемиология, диагностические критерии и методы лечения которых еще не полностью изучены [11]. Независимо от прямого или опосредованного действия повреждения вирусом центральной нервной системы (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС) может оказаться необратимым. В настоящее время уже наблюдается популяция пациентов со стойкими неврологическими нарушениями, симптомы которых сохраняются более 12 недель после выздоровления и отрицательно сказываются на качестве жизни и общем состоянии здоровья. Эти пациенты нуждаются в постоянном медицинском наблюдении специалистов различных направлений и в медико-психологической реабилитации, разработка

которой еще не завершена. Понимание спектра этих нарушений и их патогенеза имеет критическое значение для разработки протоколов лечения и реабилитационных программ. Пациенты, перенесшие COVID-19, в первую очередь столкнулись с физическими последствиями болезни, так как многие из них перенесли её в тяжелой форме. Однако наряду с этим, они также встретились с различными психологическими проблемами. Несмотря на то, что в начале пандемии медики сосредоточились на физическом здоровье, уже через несколько месяцев стало очевидно, что психологические проблемы могут представлять серьезную угрозу для здоровья пациентов [12].

Спектр, характер и влияние неврологических осложнений COVID-19 на здоровье человека и его качество жизни ещё не полностью изучены. Это объясняется коротким сроком катамнестического наблюдения, сложностью течения заболевания 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 [13].

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 [14]. 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 [15,16].

Изучение литературных источников показало, что в настоящее время актуальной и важной задачей является представление анализа диапазона неврологических нарушений, как в остром периоде заболевания COVID-19, так и в постковидном периоде, что и явилось обоснованием проведения данного исследования. Изучение данной темы будет способствовать улучшению исходов для пациентов, оптимизации медицинского ухода и разработке новых подходов лечения 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 маркероустойчивых 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. Результаты проведенного исследования доложены на:**

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». Периферическая нейропатии обонятельного нерва при COVID-19. Прикаспийский вестник медицины и фармации, 2021, Том 2, №2, С. 6-10.

7. Scientific and Practical Conference “Modern medicine: a new approach and relevant research” among the medical educational organizations of Kazakhstan, FSU and beyond, confined to the World Osteoporosis Day (WOD) conducted within the framework of NTP AR09563004 “Features of metabolism and the state of bone mineral density in adolescent girls with primary dysmenorrhea”. 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**

По теме диссертации опубликовано 7 научных печатных работ: 6 (шесть) научных печатных работ в журналах, индексируемых в информационной базе Scopus, 1 (одна) статья в научном издании, рекомендованном Комитетом по контролю в сфере образования и науки РК:

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 Oct; 27(19):9420-9428.

2. Merey Bakytzhanovna Jumagaliyeva, Dinmukhamed Nurniyazovich Ayaganov, Ibrahim Anwar Abdelazim, Samat Sagatovich Saparbayev, Nodira Miratalievna Tuychibaeva, Yergen Jumashovich Kurmambayev. Relation between Guillain-Barré syndrome and COVID-19: Case-Series. *Journal of Medicine and Life*. 2023 Sep; 16(9):1433-1435.

3. Merey Bakytzhanovna Jumagaliyeva, Dinmukhamed Nurniyazovich Ayaganov, Ibrahim Anwar Abdelazim, Samat Sagatovich Saparbayev, Nodira Miratalievna Tuychibaeva, Yergen Jumashovich Kurmambayev. Acute cerebrovascular events and inflammatory markers associated with COVID-19: an observational study. *Journal of Medicine and Life*. 2023 Oct; 16(10):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. Dec; 102(6):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; 22(1):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 Nov; 14(4): 401-408

7. 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

#### **Внедрение результатов исследования**

Материалы научного исследования были внедрены в учебный процесс и практическое здравоохранение:

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

- 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»;

#### **Личный вклад автора**

В рамках настоящего исследования автором были разработаны цель и задачи исследования. Автором осуществлен сбор и интерпретация данных, проводился отбор пациентов в группы исследования, выполнялись клинические осмотры участников, велись длительные наблюдения в динамике, неврологическое обследование, нейропсихологическое тестирование, заполнялась индивидуальная регистрационная карта, формировалась электронная база данных, выполнялась статистическая обработка данных и анализ полученных результатов исследования. Автором подготовлены публикации и доклады. Автором были сформулированы научно обоснованные выводы и разработаны практические рекомендации.

#### **Объём и структура диссертации**

Диссертация изложена на 83 страницах компьютерного текста и включает следующие разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение полученных результатов, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы, приложения. Библиография включает 206 источников. Диссертация иллюстрирована 9 таблицами и 16 рисунками, которые отражают суть проделанной работы.

# 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

## 1.1 Общие сведения о коронавирусной инфекции

Эпидемия COVID-19, возникшая в Ухане (Китай), в декабре 2019 года, вызвала глобальное чрезвычайное положение в области здравоохранения из-за её быстрого распространения и высокой контагиозности. Возбудитель новой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 поражает не только органы дыхательной системы, вызывая острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), но и воздействует на нервную систему пациентов [17].

Данный вирус для проникновения в клетку использует рецепторы ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (АПФ), протеазы и фурин [18]. Эти рецепторы распространены практически во всех внутренних органах, включая головной мозг.

Ряд исследований показывают высокую экспрессию АПФ-2 в нейронах и глиальных клетках, а также в различных областях мозга, таких как перивентрикулярная зона головного мозга, обонятельная луковица и черная субстанция, что может свидетельствовать о повышенной уязвимости этих структур к вирусу. Поскольку обонятельная луковица играет ключевую роль в восприятии запахов, предположение о проникновении вируса в мозг через обонятельную луковицу или через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) очевидно [19,20].

Существует предположение, что в настоящее время повышается необходимость дальнейших исследований в области осложнений после коронавирусной инфекции. Это предположение обосновано, так как с начала пандемии вирус и его последствия остаются актуальными и требуют дальнейших исследований. На сегодняшний день актуально отслеживать мутации вируса и появление новых вариантов, изучать, как долго сохраняется иммунитет после вакцинации или перенесенной инфекции, а также исследовать долгосрочные эффекты заболевания, продолжать работу над новыми методами лечения и вакцинами, включая адаптацию существующих вакцин к новым вариантам вируса и т.д. Эти исследования помогут не только в борьбе с текущей пандемией, но и в подготовке к потенциальным будущим эпидемиям.

Согласно исследованиям, летучие мыши являются естественным резервуаром вируса SARS-CoV-2 [21]. Предполагается, что вирус может передаваться человеку через промежуточных хозяев - млекопитающих, питающихся летучими мышами, с последующим его распространением среди людей. В настоящее время основным источником заражения является инфицированный человек, включая периоды в конце инкубации, продромальный период и время проявления клинических симптомов [22].

SARS-CoV-2 обладает высокой вирулентностью и способностью к широкому распространению, включая воздушно-капельный, контактный, бытовой и фекально-оральный пути передачи. Базовое репродуктивное число для риска распространения эпидемии показывает от 2,0 до 3,0 [23]. Вторичный показатель заболеваемости дает представление о том, как социальное

поведение влияет на заразность. Вторичные показатели заболеваемости среди бытовых контактов были схожими в Южной Корее и Соединенных Штатах (7,5% и 10,5%, соответственно) [24,25].

Средний или медианный инкубационный период заболевания составляет от 5 до 6 дней. Ученые подсчитали, что у 2,5% пациентов симптомы проявятся в течение 2,2 дней (95% ДИ, 1,8–2,9 дней), а у 97,5% пациентов симптомы проявятся в течение 11,5 дней (95% ДИ, 8,2–15,6 дней) [26-28].

Длительность, в течение которой пациент с COVID-19 остается заразным, неясна. Предполагается, что пациент может продолжать выделять вирус даже после разрешения симптомов [29]. В исследовании, проведенном в Китае, медианная продолжительность выделения вируса составила 20 дней (межквартильный размах (IQR) 17,0–24,0) среди выживших людей [30].

Повторное инфицирование вирусом возможно из-за нестойкого иммунитета, вызванного предыдущим заражением. Это подчеркивает важность продолжения наблюдений и исследований для более глубокого понимания динамики иммунного ответа на инфекцию и разработки эффективных стратегий профилактики и лечения.

По данным ВОЗ, во всем мире зарегистрировано более 769 млн. случаев заражения COVID-19 и 6,9 млн. случаев смертей от этого заболевания [31]. В Казахстане в 2020 году количество смертей превысило 162 тысячи [32].

## **1.2 Клинические проявления коронавирусной инфекции**

Для COVID-19 характерно наличие клинических симптомов острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ): повышение температуры тела (90%), кашель (сухой или с небольшим количеством мокроты) в 80% случаев; одышка (55%); миалгия и утомляемость (44%); ощущение заложенности в грудной клетке (20%). Также могут отмечаться боль в горле, насморк, снижение обоняния и вкуса, признаки конъюнктивита. Наиболее тяжелая одышка развивается к 6-8-му дню от момента заболевания. Также установлено, что среди первых симптомов могут быть миалгия, спутанность сознания, головные боли (8%), кровохарканье (5%), диарея (3%), тошнота, рвота, сердцебиение. Данные симптомы в начале болезни могут наблюдаться и при отсутствии повышения температуры тела [33]. Многими учеными отмечено, что нервная система, а именно ее поражения, могут быть манифестными случаями, что может указывать на непосредственное поражение ЦНС этим вирусом, связанные с различными патогенетическими звеньями, основным из которых является общий воспалительный ответ на инфекцию [34].

Клинические варианты и проявления COVID-19: ОРВИ, пневмония, ОРДС, сепсис, септический шок, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), тромбозы и тромбоемболии [35].

В ходе первых исследований пандемии было выявлено комплексное воздействие вируса на человеческий организм. В исследовании Wu и его соавт., 2020 [36], подтвердили, что SARS-CoV-2 способен поражать не только дыхательную систему, но и вызывать неврологические симптомы.

Исследование вскрытий пациентов, умерших от COVID-19, показало отек мозга и частичную дегенерацию нейронов, что служит дополнительным подтверждением нейротропного потенциала вируса [37]. В одном из случаев было лабораторно подтверждено наличие SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости (СМЖ) пациента, что подчеркивает способность вируса поражать нервную систему [38].

Ученые из Сингапура обнаружили, что инкубационный период случаев локального заражения COVID-19 в Сингапуре варьировался от 1 до 12 дней с медианой 5 дней. Люди в возрасте 70 лет и старше имели более длительный инкубационный период, чем молодые люди, что предполагает необходимость более ранней диагностики у пожилых людей после контакта с ПЦР положительным случаем [39]. У пациентов пожилого возраста может наблюдаться атипичная картина заболевания без лихорадки и кашля вследствие сниженной реактивности организма. Симптомы COVID-19 могут быть невыраженными и не всегда соответствуют тяжести заболевания и его прогнозу. Атипичные симптомы COVID-19 у пациентов пожилого и старческого возраста включают делирий и бред. Молодые лица не исключение, у них также могут возникнуть осложнения с летальным исходом [40].

### **1.3 Механизмы повреждения нервной системы коронавирусной инфекцией**

Обладая нейротропностью, коронавирусы проникают в нервную систему по сенсорным и двигательным волокнам краниальных нервов, используя как ретроградный, так и антероградный транспорт внутри нейронов. После заражения клеток мозга вирус способен вызвать воспаление и демиелинизацию в течение короткого времени [41-49]. Предварительные данные Ненека, 2020, подтвердили способность проникать SARS-CoV-2 в нервную ткань через кровь [50]. Как известно, структуры ЦНС защищены от большинства инфекционных возбудителей, однако коронавирусы могут проникать в ЦНС через ГЭБ путем нейроретроградного транспорта [51]. Цитокиновый шторм, периферическое гипервоспалительное состояние, гипоксия способствует нарушению проницаемости ГЭБ [52]. У пациентов с пневмонией, вызванной COVID-19, часто развивается гипоксемия. Более того, многие авторы приводят примеры «тихой гипоксии» (также известной как «таинственная гипоксия» или «бессимптомная гипоксия»), которая проявляется гипоксией без признаков респираторной недостаточности [53]. Длительная гипоксия может привести к повреждению олигодендроглиальных клеток, индуцированной демиелинизации и микрокровоизлияниям в белое вещество и разрушению ГЭБ [54].

Еще одна гипотеза попадания SARS-CoV-2 в ЦНС заключается в миграции лейкоцитов, несущих вирус, через ослабленные церебральные барьеры. Этот путь называется «тройным конем» и впервые был предложен для других вирусов, таких как вирус иммунодефицита человека 1 и вирус клещевого энцефалита [55]. Лейкоциты, попадающие в ЦНС, продуцируют провоспалительные цитокины и хемокины, продукция хемокинов астроцитами

может увеличиваться вследствие воспаления. Такая последовательность событий может создать порочный круг нейровоспаления. Цитокины являются центральным звеном патофизиологии COVID-19. При цитокиновом шторме происходит неконтролируемая реакция иммунного характера, при которой происходит массовый выброс цитокинов, ведущий к интенсивному воспалению и повреждению тканей организма, часто приводит к серьезным осложнениям. Механизм «цитокинового шторма» обусловлен агрессивным иммунным ответом организма на внедрение инфекционного агента. Гиперцитокинемия активирует иммунные клетки в очаге воспаления, последние выделяют новую порцию цитокинов, формируя порочный круг. Иммунные клетки атакуют не только очаг воспаления, в котором был идентифицирован какой-либо патоген, но и здоровые ткани за его пределами [56]. Цитокиновый шторм клинически начинается внезапным ухудшением состояния больного, включая усиление лихорадки и одышки, с последующим развитием ОРДС [57,58]. Показано, что ОРДС у больных COVID-19 может развиваться, несмотря на уменьшающуюся вирусную нагрузку, т.е. за развитие осложнения ответственен не сам вирус, а чрезмерный иммунный ответ больного [59]. При этом нарушается свертываемость крови с образованием тромбов в сосудах. Повышенный уровень интерлейкина-6 (ИЛ-6) является маркером активации коагуляции у пациентов с тяжелой степенью COVID-19, что подтверждает воспалительную гипотезу развития тромбоза. Высвобождение большого количества провоспалительных цитокинов увеличивает проницаемость сосудов в ЦНС, вызывая нарушение свертываемости крови и облегчая проникновение SARS-CoV-2 через ГЭБ в мозг [60].

#### **1.4 Клинические варианты поражения нервной системы при COVID-19**

Частота неврологических осложнений при SARS-CoV-2 неизвестна. Исследования аутопсии показали наличие отека головного мозга и дегенерации нейронов у умерших пациентов с COVID-19. В случае вовлечения нервной системы у больных COVID-19 наиболее часто наблюдалось поражение ЦНС. Это поражение может проявляться различными неврологическими симптомами, включая острый энцефалит [61-63].

Острый энцефалит является воспалением головного мозга, с клиническими и патологоанатомическими признаками вовлечения в инфекционный процесс гемисфер головного мозга, ствола мозга и мозжечка. В клинической картине отмечается общемозговая симптоматика, диффузная головная боль, изменение уровня сознания, тошнота, рвота, не приносящая облегчения, лихорадка, эпилептические приступы, слабость, снижение трудоспособности [64]. Острый энцефалит, возникающий на фоне инфекции COVID-19, может протекать остро, а может развиваться в течение нескольких месяцев после нее, с симптомами респираторной инфекции или без них [65,66]. Диагностика острого энцефалита основана на клинической картине, анализе спинномозговой жидкости и визуализации головного мозга. Однако острый энцефалит, вызванный COVID-

19, очень сложно диагностировать, поскольку окончательный диагноз вирусного острого энцефалита основан на вирусной изоляции из СМЖ. Вирусная изоляция затруднена из-за временного распространения SARS-CoV-2 и низкого титра спинномозговой жидкости [67]. Поэтому отсутствие COVID-19 в образце СМЖ не может исключить диагноз. Магниторезонансная томография (МРТ) и компьютерная томография (КТ) обычно проводятся для выявления классических изменений острого энцефалита. Этот острый энцефалит не вызван напрямую репликацией вируса в ЦНС; это неврологический синдром после инфекции, который отличается от общего вирусного острого энцефалита [68,69]. Несмотря на его распространенность менее 1%, это серьезное осложнение с высокими показателями смертности и инвалидности, которое может повлиять на прогноз пациентов с COVID-19 [70-72]. Вторичные или ретроспективные исследования показали, что острый энцефалит, связанный с COVID-19, проявляется симптомами, количеством лейкоцитов в СМЖ и уровнем белка в СМЖ, аналогичными таковым при герпесвирусном энцефалите или аутоиммунном энцефалите [73-75]. Необходимо помнить, что при COVID-19 гипервоспалительное состояние нарушает проницаемость ГЭБ, что приводит к активации каскада нейровоспаления [76,77]. Общеизвестно, что ГЭБ защищает ЦНС при помощи микрососудистых эндотелиальных клеток (перicyтов и астроцитов), контролирующих поступление различных молекул в паренхиму мозга. Вирусы и бактерии различаются способами проникновения через ГЭБ, при этом существуют два основных механизма проникновения возбудителя в ЦНС. В первом случае речь идет о преодолении ГЭБ либо по механизму «тroyанского коня», либо путем свободного проникновения через поры ГЭБ. При механизме «тroyанского коня» перенос микроорганизмов происходит при миграции инфицированного фагоцита, когда инфицированный лейкоцит пересекает ГЭБ, микроорганизм также получает доступ в ЦНС. Второй возможный механизм представляет собой инвазию инфекционного агента через периферические нервы по механизму ретроградного аксонального транспорта. Возбудитель, активируя глиальные клетки, провоцирует высвобождение медиаторов воспаления — интерлейкинов (ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-6, ИЛ-8), фактора некроза опухолей альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерферона-гамма (ИФН- $\gamma$ ), что определяется иммуногистохимически в большей степени по периферии амилоидных бляшек [78]. Их активация запускает цитокиновый шторм и приводит к иммуно опосредованному повреждению за счет механизмов молекулярной мимикрии, таких как выработка аутоантител против глиальных или нейрональных клеток. Другим предполагаемым механизмом может быть прямое повреждение нейронов из-за тяжелой гипоксии, вызванной пневмонией, отеком легких и ОРДС [79].

Обзор имеющихся литературных данных указывает на то, что инфекция SARS-CoV-2 связана с несколькими типами острого энцефалита, включая лимбический энцефалит, менингоэнцефалит, острый некротизирующий энцефалит и острый демиелинизирующий энцефаломиелит. Каждый из этих типов характеризуется различными клиническими проявлениями,

терапевтическими ответами и прогнозами. В целом, можно выделить две основные категории острого энцефалита, возникающего как осложнение COVID-19: аутоиммунный энцефалит и инфекционный энцефалит [80,81]. Выделение вируса может позволить поставить окончательный диагноз острого энцефалита. Более того, пациентов следует немедленно обследовать на предмет потенциального случая отсроченного энцефалита.

Нередким клинически и социально значимым неврологическим осложнением является когнитивные нарушения. Коронавирусная инфекция может вызывать изменения в работе высших мозговых функций. Долговременные неврологические и когнитивные последствия, описываются в литературе как "туман в голове". Эти нарушения могут включать проблемы с памятью, снижение концентрации внимания, трудности с принятием решений и исполнительными функциями, замедление мыслительных процессов, сложности с речью и обучением [82,83]. Причинами когнитивного нарушения после перенесенного COVID-19 может быть прямое воздействие вируса на нервную систему, системное воспаление, вызванное инфекцией, гипоксия, тромбозы. Тяжелые случаи COVID-19 могут привести к ишемии ткани мозга, что может вызвать когнитивное нарушение. Отдельное внимание уделяется психологическому стрессу и утомляемости, вызванные болезнью и изоляцией, которые также могут способствовать когнитивным проблемам [84]. По данным Taquet, 2021, вероятность дебюта когнитивной дисфункции после коронавирусной инфекции высока, чем после других вирусных инфекций, где спектр когнитивных расстройств может быть широким и включать разные степени выраженности. Самыми частыми последствиями этой инфекции, по данным литературы, могут являться нарушения когниции, особенно у лиц пожилого возраста, что может сохраняться в течение достаточно длительного времени после инфекции и особенно у тех, кто в остром периоде получал искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) [85,86].

Jaywant, 2024, упоминает, что у пациентов, перенесших COVID-19, часто отмечается расстройство мышления, низкая скорость многих познавательных деятельности [87]. На конкретные патогенетические механизмы когнитивных нарушений указывают публикации, где имеет место роль лабораторных данных (D-димер в крови в острой фазе), наличие головной боли и нарушение вкуса и обоняния [88,89]. На основании изложенного можно обоснованно предположить, что механизмы развития когнитивных и других неврологических последствий COVID-19 имеют общие черты.

В настоящее время большое внимание уделяется когнитивной реабилитации, психотерапии, восстановлению функций через адаптивные стратегии и упражнения, направленные на улучшение памяти, внимания и других когнитивных функций [90].

На сегодняшний день опубликовано большое количество исследований в области когнитивных нарушений, депрессивных расстройств и нарушения сна, как в комбинации, так и изолированно. Нарушения сна являются одной из распространенных проблем среди людей, переболевших COVID-19, как в

активной фазе заболевания, так и в процессе выздоровления. Эти проблемы могут проявляться в виде бессонницы, увеличения продолжительности сна, изменений в ритме сна и бодрствования, чрезмерной дневной сонливости и поверхностного, неосвежающего сна. Кроме того, некоторые люди отмечают учащение странных снов или кошмаров в период болезни. Предполагается, что вирусные воспалительные процессы и сосудистые изменения, вызванные инфекцией, могут также непосредственно влиять на механизмы регуляции сна в мозге [91-93]. Нарушение сна объясняются в таких случаях возможными тремя вариантами: проблемы, связанные со сном, могут увеличить вероятность заражения инфекцией; нарушения сна могут увеличить предрасположенность к плохому прогнозу; и аспекты, связанные с возрастом [94].

Одним из острых состояний являются структурные повреждения головного мозга, такие, как острый энцефалит, острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК). Множество научных публикаций по изучению ОНМК при COVID-19 объясняют возможные патофизиологические механизмы как общего ответа на воспаление. Однако, данные относительно риска ишемического инсульта как подострого осложнения COVID-19 остаются недостаточными и противоречивыми. Точный патофизиологический механизм инсульта у выздоровевших пациентов еще не полностью изучен [95,96]. Предполагается, что гипервоспалительное состояние и цитокиновый шторм могут привести к активации каскада тромбоцитов, тканевого фактора и коагуляции, способствуя возникновению инсультов [97-99]. Более того, гипоксия или гипотония могли привести к острой декомпенсации цереброваскулярной ауторегуляции, которая ранее сохранялась в условиях хронической сосудистой окклюзии или тяжелого стеноза. Вполне возможно, что эндотелиит SARS-CoV-2 мог дестабилизировать слабую ранее существовавшую хроническую атеросклеротическую бляшку, что спровоцировало возникновение ишемического инсульта [100,101].

Спустя время стало известно, что у пациентов наблюдается предрасположенность к артериальным тромботическим осложнениям, что связано с воспалением, дисфункцией эндотелия, повышенной продукцией тромбина и активацией тромбоцитов [102]. Тромбоз представляет собой серьезное и трудно поддающееся лечению заболевание, которое часто ведет к коагулопатиям и может привести к летальному исходу. Коагулопатия рассматривается как патофизиологический механизм, способствующий развитию инсультов. Инсульт, вызванный тромбозом, зарегистрирован как симптом или серьезное неврологическое осложнение COVID-19 [103-106].

Некоторыми авторами предложены гипотеза о том, что пожилые пациенты с тяжелой формой респираторной недостаточности особенно подвержены риску развития ОНМК [107]. При этом было выявлено, что у лиц с ранее перенесенным инсультом в анамнезе, риск смерти от COVID-19 возрастает втрое. Отдельные исследования также указывают на возрастающую частоту случаев инсульта среди молодых пациентов с тяжелым течением COVID-19. Это подчеркивает взаимосвязь между COVID-19 и риском инсульта [108,109].

Вирус SARS-CoV-2 вызывает развитие мозгового инсульта несколькими способами: 1. прямая инвазия вируса в стенки сосудов, где находятся рецепторы АПФ-2 и развитие коагулопатии, 2. Цитокиновый шторм, который приводит к повышению уровней D-димера. В этих случаях связывание спайкового белка SARS-CoV-2 с рецепторами АПФ-2 может способствовать повышению артериального давления, что увеличивает риск геморрагического инсульта. Этот риск увеличивается при нарушении функции эндотелия и снижении активности АПФ-2, который является мощным вазоконстриктором, неконтролируемое повышение уровня АПФ-2 может привести к гипертензии, тромбообразованию и ишемическому инсульту. Другим механизмом может быть повреждение миокарда, которое вызывает церебральную эмболию, способствуя возникновению кардиоэмболического инсульта. Более обсуждаемым механизмом на сегодняшний день является системный воспалительный ответ, вызванный инфекцией, приводящий к дестабилизации уже имеющихся атеросклеротических бляшек. Этот процесс может вызвать сужение сосудов, отек, усиление свертываемости крови, а также разрыв или эрозию бляшек, что в итоге может стать причиной развития инсульта [110,111].

При структурных повреждениях головного мозга, а иногда и в их отсутствии, в период острого течения инфекции описаны различные типы острых симптоматических эпилептических приступов. Они иногда могут определяться как одно из первых признаков COVID-19 вследствие прямого вирусного инфицирования нейронов, высокого уровня воспалительных медиаторов, гипоксии [112] и развития острого энцефалита или менингита. В отличие от менингита и острого энцефалита при острых симптоматических эпилептических приступах предполагается повреждение корковой структуры, который может усугубить тяжесть уже имеющейся в анамнезе эпилепсии или вызвать приступы у лиц без эпилепсии, где частота этих проявлений при COVID-19 составляют не более 10%. В научной литературе зафиксированы случаи повторных генерализованных тонико-клонических приступы у пациентов с COVID-19 без эпилепсии [113,114].

Острые симптоматические эпилептические приступы обычно связаны с увеличением уровня цитокина в крови, которое наблюдается при тяжелом течении инфекции в начальных стадиях, особенно проявляет себя провоспалительный цитокин ИЛ-6 путем нейровоспаления, что приводит к гипервозбудимости нейронов [115]. Проникновение вируса в нервную систему вызывает каскад ряда реакций, вызывая хроническую воспалительную нейронную гипервозбудимость, особенно в рецепторах NMDA на постсинаптических клетках [116]. Было показано, что в результате этих реакций снижается уровень ГАМК, известный как нейромедиатор ингибитор [117,118]. В свою очередь, лихорадка и гипертермия при инфекции могут вызывать нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера с последующим разрушением нейронов микроглии, эндотелиальных и эпителиальных клеток [119,120]. Острые симптоматические эпилептические приступы особенно могут наблюдаться у лиц с нарушением микроэлементов

крови: гипонатриемия, гипокальциемия и гипомагниемия. Эти состояния приводят к дисфункции митохондрий, что играет важную роль в развитии эпилепсии [121-124].

Одним из частых и продолжительных неврологических нарушений является головная боль. Были выдвинуты различные предположения о механизмах возникновения головной боли в контексте COVID-19, включая активацию тригеминоваскулярной системы через прямое воздействие вируса или через косвенные факторы, такие как цитокиновый шторм, васкулопатия или ишемия, обусловленная нарушением газообмена. Одной из причин возникновения головной боли при COVID-19 может быть проникновение вируса в нервные окончания тройничного нерва в носовой полости, ретроградный аксональный транспорт из периферических нервов [125].

Другой механизм, возникновения головной боли при COVID-19 является эндотелиальная дисфункция, сопровождающееся диффузным эндотелиальным воспалением. Это состояние может способствовать активации тройничного нерва, что, в свою очередь, приводит к возникновению головной боли [126]. Предполагается, что головная боль развивается в результате цитокинового шторма. Это предположение подкрепляется связью провоспалительных цитокинов с активацией тригеминоваскулярной системы, ответственной за возникновение головной боли. Роль ИЛ-6 была выявлена в контексте нейровоспаления и, в частности, при мигрени. Известно, что нейровоспаление и разнообразные воспалительные медиаторы играют ключевую роль в активации тригеминоваскулярной системы [127].

Конкретный механизм возникновения головной боли при заражении SARS-CoV-2 остается до конца не изученным, значительную роль в его развитии могут играть воспалительные процессы, состояние гипоксемии и гиперкоагуляция. Наряду с головной болью в продромальном периоде пациенты предъявляли жалобы на несистемное головокружение, неустойчивость и пошатывание при ходьбе. Головокружение при COVID-19 встречается приблизительно в 7-9% случаев, обычно развивается на фоне гипоксического состояния в острый период интоксикации [128]. В одном из исследований, где изучались постинфекционные явления SARS-CoV (2003), была выдвинута гипотеза связи между общей слабостью, головокружением и автономной дисфункцией. В результате последней могут развиваться ортостатические гемодинамические расстройства, что, в свою очередь, приводит к головокружению и утомляемости [129]. Накопление лактата в мозге может привести к вазодилатации сосудов головного мозга, отеку головного мозга и обструкции мозгового кровотока, эти процессы могут вызвать головную боль, обусловленную ишемией и отеком [130].

Помимо описанного спектра неврологических нарушений, затрагивающих центральную нервную систему, превалируют поражения периферической нервной системы. В остром периоде и сразу после выздоровления от COVID-19 (обычно после 10-го дня) существует риск развития периферических нейропатий (мононейропатии, полинейропатии), включая краниальные нервы.

Жизнеугрожающим поражением являются синдром Гийена-Барре и нейропатия Миллера–Фишера [131-133]. Следует отметить, что характер нейропатий носят демиелинизирующий тип [134] и при этом риск развития острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулонейропатии увеличивается в связи с коронавирусной инфекцией в несколько раз, чем среднестатистический популяционный риск [135].

Синдром Гийена-Барре представляет собой острое быстро прогрессирующее аутоиммунное поражение ПНС, проявляющееся в виде парестезии конечностей, мышечной слабости и/или вялых параличей (монофазная иммунно-опосредованная нейропатия). Около 70% случаев СГБ предшествуют вирусные заболевания в течение трех недель до его начала. Основной мыслью при этом является то, что образуются антитела к ганглиозидам, высвобождая медиаторы воспаления [136].

Антитела и воспалительные клетки, возникающие в ответ на инфекцию, перекрестно реагируют с компонентами нервов, вызывая демиелинизацию. Согласно имеющимся экспериментальным и клиническим данным патогенез СГБ обусловлен не прямым невропатическим действием инфекционного агента, а иммунным ответом на предшествующую инфекцию с перекрестным реагированием с компонентами периферических нервов по механизму молекулярной мимикрии [137]. Иммунный ответ может быть направлен на миелин или аксоны периферических нервов, что приводит к демиелинизирующей и аксональной формам СГБ. Распознавание как типичных, так и атипичных проявлений СГБ у пациентов с COVID-19 критически важно для диагностики, лечения и предотвращения долговременных последствий. Считается, что одной из причин СГБ, ассоциированного с вирусом SARS-CoV-2, могут быть и ишемическое повреждение самого периферического нерва. Для подобного патогенетического механизма поражения ПНС более характерно развитие множественной мононейропатии как последствия множественных инфарктов периферических нервов [138].

Одним из проявлений периферических повреждений являются черепные мононейропатии. Вирус, проникая в организм человека через конечные ветви рецепторных структур обонятельного, тройничного, лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов, начинает поражать эпителиальные клетки слизистых оболочек полости носа, рта, глаза, верхних и нижних дыхательных путей [139]. Обычно начинают страдать хеморецепторы сосочков языка, эпителиальные клетки слизистых оболочек полости рта, глотки, афферентные волокна краниальных нервов, кора височной доли и ствол мозга [140]. Мимические мышцы лица страдают крайне редко [141,142].

С начала пандемии anosmia/гипосмия, не сопровождающаяся заложенностью носа или насморком, является одним из первых или даже единственных симптомов COVID-19. Потеря обоняния и вкуса были одними из первых симптомов COVID-19, связанных с ЦНС, что на раннем этапе подтвердило гипотезу о прямом попадании SARS-CoV-2 в головной мозг через слизистую оболочку полости носа и рта. Исследования, опубликованные до

настоящего времени, демонстрируют, что распространенность anosмии у пациентов с COVID-19 варьируется от 5,1% до 85,6% [143]. «Американская академия отоларингологии - хирургия головы и шеи» и «Британская ассоциация оториноларингологии» рекомендуют включить нарушения обоняния и вкуса в список симптомов для первичного скрининга на COVID-19 [144]. Помимо anosмии/гипосмии наблюдались случаи обонятельных иллюзий, искаженного восприятия запахов, обонятельные галлюцинации, включая паросмию и фантосмию. Вирус SARS-CoV-2 может непосредственно повреждать нейроны обонятельных рецепторов, находящиеся в обонятельном эпителии, что подтверждается высокой экспрессией рецепторов АПФ-2 и TMPRSS2, необходимых для входа вируса в клетку. Это было подтверждено гистопатологическим исследованием, в котором было обнаружено присутствие вируса в обонятельном нерве после смерти [145].

Исследование Cazzolla [146] выявило корреляцию между появлением нарушений обоняния и вкуса и уровнями ИЛ-6, причем восстановление этих функций связано с уменьшением уровня ИЛ-6. Это может быть связано с ролью ИЛ-6 на периферическом уровне в вирус-инфицированных клеточных рецепторах и на центральном уровне, особенно в таламусе, влияя на обонятельные и вкусовые пути. Наблюдения показывают, что некоторые пациенты могут испытывать длительные нарушения обоняния, даже спустя год после заражения.

Клинически и социально значимыми осложнениями, с предположением к долгосрочному существованию, обсуждаются и исследуются нейропсихиатрические нарушения, включающие когнитивные нарушения, депрессивные расстройства, тревожные состояния, нарушение сна и т.д. Нейропсихиатрические последствия COVID-19 остаются до конца не изученными. Однако растет количество исследований по поводу сокрушительной волны нейропсихиатрического бремени [147]. К таким нервно-психическим проявлениям относятся энцефалопатия [148], делирий [149], легкие когнитивные нарушения [150], перепады настроения [151], сомнения [152], суициды [153] и психоз [154]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что у 0,9–4 % инфицированных лиц развиваются расстройства психотического спектра. Психоз может быть вторичным по отношению к вирусному заболеванию, предоставленному лечению и повышенному психосоциальному стрессу во время пандемий [155]. В большинстве исследований психиатрические проявления представлены тревогой, расстройством настроения, поведенческими нарушениями, дезориентацией, двигательным беспокойством и посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) [156].

Стало известно, что депрессивные и тревожные расстройства, становятся следствием вспышек COVID-19. Согласно популяционным эпидемиологическим исследованиям у 25–30% населения разных стран мира наблюдаются эти клинические симптомы этих состояний [157]. Тревожно-депрессивные расстройства сами по себе существенно ухудшают качество

жизни пациентов. Кроме того, продолжительная и выраженная тревога или депрессия, активируя гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему, ускоряют дегенеративно-атрофические процессы в головном мозге. Исследования показывают, что после депрессивных эпизодов наблюдается уменьшение объема важных для когнитивной функции зон мозга, таких как гиппокамп и префронтальная кора [158,159]. При этом выявлены достоверные корреляции между длительностью депрессивного состояния и уменьшением объема гиппокампа [160]. Делирий является наиболее распространенным нейропсихиатрическим проявлением у пациентов с COVID-19, проявляясь у 65% пациентов, находящихся в отделении интенсивной терапии, наряду с возбуждением и измененным сознанием [161].

Потенциальные механизмы нейропсихиатрических проявлений включают прямую инфильтрацию центральной нервной системы, дисрегуляцию цитокиновой сети, миграцию периферических иммунных клеток и постинфекционный аутоиммунный ответ. Согласно имеющимся данным, возможные пути развития нейропсихиатрических симптомов включают ретроградный и антероградный аксональный транспорт, транснейрональную инвазию, а также гематогенное проникновение в нервную систему [162].

Частота любого психиатрического диагноза в течение 14–90 дней после дебюта COVID-19 составила 18,1%, при этом 5,8% имели первый диагноз (например, первый диагноз деменции у 1,6% пациентов старше 65 лет) [163,164]. Существует широкий спектр основных этиологических факторов как внутри, так и за пределами ЦНС, которые приводят к нейропсихиатрическим последствиям [165].

### **1.5 Постковидный синдром**

ВОЗ определяет термин «постковидный синдром» (ПКС) как состояние, возникающее у лиц, перенесших предполагаемую или подтвержденную инфекцию SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца после начала заболевания COVID-19. Это состояние характеризуется симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативными диагнозами. Национальный институт здравоохранения и медицинского обслуживания различает «продолжающийся симптоматический COVID-19», когда симптомы сохраняются от 4 до 12 недель после инфекции, и «пост-COVID-19 синдром», когда симптомы сохраняются более 12 недель и не объясняются другими диагнозами [166]. Центр по контролю и профилактике заболеваний США использует термин «состояния после COVID-19» для обозначения случаев, когда последствия для здоровья сохраняются не менее 4 недель после инфекции. Следует отметить, что ПКС может развиваться у любого человека, перенесшего COVID-19, независимо от тяжести первоначальной инфекции. Тем не менее, большинство людей полностью восстанавливаются в течение 4-6 недель без затяжных симптомов и негативных последствий для общего здоровья. Long-COVID — мультисистемное заболевание, оно может проявиться

вне зависимости от того, в какой форме протекала инфекция: легкой, средней, тяжелой или крайне тяжелой [167].

Клинический спектр ПКС включает широкий спектр симптомов. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания [168,169].

Краткосрочные неврологические последствия COVID-19 могут быть разнообразными и включать широкий спектр симптомов, от легких до тяжёлых. Наиболее часто встречающиеся краткосрочные неврологические проявления включают головную боль, частый симптом, который может быть, как легким, так и интенсивным; утомляемость, хроническая усталость, не проходящая после отдыха, является одним из самых распространенных симптомов; anosmia и agnosia, а также более серьезные состояния, такие как инсульты, энцефалопатии и СГБ. Эти симптомы обычно проявляются во время активной фазы заболевания и могут длиться от нескольких дней до нескольких недель. Большинство краткосрочных неврологических симптомов улучшаются по мере выздоровления от COVID-19, но некоторые из них могут требовать специализированного лечения и дополнительного наблюдения.

Долгосрочные последствия могут быть разными и включать в себя постоянную усталость, длительные изменения в обонянии и вкусе, проблемы с когнитивными функциями. Также могут возникать трудности с запоминанием новой информации и определением текущей даты или дня недели, проблемы с памятью, концентрацией внимания, забывчивостью, затруднения в принятии решений и обработке информации, нарушения сна, постоянные головные боли, которые не проходят после приема обычных обезболивающих.

Важно отметить, что эти последствия могут сильно различаться у разных людей, и исследования в этой области продолжаются, что может привести к новым данным о долгосрочных эффектах COVID-19. Существует множество точек зрения относительно предикторов развития ПКС. В зарубежных исследованиях указывают возраст, пол, полиморбидную патологию [170,171].

Гипотезы, которые существуют на сегодняшний день в отношении формирования ПКС, различны, которые включают теории нейротропности и нейровирулентности; «цитокиновый шторм»; нейропатии критических состояний; тромбообразование, хронического воспаления [172].

Пациенты с постковидным синдромом могут испытывать длительные мультисистемные симптомы, несмотря на отсутствие явных поражений органов и нормальные результаты физических и лабораторных исследований. ПКС может проявиться через три месяца и более после "выздоровления" и чаще встречается у женщин (в соотношении 4:1) [173].

Прогноз зависит от множества факторов, включая общее состояние здоровья пациента, наличие сопутствующих заболеваний, а также скорость и эффективность лечения первоначальной инфекции COVID-19 и её неврологических проявлений. Большинство людей полностью восстанавливаются и не испытывают долгосрочных неврологических

последствий, но у некоторых пациентов симптомы могут сохраняться на длительное время [174-177].

В последние годы значимые, специфические для COVID-19 последствия стали важным объектом исследователей в области здравоохранения. У части пациентов с неврологическими симптомами, позже в постковидном периоде стали именоваться неврологическим вариантом. Полный перечень симптомов неврологического варианта постковидного синдрома требует обновления с учетом новых клинических данных. Несмотря на растущее число публикаций в данной области, существует значительный пробел в знаниях о продолжающихся неврологических последствиях перенесенной коронавирусной инфекции. Предполагается, что неврологические осложнения будут в списке дифференциальной диагностики для множества проявлений «долгий COVID» в обозримом будущем. «Долгий COVID» варьируется от немедленных изменений, проявляющиеся в ближайшем будущем, до долгосрочных проявлений, которые сохраняются в течение 3 месяцев и более. При этом концепция «более» подразумевает продолжительность, достигающую несколько десятилетий. В результате глубокого анализа, учёным удалось выяснить, что COVID-19, перенесенный в тяжелой форме, в несколько раз повышает вероятность развития деменции, болезни Альцгеймера и других психоневрологических заболеваний. Потенциальное воздействие на психическое здоровье населения очевидно, но неясно. Также, ученые задаются вопросом о влиянии COVID-19 на развитие нейродегенеративных расстройств в будущем, спектр которых представлен широко, частыми из которых являются паркинсонизм, болезнь Альцгеймера, деменции. Подробное изучение влияния COVID-19 на риск развития неврологических заболеваний может выявить специфические маркеры и механизмы, способствующие возникновению и развитию этих состояний, результаты которых могут помочь врачам лучше диагностировать и лечить неврологические варианты в постковидном периоде. Это особенно важно в свете увеличения числа пациентов с длительными последствиями заболевания, известных как «долгий COVID».

С теоретической точки зрения наше исследование будет способствовать углублению знаний о взаимодействии вируса и нервной системы, что может открыть новые горизонты для разработки профилактических и терапевтических стратегий. Результаты нашего исследования позволят не только выявить наиболее распространенные неврологические симптомы, но и прояснить механизмы их возникновения, что существенно изменит подходы к лечению и реабилитации пациентов, перенесших COVID-19.

## 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика работы

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 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,р. 19]. Согласно статистическому отчету 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%) объем выборки должен составить 404 пациента. Наша выборка согласно критериям включения составила 495. Формирование выборки схематически представлено на рисунке 1.



Рисунок 1 - Формирование выборки

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 (Приложение А). Для определения тяжести инсульта Национальных институтов здоровья США применялась шкала NIHSS (Приложение Б). Для измерения интенсивности головной боли применялась визуальная аналоговая шкала ВАШ (Приложение В). Для оценки степени когнитивных расстройств применялась монреальская шкала оценки когнитивных функции МоСА (Приложение Г). Для определения уровня депрессии и тревоги применялась шкала HDRS (Приложение Д). При выявлении эпилептических приступов применялась классификация ILAE 2017 (Приложение Е).

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 когортное исследование. Дизайн исследования представлен на рисунке 2.



Рисунок 2 – Дизайн когортного исследования

## 2.2 Методы и процедуры исследования

**Клиническая оценка пациентов с нарушением обоняния.** Для оценки обоняния использовали раствор Валерианы. Нарушения функции обонятельного нерва классифицировали следующим образом: anosmia - отсутствие обоняния, hyposmia - снижение обоняния, hyperosmia - чрезмерно острое обоняние, dysosmia - нарушение или дефект обоняния, parosmia - извращение/искажение обоняния, phantosmia - восприятие запаха, который нереальный, kokosmia - несоответствие действительности неприятные запахи, koprosmia - kokosmia с фекальным запахом, presbiosmia - возрастное снижение обоняния.

**Клиническая оценка пациентов с нарушением вкуса.** Для оценки вкуса применялись раствор поваренной соли (30 гр. на 1 л дистиллированной воды) и 100% лимонного сока (90 мл на 1 л дистиллированной воды). Вкусовые расстройства классифицировали следующим образом: dysgeusia – патологическое извращение вкуса и склонностей к пище, hypogeusia и ageusia – снижение интенсивности вкусовых ощущений вплоть до полного отсутствия, hypergeusia – усиление вкусовых ощущений патологического характера, fantageusia- ощущения вкуса при отсутствииви вкусавого раздражителя, paraageusia- один вкус подменяется другим.

**Клиническая оценка пациентов с головной болью.** Головная боль в остром периоде COVID-19 соответствовала критериям Международной классификации головных болей (МКГБ-3) – «головной боли при острой вирусной инфекции». Верификация этой формы требует как минимум двух из следующих признаков:

1. головная боль развивается в тесной временной связи с началом системной вирусной инфекции;
2. головная боль значительно усиливается параллельно с обострением системной вирусной инфекции;

3. головная боль значительно уменьшается или прекращается параллельно с улучшением или исчезновением системной вирусной инфекции;

4. головная боль имеет одну из следующих характеристик или обе: а) диффузная боль; б) умеренная или сильная интенсивность боли.

Согласно МКГБ-3, головную боль определили как острую, если она присутствует в течение менее 3 месяцев, или как хроническую, если она присутствует в течение более 3 месяцев. При случаях, когда головная боль продолжалась после выздоровления от инфекции (в постковидном периоде), характер головной боли оценивался как первичный.

*Клиническое исследование пациентов с головной болью включало в себя оценку по шкалам;*

- шкала определения интенсивности и характера головной боли ВАШ

***Клиническая оценка пациентов с головокружением. Клинически несистемное (психогенное) головокружение*** не воспроизводится при проведении провокационных диагностических проб и практически всегда сопровождается выраженными аффективными (страх и тревога) и вегетативными (сердечные и дыхательные) феноменами.

Критерии вестибулярного (несистемного) головокружения:

- отсутствие чувства вращения;
- ощущение неустойчивости, проваливания, общей слабости;
- предчувствие падения;
- шаткость, неуверенность при ходьбе.

В неврологическом статусе устойчивость в позе Ромберга, исследование тандемной ходьбы без нарушений.

***Клиническая оценка пациентов с поражением периферических нервов*** проводилась при стандартном неврологическом осмотре по общепринятой схеме с оценкой состояния черепно-мозговой иннервации, двигательной, чувствительной, координаторной сфер, высших мозговых функций. Клиническое исследование включало в себя оценку на предмет механического (позиционного сдавления) и выявления туннельных синдромов.

***Клиническая оценка пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения.*** Клинический диагностишемический инсульт определялся в соответствии с диагностическими критериями: очаговая неврологическая симптоматика: дизартрия; онемение лица; гемианопсия; диплопия; одностороннее/двусторонние двигательные и чувствительные расстройства; парестезии. Клиническая картина зависит от сосудистого бассейна нарушения кровообращения мозга (каротидный бассейн – монопарезы, гемипарезы, чувствительные нарушения, расстройства речи, нарушение зрения; вертебробазилярный бассейн – вестибулярные и мозжечковые расстройства (системное головокружение, тошнота, атаксия).

Клинический диагноз геморрагический инсульт определялся в соответствии с диагностическими критериями: острейшее начало с очень сильной головной болью; угнетение сознания; рвота; грубые очаговые неврологические симптомы; общемозговые расстройства являются ведущими,

развивается резкая головная боль, нередко тошнота и рвота, возможно возникновение эпилептического приступа. Может наблюдаться психомоторное возбуждение. Часто наблюдается снижение бодрствования различной степени выраженности. Основное инструментальное исследование — безконтрастная компьютерная томография (КТ) головного мозга.

Клиническое исследование пациентов с ОНМК включало в себя оценку по шкалам;

- Скрининговая шкала для выявления первых симптомов инсульта BE-FAST

- Шкала для определения тяжести инсульта NIHSS

**Клиническая оценка пациентов с острым энцефалитом.** Клинический диагноз «Энцефалит» определялся в соответствии с диагностическими критериями Международного консорциума, 2013 год: критерии состоят из одного основного критерия — измененного психического состояния, длящегося в течение 24 часов или более без какой-либо иной выявленной причины, — и шести дополнительных критериев:

1. лихорадка ( $\geq 38$  °C) в течение 72 часов до или после проявления;
2. приступы, не связанные с ранее существовавшим эпилептическим расстройством;
3. новое начало очаговых неврологических признаков;
4. повышенный уровень лейкоцитов в спинномозговой жидкости ( $\geq 5$  клеток на мм<sup>3</sup>);
5. аномалии паренхимы мозга при нейровизуализации, указывающие на энцефалит;
6. аномалии при электроэнцефалографии (ЭЭГ), соответствующие энцефалиту. Для постановки диагноза достаточно основного критерия и 2-3 дополнительных критериев.

**Клиническая оценка пациентов с энцефалопатией.** Клинически энцефалопатия определялась в соответствии с диагностическими критериями: измененное психическое состояние, продолжающееся  $\geq 24$  часов. Диагностическим признаком явились острые симптоматические эпилептические приступы и/или очаговые неврологические симптомы при отсутствии энцефалита.

**Клиническая оценка пациентов с синдромом Гийена-Барре.** Клинический диагноз синдром Гийена-Барре выставлялся в соответствии с Brighton Collaboration GBS Working Group, J. Sejvar et al., 2011:

1. двусторонняя периферическая мышечная слабость + гипо/арефлексия в пораженных конечностях;
2. монофазный характер течения заболевания с периодом прогрессирования от 12 часов до 28 дней с последующим плато;
3. нейрофизиологическая картина, типичная для СГБ;
4. анализ СМЖ: повышение белка, цитоз  $< 50$  мононуклеарных клеток в 1 мкл;

5. Исключены другие возможные причины острого периферического тетрапареза.

Клиническими проявлениями синдрома Миллера-Фишера являются двухсторонняя офтальмоплегия, атаксия и арефлексия, слабость лицевых или бульбарных мышц/нервов, слабость мышц туловища и конечностей.

Диагноз «Коронавирусная инфекция» классифицировался по тяжести на 4 степени, согласно ВОЗ:

I легкая степень. Температура тела (нормальная или субфебрильная, фебрильная (кратковременная не более 5 дней)). Симптомы интоксикации (недомогание, слабость, потливость, снижение аппетита), легкие катаральные явления (гиперемия зева, перешение в горле заложенность носа, кашель); одышки нет, ЧДД менее 20 в 1 мин., SpO<sub>2</sub> >95 %, отсутствие изменений на КТ/рентген снимках.

II среднетяжелая степень. Повышение температуры тела (чаще фебрильная). Симптомы интоксикации (головная боль, недомогание, потливость, мышечные боли, снижение аппетита), катаральные симптомы сухой, малопродуктивный кашель; одышки при обычных (бытовых) нагрузках нет; ЧДД 20-24 в 1 мин., SpO<sub>2</sub> 93- 95 %, КТ-1 – объем поражения легких менее 25%.

III тяжелая степень. Повышение температуры тела (субфебрильная, фебрильная, реже - нормальная). Симптомы малопродуктивный кашель (приступообразный); одышка или чувство стеснения в груди, затрудненное дыхание; симптомы интоксикации (головная боль, ломота во всем теле, потливость, бессонница, анорексия, тошнота, рвота); одышка при незначительной нагрузке, разговоре, ЧДД 24-30 в 1 мин, SpO<sub>2</sub> 90-93 %, КТ 2-3, объем поражения легких 25-75%.

IV крайне тяжелая степень. Повышение температуры тела (субфебрильная, фебрильная, реже - нормальная), малопродуктивный кашель; одышка, затрудненное дыхание; симптомы интоксикации (головная боль, ломота во всем теле, потливость, бессонница, анорексия, тошнота, рвота); одышка в покое, ЧДД>30, SpO<sub>2</sub><90%, признаки двусторонней полисегментарной пневмонии КТ3-4 объем поражения легких 50-75% и более.

Всем пациентам при поступлении проводилось стандартное общеклиническое обследование, включавшее осмотр невролога. Клинический осмотр включал в себя сбор анамнеза, выявление сопутствующих заболеваний. На данном этапе выявлялось наличие неврологического нарушения. Подробно проводился неврологический осмотр по общепринятой схеме с оценкой состояния черепно-мозговой иннервации, двигательной, чувствительной, координаторной сфер, высших мозговых функций.

Процедура оценки уровня сознания проводилась по шкале комы Глазго (The Glasgow Coma Scale, GCS, Teasdale G., Jennett B., 1974), который представляет собой опросник трёх функций: открывание глаз, двигательная и речевая реакции.

Признак открывание глаз (от 1 до 4 баллов); речевая реакция (от 1 до 5 баллов); двигательная реакция (от 1 до 6 баллов). Диапазон баллов от 3 до 15 баллов. Оценка полученных результатов: 3-8 баллов соответствует коме; 9-12 баллов – сопор; 13-14 баллов – оглушение; 15 баллов – ясное сознание.

При оценке исследователем задаются вопросы и инструкции, а пациент отвечает на них и демонстрирует движения. При необходимости исследователь может нанести раздражения для оценки ответа двигательного акта.

**Процедура определения тяжести инсульта проводилась по шкале NIHSS (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS, T. Brott et al., 1989, J.Biller et al., 1990),** который представляет собой опросник из 15 пунктов. Ее основу составляет ряд параметров (уровень бодрствования, ответы на вопросы, выполнение команд, движение глазами, исследование полей зрения, определение функционального состояния лицевого нерва, оценка двигательной функции верхних конечностей, оценка двигательной функции нижних конечностей, оценка координации движений, проверка чувствительности, выявление расстройства речи, определения уровня нарушения речи, выявления нарушения восприятия - гемиигнорирование или неглет), отражающих уровни нарушения основных расстройств, вследствие острого цереброваскулярного заболевания. Результаты оценки состояния по шкале NIHSS позволяют ориентировочно определить прогноз заболевания. Результаты данной шкалы различаются в зависимости от выраженности симптомов и обозначают легкий инсульт (1-4 баллов), инсульт средней тяжести (5-15 баллов), умеренно тяжелый инсульт (16-20 баллов) и тяжелый инсульт (21-42 баллов). Отсутствие изменений в неврологическом статусе рассматривается как 0 баллов, максимальная тяжесть состояния – 42 балла.

**Процедура определения когнитивной оценки проводилась по Монреальской шкале оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment, MoCA, Nasreddine Z., 1996).** Опросник состоит из 30 пунктов. С его помощью оценивают различные когнитивные функции: внимание, память, исполнительные функции, речь, оптико-пространственную деятельность, категориальное мышление, счет и ориентировку. Обследование пациента при помощи MoCA занимает приблизительно 10 минут. При отсутствии когнитивных нарушений пациент набирает от 26 до 30 баллов; 25–21– умеренные когнитивные нарушения, 20 и меньше – тяжелые когнитивные нарушения.

**Процедура определения интенсивности и характера головной боли проводилась с помощью визуальной аналоговой шкалы ВАШ (Visual Analogue Scale, Huskisson E.C., 1974).** Шкала применяется для субъективной оценки своего состояния. ВАШ представляет собой отрезок прямой длиной 10 см, где 1 см соответствует 1 баллу. Его начало соответствует отсутствию болевого ощущения – «боли нет», а конечная точка отражает мучительную нестерпимую боль – «невыносимая боль». Линия может быть как горизонтальной, так и вертикальной. Пациенту предлагается сделать на ней отметку, соответствующую интенсивности испытываемых им в данный момент

болей. Расстояние между началом отрезка («боли нет») и сделанной отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. При отметке до 2 см боль классифицируется как слабая, от 2 до 4 см – умеренная, от 4 до 6 см – сильная, от 6 до 8 см – сильнейшая и до 10 см – невыносимая.

**Процедура определения тревоги и депрессии проводилась по Госпитальной шкале тревоги депрессии HDRS (Hamilton M., 1967).** Опросник для первичного выявления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики. Градация симптомов от 0 баллов (отсутствие) до 4 (максимальная выраженность). Интерпретация результатов: суммарный балл определяется по первым 17 пунктам (9 из которых оцениваются по баллам от 0 до 4, а 8 — от 0 до 2). Пункты с 18 по 21 - для оценки дополнительных симптомов депрессии и определения подтипов депрессивного расстройства, их баллы не используются при определении степени выраженности депрессии, и эти баллы не учитываются при подсчете суммарного балла, который определяет тяжесть депрессивного расстройства. Суммарный балл первых 17 пунктов: 0—7 — норма, 8-13 – легкое депрессивное расстройство, 14-18 - депрессивное расстройствосредней степени тяжести, 19-22 - депрессивное расстройствотяжелойстепени, 23 и более - депрессивное расстройство крайне тяжелой степени тяжести.

### **2.3 Статистическая обработка данных**

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).

### 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

#### 3.1 Спектр неврологических нарушений в остром периоде COVID-19

В ходе анализа всех пациентов с клинической картиной COVID-19 во всех четырех перепрофилированных стационарах г. Актобе за исследуемый период были госпитализированы 2708 пациентов, пациенты с положительным результатом ПЦР теста составили 1415 (52,3%) пациентов. В результате клинической диагностики неврологически нарушения были зарегистрированы у 606 пациентов, что составили 42,8% (95% ДИ 40,2-45,4%) частоту встречаемости неврологических нарушений в остром периоде COVID-19. С учетом отказа от участия в исследовании (111 пациентов, 7,8%) окончательная выборка для дальнейшего катamnестического наблюдения составила 495 пациентов (35%). Всего зафиксировано 1077 симптомов (1 пациент мог иметь несколько неврологических симптомов одновременно).

Пациенты в нашем исследовании были ранжированы по возрасту, согласно классификации ВОЗ. Пациенты молодого возраста составили 181 (36,6%) пациентов, среднего возраста – 165 (33,3%), пожилого – 136 (27,5%), старческого – 13 (2,6%) (рисунок 3).

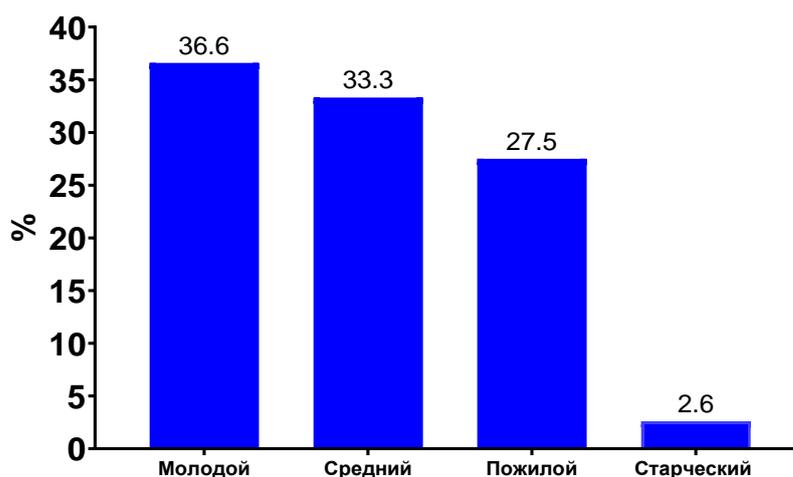


Рисунок 3 – Ранжирование по возрасту

Как видно на рисунке 3, наибольшее количество пациентов представлены в молодом и среднем возрасте, составившие 36,6% и 33,3%, соответственно.

Анализ по полу выявил незначительное преобладание мужчин: 272 пациента (55%, средний возраст  $47,21 \pm 13,53$  лет) по сравнению с женщинами – 223 пациента (45%, средний возраст  $52,79 \pm 14,55$  лет).

Анализ тяжести состояния пациентов с COVID-19 показал следующее: II степень тяжести была зарегистрирована у 267 (53,9%) пациентов  $44,48 \pm 11,8$  возраста; III степень – у 168 (33,9%) пациентов  $53,55 \pm 13,5$  возраста и IV степень – у 60 (12,2%) пациентов  $62,33 \pm 15,0$  возраста; пациенты легкой степени (I) получали лечение в условиях амбулаторного звена медицинской помощи, что не входило в задачи нашего исследования (рисунок 4).

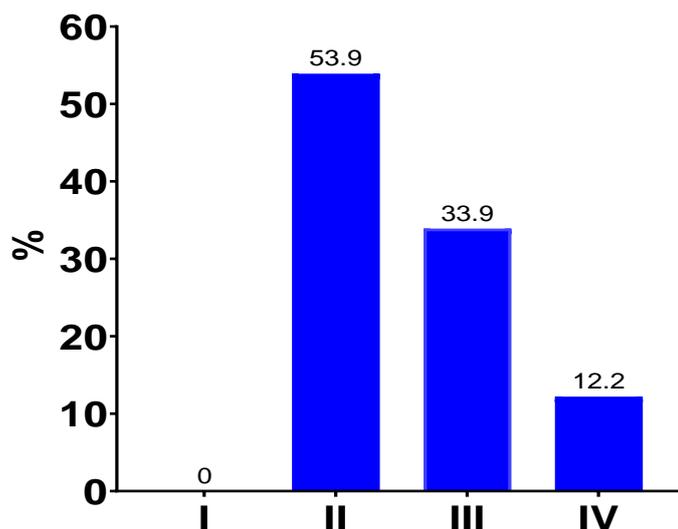


Рисунок 4 – Распределение по степени тяжести COVID-19

Как видно на рисунке 4, наибольшее число пациентов относилось ко II степени тяжести, составившей более половины от общего числа.

Ранжирование возрастных категорий при II, III и IV степеней тяжести COVID-19 показало следующее: среди 267 пациентов II степени COVID-19 больные молодого возраста составили 119 (44,6%); среднего – 134 (50,2%); пожилого – 13 (4,9%) и старческого – 1 (0,3%); среди 168 пациентов III степени COVID-19 больные молодого возраста составили 51 (30,4%); среднего – 27 (16,1%); пожилого – 90 (53,5%), старческого возраста в этой группе не было; среди 60 пациентов IV степени COVID-19 больные молодого возраста составили 11 (18,3%); среднего – 4 (6,7%); пожилого – 33 (55%) и старческого – 12 (20%). Таким образом, лица молодого и среднего возрастов преобладали при II степени, тогда как при III – пожилые и при IV степени – лица пожилого и старческого возрастов (рисунок 5).

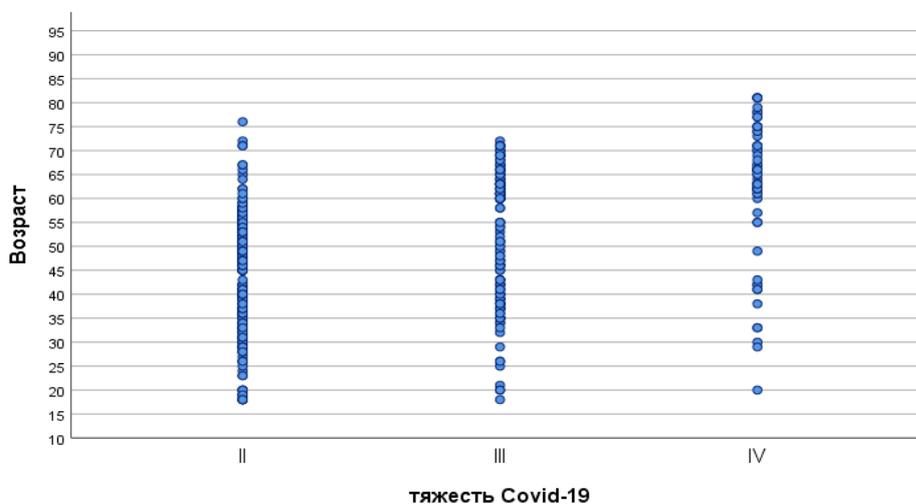


Рисунок 5 – Распределение пациентов по возрастным группам в зависимости от степени тяжести COVID-19 ( $p < 0,005$ )

Как видно из рисунка 5, установлена статистически значимая прямая корреляционная связь между возрастом пациентов и тяжестью COVID-19.

Клиническая картина представлена нарушениями, как со стороны центральной нервной системы, так и периферической нервной системы.

Одним из частых нарушений являлась вторичная головная боль. Данный симптом отмечался у 158 (31,9%) пациентов из 495. Характер головной боли был различным, сравнительная оценка интенсивности головной боли оценивалась по шкале ВАШ. Интерпретация результатов интенсивности головной боли по ВАШ показала градацию баллов от 2 до 10 баллов: слабая головная боль не отмечалась, умеренная – в 19 (12%) случаев, сильная в 53 (33,5%) случаев, сильнейшая в 59 (37,4%) случаев и невыносимая головная боль отмечалась у 27 (17,1%) случаев. Так, в нашем исследовании преобладали пациенты с сильной и сильнейшей головной болью.

У пациентов с вторичной головной болью отмечались сочетание других симптомов, таких как несистемное головокружение, нарушения обоняния и вкуса, периферические мононейропатии. Несистемное головокружение отмечалось у 48 (9,7%) пациентов.

Одним из тяжелых неврологических проявлений при COVID-19 явилось острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК), которое отмечалось у 58 (11,7%) пациентов. Ранжирование по типу инсульта показало в 39 (67,2%) случаях ишемический тип, в 19 (32,8%) случаях геморрагический тип. Тяжесть неврологического дефицита у пациентов с ОНМК оценивали с помощью шкалы NIHSS. Результаты данной шкалы в зависимости от выраженности симптомов отмечались в диапазоне от 3 до 33 баллов: легкий инсульт у 14 (24%) пациентов, инсульт средней тяжести – у 11 (19%) пациентов, у 14 (24%) пациентов умеренно тяжелый инсульт и у 19 (33%) пациентов тяжелый инсульт. Преобладание ишемических типов ОНМК можно объяснить системной воспалительной реакцией, индуцированной инфекцией, с эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом. Гиперкоагуляция, способствуя венозной тромбозии и парадоксальной эмболии, может объяснить инсульт в результате окклюзии крупных сосудов у пациентов без факторов риска сосудистых заболеваний. Ишемический инсульт, связанный с инфекцией COVID-19, может возникать в контексте системного протромботического состояния.

Среди тяжелых осложнений COVID-19 со стороны ЦНС является инфекционное воспаление головного мозга (энцефалит). COVID-ассоциированный острый энцефалит встречался у 19 (3,8%) пациентов. Анализ клинической картины энцефалитов показывает выраженные очаговые и общемозговые симптомы. Тяжесть клинических проявлений обусловлена парезами, острыми симптоматическими эпилептическими приступами, гиперкинетическим синдромом, бульбарным синдромом, нарушением сознания, головной болью. В нашем исследовании у 6 (31,6%) пациентов из 19 был полушарный энцефалит, у 9 (47,4%) – подкорковый энцефалит и у 4 (21%) – стволовой энцефалит. Картина СМЖ показала клеточно-белковую

диссоциацию с превалированием популяции лимфоцитов, что указывает на вирусную этиологию.

Большинство случаев ОНМК и острых энцефалитов в дебюте проявились тяжелой клинической картиной, особое внимание заслуживало изменение уровня сознания. Оценка уровня сознания по шкале комы Глазго варьировала от 4 до 13 баллов, от оглушения до комы.

Острые симптоматические эпилептические приступы (судороги) отмечались у пациентов как в структуре ОНМК и острых энцефалитов, так и изолированно. В целом приступы отмечались у 25 (5%) пациентов. Приступы носили симптоматический характер, так как возникли в остром состоянии инфекционного заболевания (на фоне интоксикации, лихорадки, гипоксии и цитокинового шторма) и имели характер фокального и генерализованного типов. Фокальные приступы были как изолированно моторные фокальные, так и с билатерально тонико-клоническими приступами. Преобладали фокальные моторные приступы, которые составили 17 (68%) случаев из 25, фокальные билатерально тонико-клонические приступы отмечались у 3 (12%), а генерализованные приступы составили 5 (20%) случаев.

Дисметаболическая энцефалопатия (ДЭ) регистрировалась у 38 (7,7%) пациентов. ДЭ обусловлена гипоксией, респираторными и метаболическими изменениями, клинически выражалась когнитивными нарушениями нейродинамического характера и патологической сонливостью. Когнитивные нарушения регрессировали на фоне клинического улучшения основного заболевания. Все описанные симптомы практически были купированы на фоне получаемой терапии основного заболевания, однако головная боль наблюдалась более длительно, вплоть до выписки из стационара.

Поражения периферической нервной системы проявлялись в виде мононейропатий, полинейропатий, плексопатий и полирадикулонейропатий. Невропатии черепных нервов могут быть одним из первых симптомов заболевания или же проявляться на фоне развернутой клинической картины инфекции. Изолированное поражение черепных нервов представлены у 27 пациентов (5,5%), из них у 8 (29,6%) пациентов отмечалась односторонняя нейропатия лицевого нерва с нарушением вкуса. Изолированный паралич отводящего нерва зарегистрирован в 5 (18,5%) случаев, а поражение блокового и тройничного нервов в 2 (7,4%) и 5 (18,5%) случаев, соответственно. Исключительный интерес представлял поражение блуждающего нерва у 7 (25,9%) пациентов, который клинически был представлен только дисфонией. Как правило, нейропатия черепных нервов сочетается с нарушениями обоняния и вкуса. Нарушение обоняния и вкуса возникали на ранних стадиях заболевания при отсутствии затруднений носового дыхания, ринореи, боли в горле. В нашем исследовании их частота представлена отдельно от других черепных нейропатий, так как они представляли наибольшее процентное соотношение и могли протекать изолированно. В остром периоде среди всех нейропатий черепных нервов преобладали нарушения обоняния и вкуса 364 (73,5%) и 313 (63,2%) случаев, соответственно. Аносмия была представлена в

301 (82,7%) и гипосмия в 63 (17,3%) случаях; агевзия отмечалась в 290 (92,7%) и гипогевзия в 23 (7,3%) случаях.

Мононейропатии конечностей отмечались в 29 (5,9%) случаев, а ранжирование среди мононейропатий показало, что у 9 (31%) пациентов были нейропатии лучевого нерва, у 16 (55,2%) нейропатии локтевого нерва, у 4 (13,8%) нейропатии большеберцового нерва. Наиболее высокий процент показателей частоты встречаемости нейропатий локтевого и лучевого нервов 55,2% и 31%, соответственно объясняется не только повреждением нервов на фоне инфекционного заболевания, но и особым положением на животе в течение длительного времени (пронпозицией), что обуславливает и компрессионный механизм повреждения нервов.

Среди редких постинфекционных аутоиммунных полинейропатий зарегистрирован синдром Гийена-Барре у 8 (1,6%) пациентов. Классическая картина СГБ с вялыми парезами конечностей, гипо- и арефлексией, нарушением поверхностных и глубоких видов чувствительности по полиневротическому типу, а также нейропатическим болевым синдромом, развились через 2 недели после первых симптомов COVID-19 у 5 пациентов. У 2 пациентов СГБ имел благоприятное течение без вовлечения дыхательных мышц, а у 1 пациента был верифицирован диагноз Миллера Фишера (фаринго-цервико-брахиальная форма), как один из редких вариантов СГБ.

Весь спектр неврологических нарушений в остром периоде COVID-19 показан на рисунке 6.

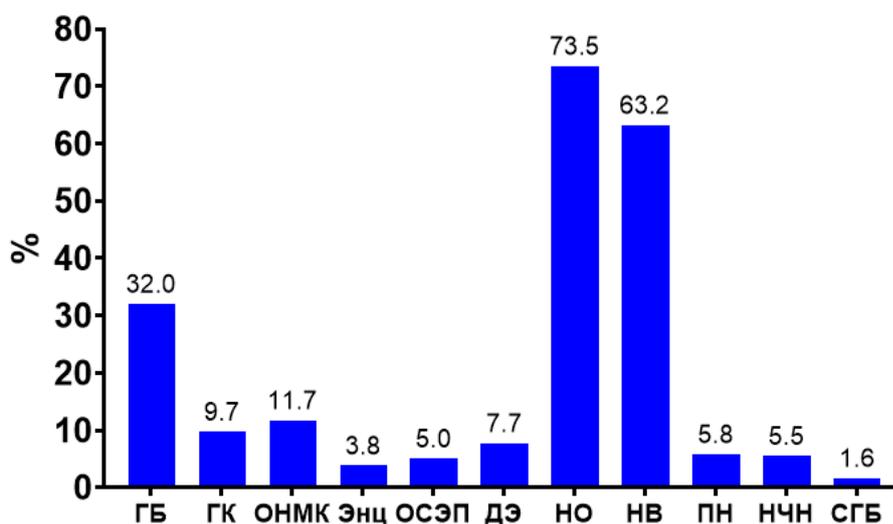


Рисунок 6 – Спектр неврологических нарушений COVID-19 в остром периоде (n=495)

Как видно из рисунка 6, преобладали нарушения обоняния в 73,5% (95% ДИ 69,4-77,3%) случаев, нарушение вкуса в 63,2% (95% ДИ 58,8-67,4%) случаев и головная боль в 31,9% (95% ДИ 27,8-36,2%) случаев. Другие неврологические нарушения отмечались не более 10% случаев, за исключением

острого нарушения мозгового кровообращения, которое встречалось в 11,7% случаев.

Спектр неврологических нарушений в зависимости от степени тяжести COVID-19 в остром периоде показан в таблице 1.

Таблица 1 - Характеристика неврологических нарушений в остром периоде в зависимости от степени тяжести COVID-19 (n=495)

Неврологическое нарушение	II степень n=267 (53,9%)	III степень n=168 (33,9%)	IV степень n=60 (12,2%)	X <sup>2</sup> Пирсона, p-value
	95%ДИ			
Вторичная головная боль	23,2 (18,2-28,7)	44,6 (36,9-52,5)	35 (23,1-48,4)	X <sup>2</sup> =22,07, p<0,01
Несистемное головокружение	9 (5,8-13,0)	12,5 (7,9-18,4)	5 (1,0-13,9)	X <sup>2</sup> =3,17, p=0,2
Острое нарушение мозгового кровообращения	4,9(2,6-8,1)	11,3 (6,9-17,1)	43,3 (30,5-56,7)	X <sup>2</sup> =70,11, p<0,01
Острый энцефалит	1,5 (0,4-3,7)	4,2 (1,6-8,4)	13,3 (5,9-24,5)	X <sup>2</sup> =18,66, p<0,01
Острые симптоматические эпилептические приступы	1,9 (0,6-4,3)	5,4 (2,4-9,9)	18,3 (9,5-30,4)	X <sup>2</sup> =27,73, p<0,01
Дисметаболическая энцефалопатия	5,2 (2,9-8,6)	9,5 (5,5-15,0)	13,3 (5,9-24,5)	X <sup>2</sup> =5,74, p=0,056
Нарушение обоняния	76 (70,4-81,0)	70,8 (63,3-77,5)	70 (56,7-81,1)	X <sup>2</sup> =1,87, p=0,39
Нарушение вкуса	64,4 (58,3-70,1)	61,9 (54,1-69,2)	61,7 (48,2-73,9)	X <sup>2</sup> =0,35, p=0,83
Периферические мононейропатии	4,1 (2,0-7,2)	8,3 (4,6-13,5)	6,7 (1,8-16,2)	X <sup>2</sup> =3,4, p=1,83
Нейропатии черепных нервов	4,1 (2,0-7,2)	8,3 (4,6-13,5)	3,3 (0,4-11,5)	X <sup>2</sup> =4,14, p=0,12
Синдром Гийена-Барре	1,1 (0,2-3,2)	1,8 (0,3-5,1)	3,3 (0,4-11,5)	X <sup>2</sup> =1,55, p=0,46

Как видно из таблицы 1, преобладание таких неврологических нарушений, как вторичная головная боль, ОНМК, острый энцефалит и острые

симптоматические эпилептические приступы зависело от степени тяжести COVID-19 ( $p < 0,05$ ) (рисунок 7).

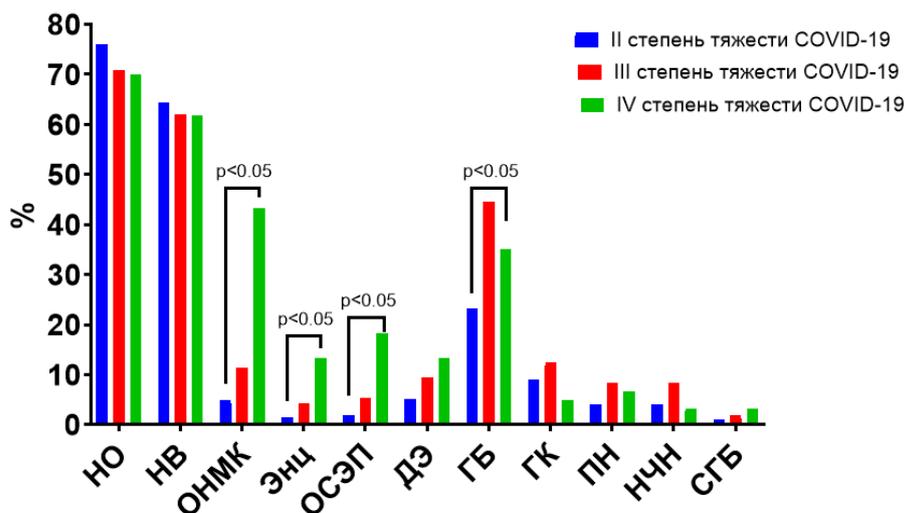


Рисунок 7 – Спектр неврологических нарушений в остром периоде COVID-19 в зависимости от степени тяжести (n=495)

Как видно на рисунке 7, показатели частоты ОНМК, острого энцефалита и острых симптоматических эпилептических приступов преобладали у пациентов IV степени, а частота встречаемости вторичной головной боли преобладала у пациентов III степени тяжести по сравнению с II и IV степенями. Анализ оценки интенсивности головной боли по шкале ВАШ показал статистически значимые различия по степеням тяжести COVID-19: у пациентов II степени средний балл по шкале ВАШ составил  $4,20 \pm 2,35$ , у пациентов III степени –  $5,86 \pm 2,58$  баллов, а у пациентов IV степени –  $7,23 \pm 1,75$  баллов (рисунок 8).

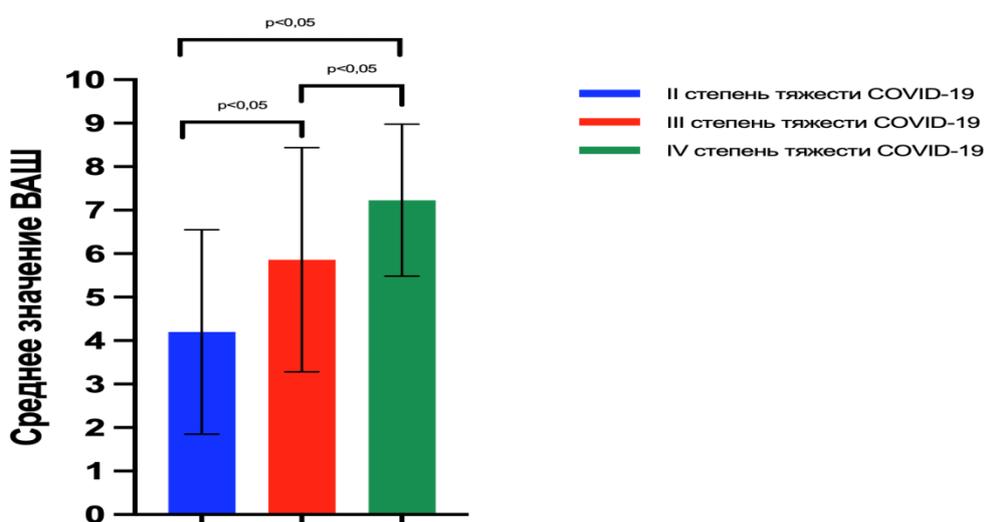


Рисунок 8 – Характеристика интенсивности головной боли в зависимости от степени тяжести COVID-19 (n=158)

Как видно на рисунке 8, дисперсионный анализ показывает, что у пациентов II и III степени тяжести COVID-19 интенсивность головной боли была сильной, у IV степени – сильнейшей.

Таким образом, анализ спектра неврологических нарушений в остром периоде COVID-19 демонстрирует многообразие клинических проявлений. Частыми неврологическими нарушениями явились нарушение обоняния и вкуса, а также вторичная головная боль, при этом у пациентов IV степени тяжести COVID-19 вторичная головная боль была сильнейшей, тогда как у II и III степени – сильной ( $p < 0,05$ ). Спектр поражений периферических нервов включал, как мононейропатии конечностей и черепных нервов, так и полинейропатии (синдром Гийена-Барре). Степень выраженности неврологических симптомов варьировала от легких до тяжелых проявлений во всех группах тяжести COVID-19. Статистически значимые различия частоты встречаемости в зависимости от степени тяжести COVID-19 были получены для вторичной головной боли, ОНМК, острого энцефалита и острых симптоматических эпилептических приступов ( $p < 0,05$ ).

### **3.2 Сравнительный анализ неврологических нарушений острого и постковидного периодов COVID-19**

В этой подглаве описаны продолжающиеся неврологические нарушения через 3 и 6 месяцев после перенесенной инфекции COVID-19. Представлены сравнительные данные частоты встречаемости и клинической картины неврологических нарушений острого и постковидного периодов. В период наблюдения через 3 месяца и через 6 месяцев приведены сравнительные данные неврологических нарушений с острым периодом по степеням тяжести COVID-19.

#### **Характеристика неврологических нарушений через 3 месяца.**

Через 3 месяца зарегистрированы 26 летальных исходов, 4 повторно заболевших COVID-19 пациентов и 6 пациентов отказались от дальнейшего участия в исследовании. Выборка составила 459 пациентов. Из них у 161 пациента неврологические нарушения не были зарегистрированы (выздоровели). Летальный исход наблюдался у пациентов с ОНМК (11 случаев), острым энцефалитом (11 случаев) и СГБ в 4 случаев. В исследуемый период неврологические нарушения отмечались у 298 (21,1%) (95% ДИ 18,9-23,2%) пациентов из 1415.

В этот период исследования острая фаза заболевания закончилась, однако пациенты имели кластеры неврологических симптомов. В этой связи вторичная головная боль приобрела характер первичной головной боли, как самостоятельной нозологической единицы, а острые симптоматические эпилептические приступы значились как эпилепсия.

Наибольший интерес представляли пациенты с дисметаболической энцефалопатией перенесшие острый COVID-19 III и IV степени тяжести, у которых через 3 месяца наблюдались когнитивные нарушения, нарушения сна

и депрессивный синдром, в то время как пациенты из II степени полностью выздоровели.

Через 3 месяца впервые зарегистрированы такие неврологические нарушения, как когнитивные нарушения, нарушение сна и депрессивный синдром в 57 (12,4%) (95% ДИ 9,5-15,7%), 74 (16,1%) (95% ДИ 12,8-19,8%) и 71 (15,5%) (95% ДИ 12,2-19,1%) случаев, соответственно.

Частота головной боли напряжения составила 119 (25,9%) случаев (95% ДИ 21,9-30,1%) из 459, эпилепсия регистрировалась у 27 (5,9%) больных. Частота нарушений обоняния и вкуса составила 138 (30,1%) (95% ДИ 25,9-34,4%) и 147 (32%) (95% ДИ 27,7-36,5%) случаев, соответственно. Несистемное головокружение отмечалось у 10 (2,2%) пациентов. В раннем восстановительном периоде острого энцефалита и ОНМК клиническая картина в основном была представлена в виде общемозговой у 8 (1,7%) и очаговой симптоматики у 47 (10,2%) пациентов.

Симптомы периферической нейропатии сохранялись у 13 (2,8%) больных, а у 11 (2,4%) больных симптомы нейропатии черепных нервов, тогда как симптомы полинейропатии отмечались у 2 (0,4%) выживших пациентов с СГБ.

Сравнительная оценка показателей частоты острых симптоматических эпилептических приступов незначительно возросла, значительно снизилась частота симптомов нарушений обоняния и вкуса, тогда как другие неврологические нарушения имели тенденцию к незначительному снижению (рисунок 9).

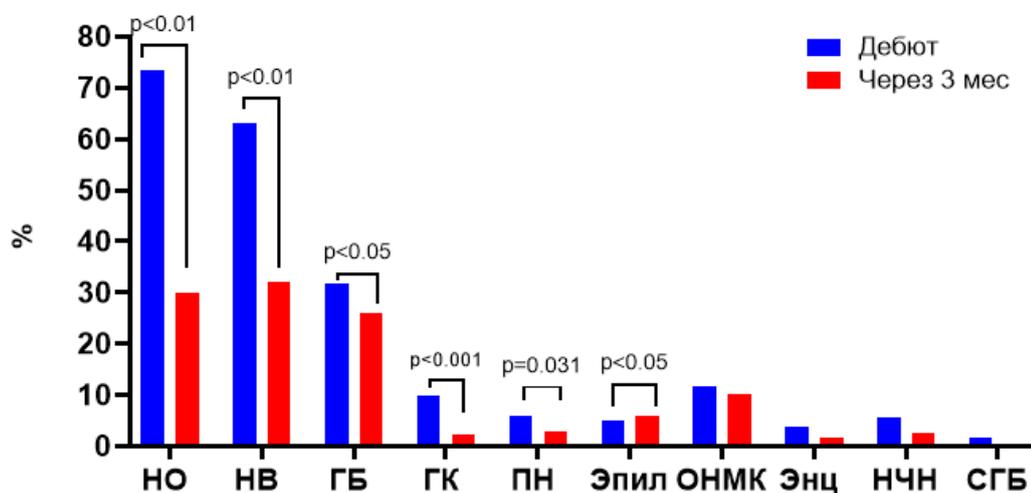


Рисунок 9 - Сравнительная характеристика частоты неврологических нарушений в остром периоде и через 3 месяца

Как видно из рисунка 9, через 3 месяца выявлены статистически значимые различия снижения частоты встречаемости нарушений обоняния и вкуса, головной боли напряжения, головокружения, периферических нейропатий ( $p < 0,001$ ), тогда как показатели эпилепсии имели тенденцию к нарастанию частоты ( $p < 0,05$ ).

Анализ неврологических нарушений через 3 месяца в разрезе групп по тяжести состояния COVID-19 (из острого периода) показал следующее: II степень тяжести составила 134 (45%) случаев из 298; III степень – 118 (39,6%) и IV степень – 46 (15,4%). Спектр неврологических нарушений COVID-19 через 3 месяца в разрезе тяжести COVID-19 показан в таблице 2.

Таблица 2 - Характеристика неврологических нарушений через 3 месяца в зависимости от тяжести COVID-19 (n=459)

Неврологические нарушения	II степень n=256 (55,8%)	III степень n=157 (34,2%)	IV степень n=46 (10%)	X <sup>2</sup> Пирсона, p-value
	95% ДИ			
Головная боль напряжения	17,2 (12,8-22,3)	35,7 (28,1-43,7)	41,3 (27,0-56,7)	X <sup>2</sup> =23,60 p<0,001
Несистемное головокружение	2,3 (0,8-5)	2,5 (0,7-6,3)	0	X <sup>2</sup> =1,15 p=0,5
Эпилепсия	2,3 (0,8-5)	6,4 (3,1-11,4)	23,9 (12,5-38,7)	X <sup>2</sup> =32,87 p<0,01
Нарушение обоняния	31,6 (25,9-37,7)	28,7 (21,7-36,4)	26,1 (14,2-41,1)	X <sup>2</sup> =0,79 p=0,67
Нарушение вкуса	37,5 (31,5-43,7)	24,8 (18,3-32,3)	26,1 (14,2-41,1)	X <sup>2</sup> =7,9 p<0,05
Периферические мононейропатии	1,6 (0,4-3,9)	3,2 (1,0-7,2)	8,7 (2,4-20,7)	X <sup>2</sup> =7,31 p=0,05
Нейропатии черепных нервов	1,2 (0,2-3)	3,8 (1,4-8,1)	4,3 (0,5-14,8)	X <sup>2</sup> =3,75 p=0,15
Синдром Гийена-Барре	0	1,3 (0,1-4,5)	0	X <sup>2</sup> =3,86 p=0,14
Нарушение сна	8,2 (5,1-12,2)	26,1 (19,4-33,7)	26,1 (14,2-41,1)	X <sup>2</sup> =26,84 p<0,001
Депрессивный синдром	2,3 (0,8-5)	35 (27,6-43,0)	21,7 (10,9-36,3)	X <sup>2</sup> =81,06 p<0,001
Когнитивные нарушения	0	24,8 (18,3-32,3)	39,1 (25-54,6)	X <sup>2</sup> =88,75 p<0,001
ОНМК	4,3 (2,1-7,5)	10,2 (5,9-16,0)	43,5 (28,9-58,8)	X <sup>2</sup> =65,13 p<0,001
Острый энцефалит	0,8 (0,09-2,7)	2,5 (0,7-6,3)	4,3 (0,5-14,8)	X <sup>2</sup> =3,79 p=0,15

Как видно из таблицы 2, такие неврологические нарушения, как головная боль напряжения, эпилепсия, периферические мононейропатии, когнитивные нарушения, нарушения сна, депрессивный синдром и ОНМК преобладали в

зависимости от степени тяжести COVID-19 (из острого периода), за исключением нарушения вкуса (рисунок 10).

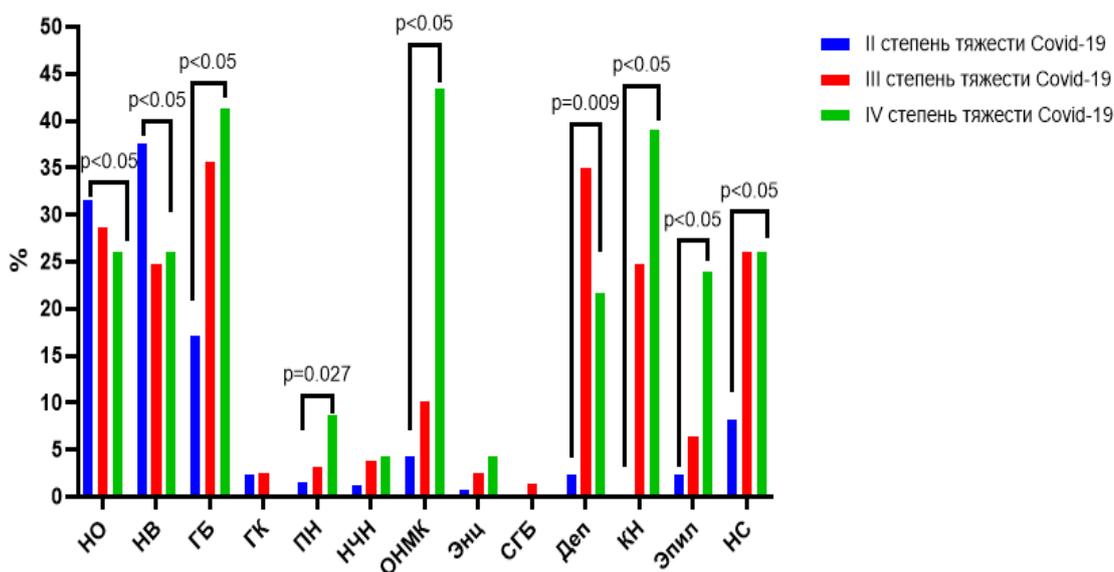


Рисунок 10 – Характеристика частоты неврологических нарушений через 3 месяца в зависимости от степени тяжести COVID-19 (n=459)

Как видно из рисунка 10, отмечается тенденция увеличения частоты встречаемости головной боли напряжения, эпилепсии, когнитивных нарушений, нарушений сна, депрессивного синдрома, периферических нейропатий и ОНМК у пациентов III и IV степени тяжести COVID-19 ( $p < 0,05$ ).

Оценка клинического диагноза эпилепсии показала превалирование фокальных форм 81,5% (22 из 27 пациентов с эпилепсией), в сравнении с генерализованными формами 18,5% (5 пациентов).

Пациенты, перенесшие ОНМК, острый энцефалит и СГБ наблюдались с стабильными очаговыми симптомами.

Основными нарушениями сна у пациентов были инсомния и гиперсомния.

Пациенты с нейропатией черепных нервов и периферической нейропатией имели тенденцию к улучшению в виде восстановления чувствительных нарушений и улучшения объема движений мышц в области иннервации.

Сравнительная характеристика показателей частоты головной боли через 3 месяца в сравнении с острым периодом неоднородна, снижалась у пациентов II и III степени тяжести COVID-19 от 23,2% до 17,2% и от 44,6% до 35,7%, соответственно, тогда как у пациентов IV степени – возросла от 35% до 41,3%. Через 3 месяца интенсивность головной боли снижалась в виде снижения баллов по шкале ВАШ у больных II, III и IV степени тяжести COVID-19: от  $4,20 \pm 2,35$  до  $2,72 \pm 1,24$ ; от  $5,86 \pm 2,58$  до  $2,81 \pm 0,91$  и от  $7,23 \pm 1,75$  до  $5,5 \pm 2,38$  баллов, соответственно.

Сравнительная характеристика степени тяжести депрессивного синдрома (по шкале HDRS) у пациентов II, III и IV степени COVID-19 показала:  $9 \pm 2$ ;

13,27±1,66 и 19,3±0,48 баллов, соответственно. Пациенты II и III степени имели легкую степень депрессивного синдрома, тогда как пациенты IV степени – тяжелую степень депрессивного синдрома.

Сравнительная характеристика выраженности когнитивных нарушений (по шкале MoCa) у пациентов III и IV степени COVID-19 показала тяжелую степень: 19,58±1,66 и 19,5±2,61 баллов, соответственно.

В этот период оценки (через 3 месяца) выздоровели от неврологических нарушений 161 пациент. Анализ показал, что в основном выздоровление наступило у пациентов с нарушением обоняния и вкуса, периферическими мононейропатиями, нейропатией черепных нервов, а пациенты с несистемным головокружением и первичной головной болью выздоровели из II степени тяжести COVID-19. Более половины выздоровевших пациентов имели в остром периоде моносимптомные проявления неврологических нарушений.

Таким образом, анализ спектра неврологических нарушений через 3 месяца отличался от острого периода не только изменением динамики частоты встречаемости неврологических нарушений, но и степенью выраженности клинической картины. По частоте встречаемости статистически значимые различия имели показатели нарушения обоняния и вкуса, которые снижались, а показатели эпилепсии возрастали ( $p < 0,05$ ). Степень интенсивности головной боли по шкале ВАШ показал сохранение высоких цифр по баллам, в основном у пациентов с III и IV степенью тяжести COVID-19. В этот период манифестировали такие нарушения, как когнитивные нарушения, нарушения сна и депрессивный синдром. Пациенты с дисметаболической энцефалопатией из острого периода продолжали наблюдаться как пациенты (в основном) с когнитивными нарушениями, депрессивным синдромом и нарушением сна.

#### **Характеристика неврологических нарушений через 6 месяцев**

В этот период наблюдения из 459 пациентов отказались от участия в исследовании 5 пациентов, 3 пациента повторно заболели COVID-19 и 18 больных умерли, 13 из которых ОНМК и 5 пациентов с острым энцефалитом. Таким образом, выборка составила 433, у 167 (11,8% из 1415 ПЦР положительных случаев в остром периоде) сохраняются неврологические нарушения, 266 пациентов не имели неврологических нарушений.

Частота неврологических нарушений демонстрировала снижение показателей (за 6 месяцев) от 42,8% (95% ДИ 40,2-45,4) до 11,8% (95% ДИ 10,2-13,6). Все симптомы имели тенденцию к снижению частоты проявления, за исключением показателей когнитивных нарушений, а такие симптомы, как нарушение обоняния и вкуса полностью (100%) восстановились. Отмечается персистирование таких симптомов, как головная боль напряжения, эпилепсия, депрессивный синдром и когнитивные нарушения, которые явились стойкими неврологическими нарушениями. Большинство пациентов с нарушением сна выздоровели, однако часть из них в дальнейшем наблюдалась у пациентов с депрессивным синдромом. Сравнительная характеристика неврологических нарушений через 6 месяцев показана в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительная характеристика неврологических нарушений через 6 месяцев

Неврологические нарушения	Частота в дебюте	Частота через 6 мес.	X <sup>2</sup> Пирсона, p-value
	95% ДИ		
Головная боль напряжения	31,9 (27,8-36,2)	20,8 (17,0-24,9)	X <sup>2</sup> =62,01 p<0,001
Несистемное головокружение	9,7 (7,2-12,6)	0,5 (0,06-1,6)	X <sup>2</sup> =42,02 p<0,001
ОНМК	11,7 (9,0-14,8)	7,9 (5,5-10,8)	-
Энцефалит	3,8 (2,3-5,9)	0,7 (0,1-2,0)	-
Эпилепсия	5 (3,2-7,3)	4,4 (2,6-6,7)	p<0,031
Нарушение обоняния	73,5 (69,4-77,3)	0	X <sup>2</sup> =31,6 p<0,001
Нарушение вкуса	63,2 (58,8-67,4)	0	X <sup>2</sup> =2,77 p<0,001
Периферические мононейропатии	5,9 (3,9-8,3)	1,6 (0,3-2,6)	p<0,001
Нейропатии черепных нервов	5,5 (3,6-7,8)	0,9 (0,2-2,3)	p<0,001
Синдром Гийена-Барре	1,6 (0,7-3,1)	0,5 (0,06-1,6)	p=0,5
Когнитивные нарушения*	12,4 (8,8-14,6)	16,2 (12,8-19,9)	p<0,001
Депрессивный синдром*	15,5 (11,3-17,7)	14,5 (11,3-18,2)	p<0,005
Примечание - Симптомы, дебютировавшие через 3 месяца			

Как видно из таблицы 3, отмечается тенденция к снижению показателей всех нарушений, за исключением головной боли напряжения, эпилепсии, депрессивного синдрома и когнитивных нарушений, последний из которых имел незначительную тенденцию к возрастанию, тогда как нарушение обоняния и вкуса полностью восстановились (рисунок 11).

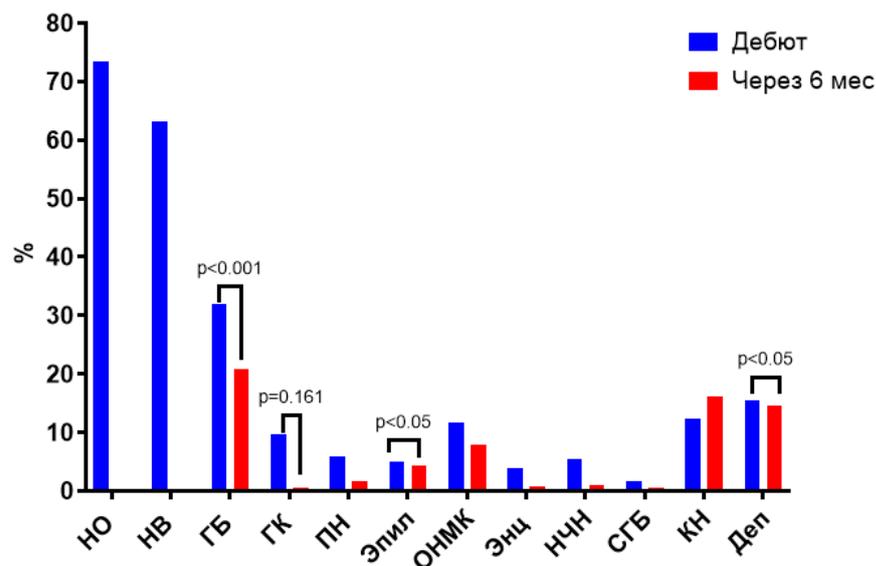


Рисунок 11 – Сравнительная характеристика частоты неврологических нарушений в остром (дебюте) и постковидном периодах

Как видно из рисунка 11, показатели частоты когнитивных нарушений, головной боли напряжения, эпилепсии депрессивного синдрома персистировали ( $p<0,05$ ).

Оценка частоты неврологических нарушений в разрезе степени тяжести COVID-19 (из острого периода) показана в таблице 4.

Таблица 4 - Частота неврологических нарушений через 6 месяцев в зависимости от степени тяжести COVID-19 (n=433)

Неврологическое нарушение	II степень n=248 (57,3%)	III степень n=148 (34,2%)	IV степень n=37 (8,5%)	X <sup>2</sup> Пирсона, p-value
	95 % ДИ			
1	2	3	4	5
Головная боль напряжения	13,3 (9,3-18,1)	35,1 (27,4-43,4)	13,5 (4,5-28,7)	X <sup>2</sup> =28,12 p<0,001
Несистемное головокружение	0	1,4 (0,1-4,8)	0	X <sup>2</sup> =3,86 p=0,14
ОНМК	4 (1,9-7,2)	7,4 (3,7-12,9)	35,1 (20,2-52,5)	X <sup>2</sup> =43,10 p<0,001
Энцефалит	0,5 (0,1-2,8)	0,7 (0,02-3,7)	0	X <sup>2</sup> =0,30 p=0,85
Эпилепсия	1,2 (0,2-3,4)	6,1 (2,8-11,2)	18,9 (7,9-35,1)	X <sup>2</sup> =25,60 p<0,001
Нарушение обоняния	0	0	0	

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5
Нарушение вкуса	0	0	0	
Периферические мононейропатии	0	2 (0,4-5,8)	5,4 (0,6-18,2)	$X^2=9,74$ $p<0,005$
Нейропатии черепных нервов	0	1,4 (0,1-4,8)	5,4 (0,6-18,2)	$X^2=10,72$ $p<0,005$
Синдром Гийена-Барре	0	1,4 (0,1-4,8)	0	$X^2=3,86$ $p=0,14$
Когнитивные нарушения	0,4 (0,01-2,2)	30,4 (23,1-38,4)	64,9 (47,4-79,7)	$X^2=132$ $p<0,001$
Депрессивный синдром	2,4 (0,8-5,1)	35,8 (28,1-44,1)	10,8 (3,0-25,4)	$X^2=84,46$ $p<0,001$

Как видно из таблицы 4, такие симптомы, как периферические мононейропатии, нейропатии черепных нервов восстановились полностью у пациентов II степени тяжести. Такие неврологические нарушения, как эпилепсия, ОНМК и когнитивные нарушения преобладали у пациентов IV степени тяжести. Головная боль напряжения и депрессивный синдром у пациентов III степени (рисунок 12).

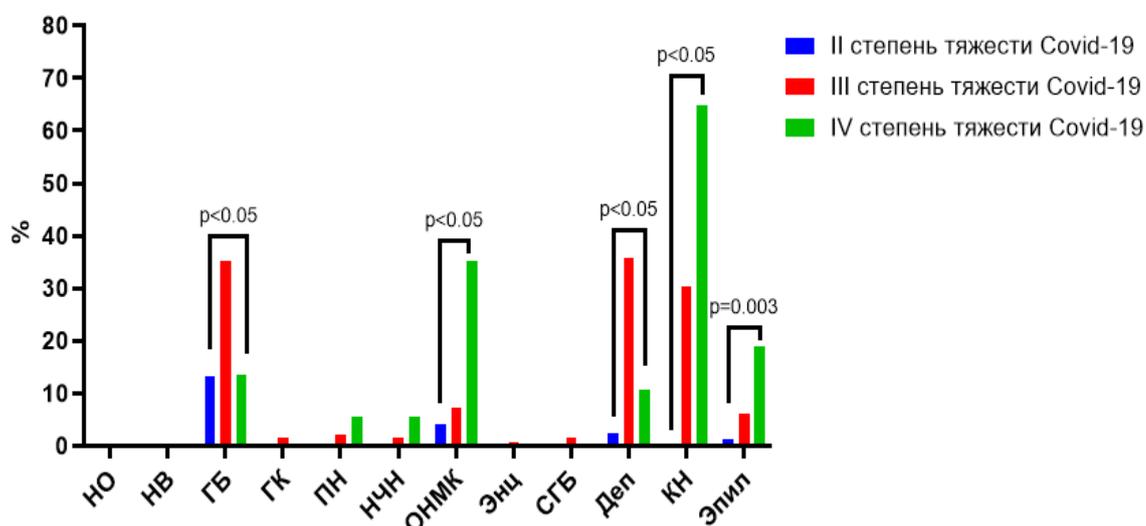


Рисунок 12 – Характеристика частоты неврологических нарушений через 6 месяцев в зависимости от степени тяжести COVID-19 (n=433)

Как видно из рисунка 12, показано нарастание частоты встречаемости головной боли напряжения, депрессивного синдрома у пациентов III степени и ОНМК, когнитивных нарушений, эпилепсии, у пациентов IV степени тяжести COVID-19 ( $p<0,05$ ).

Структура и клиническая характеристика эпилепсии оставалась без изменений как в остром периоде инфекции. Отмечалось превалирование фокальных форм эпилепсии, чем генерализованных.

Показатели частоты головной боли напряжения снижались у всех групп пациентов (II, III и IV степени) от 23,2% до 13,3%; от 44,6% до 35,1% и от 35% до 13,5%, соответственно. В динамике также отмечалось снижение интенсивности головной боли напряжения у всех групп пациентов (II, III и IV степени) в виде снижения баллов по шкале ВАШ от  $5,49 \pm 2,39$  до  $1,62 \pm 0,98$ ; от  $5,69 \pm 3,24$  до  $2,39 \pm 1,91$  и от  $7,63 \pm 1,85$  до  $2,06 \pm 3,35$  баллов, соответственно (таблица 5).

Таблица 5 – Сравнительная характеристика интенсивности головной боли в средних баллах по шкале ВАШ в остром и постковидном периодах COVID-19

Степень тяжести COVID-19	Этапы наблюдения	Баллы по шкале ВАШ		p
		M±SD	95% ДИ	
II	Острый период	$5,49 \pm 2,39$	4,69-6,29	$p_{1-2} < 0,001^*$
	Через 3 месяца	$2,35 \pm 1,58$	1,82-2,88	$p_{1-3} < 0,001^*$
	Через 6 месяцев	$1,62 \pm 0,98$	1,29-1,95	$p_{2-3} < 0,001^*$
III	Острый период	$5,69 \pm 3,24$	4,91-6,46	$p_{1-2} < 0,001^*$
	Через 3 месяца	$2,99 \pm 2,54$	2,38-3,59	$p_{1-3} < 0,001^*$
	Через 6 месяцев	$2,39 \pm 1,91$	1,93-2,84	$p_{2-3} = 0,001^*$
IV	Острый период	$7,63 \pm 1,85$	6,64-8,61	$p_{1-2} < 0,703$
	Через 3 месяца	$7,31 \pm 2,33$	6,07-8,55	$p_{1-3} < 0,001^*$
	Через 6 месяцев	$2,06 \pm 3,35$	0,27-3,85	$p_{2-3} < 0,001^*$
Примечание - Изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ )				

Как видно из таблицы 5, у всех пациентов головная боль была в остром периоде сильной и сильнейшей, тогда как оценка через 3 и 6 месяцев показывает снижение интенсивности головных болей у пациентов II и III степени до слабой степени ( $p < 0,001$ ), тогда как у пациентов IV степени через 3 месяца снижение интенсивности незначительное ( $p < 0,703$ ).

Проведенный дисперсионный анализ показывает статистически значимые различия динамики интенсивности головной боли в разрезе степени тяжести COVID-19 (рисунок 13).

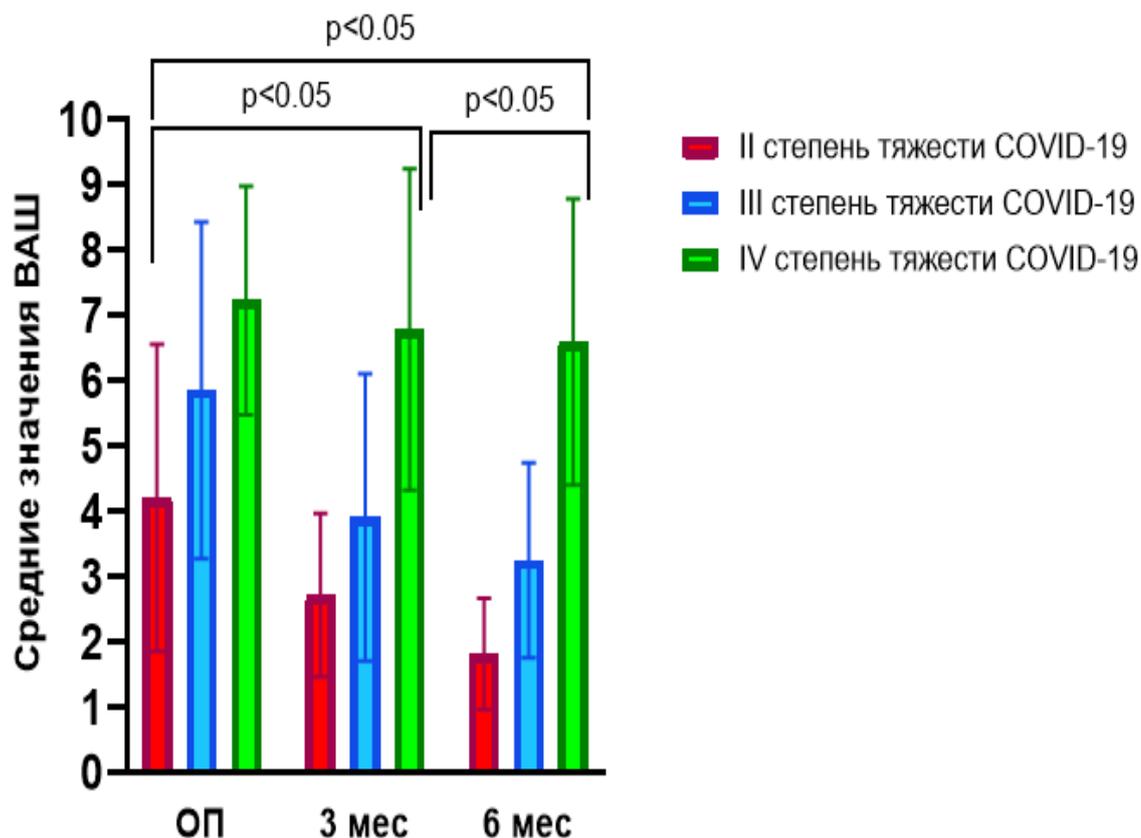


Рисунок 13 – Сравнительная характеристика интенсивности головной боли в остром и постковидном периодах COVID-19 (дисперсионный анализ)

Как видно из рисунка 13, как в остром периоде, так и через 3 и 6 месяцев степень интенсивности головной боли имела связь с тяжестью COVID-19, и значительное снижение отмечалось только у пациентов II и III степени.

Сравнительная характеристика показателей частоты депрессивного синдрома в дебюте через 6 месяцев показала незначительное снижение с 15,5% до 14,5%. Сравнительная характеристика показателей баллов по шкале HDRS от момента дебюта показывает неравномерное изменение показателей через 6 месяцев в разрезе степеней тяжести COVID-19. Средний балл составил  $8,00 \pm 0,0$  (напротив  $8,83 \pm 2,04$ );  $9,24 \pm 0,79$  (напротив  $12,89 \pm 0,31$ ) и  $18,5 \pm 0,57$  (напротив  $19,0 \pm 0,0$ ) баллов при II, III и IV степени, соответственно, где отчетливо видно, что в группах пациентов с II и III степенью тяжести депрессивный синдром соответствует легкому депрессивному синдрому, а у пациентов с IV степенью – тяжелому депрессивному синдрому (рисунок 14).

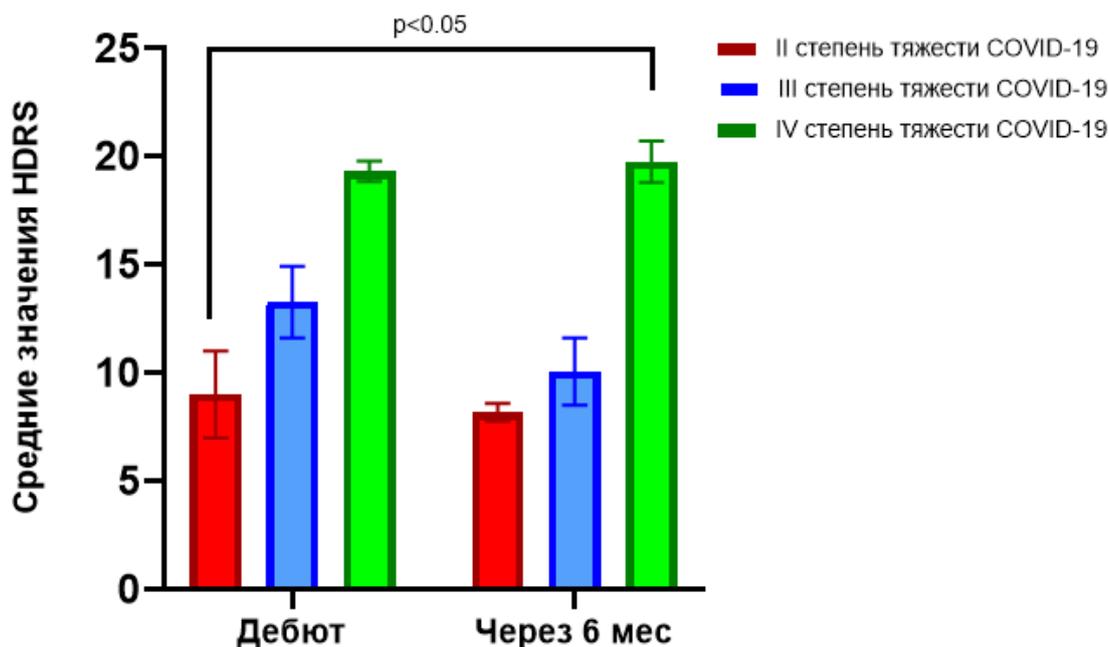


Рисунок 14 – Сравнительная характеристика тяжести депрессивного синдрома в зависимости от степени тяжести COVID-19 в дебюте и через 6 месяцев ( $p < 0,05$ )

На рисунке 14 видно, что средние баллы по шкале HDRS значились выше 18 баллов (тяжелый депрессивный синдром) у пациентов IV степени, как на момент дебюта симптома, так и в период оценки через 6 месяцев ( $p < 0,05$ ).

Сравнительная характеристика показателей частоты когнитивных нарушений показала её нарастание с 12,4% до 16,2% с момента дебюта. Когнитивные нарушения анализировались по результатам шкалы MoCa в период дебюта и через 6 месяцев в разрезе тяжести COVID-19 (таблица 6).

Таблица 6 – Оценка когнитивных функций в зависимости от степени тяжести в дебюте и постковидном периодах COVID-19 ( $n=57$ )

Степень тяжести COVID-19	Этапы наблюдения				p
	MoCa в 3 месяца		MoCa в 6 месяцев		
	Me	IQR	Me	IQR	
III	22	22-23	22	22-24	0,004*
IV	18,5	18-21,25	19	19-20,5	0,096
p	0,005*		0,001*		-

Примечание - \* различия (изменения) статистически значимы ( $p < 0,05$ )

Как видно из таблицы 6, улучшение показателей шкалы MoCa в динамике отмечается у пациентов III степени тяжести COVID-19 ( $p=0,004$ ), в то время как у пациентов IV степени эти показатели не улучшались ( $p=0,096$ ), что свидетельствует о не достижении улучшения когнитивных функций у пациентов этой группы (рисунок 15).

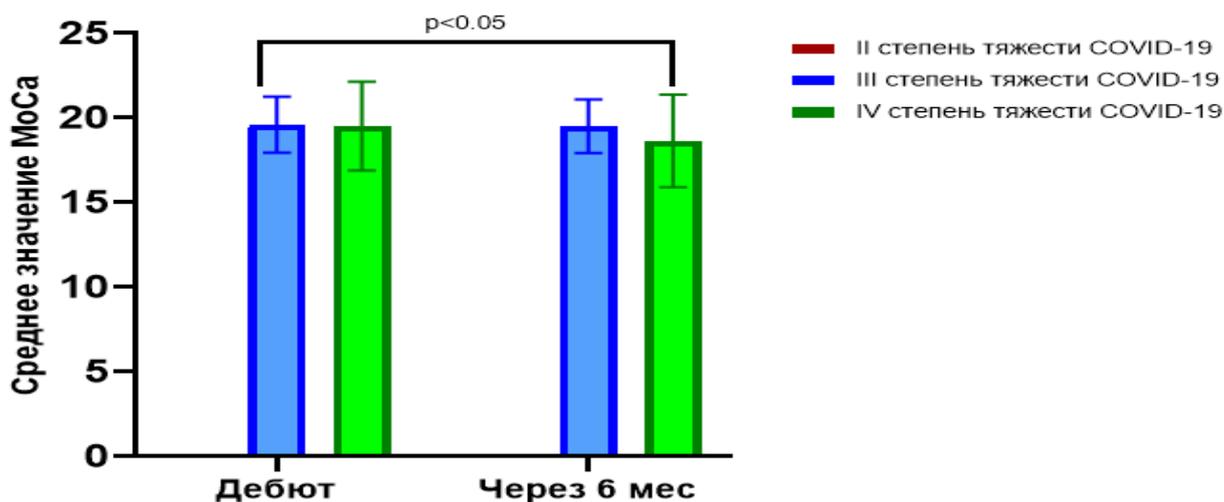


Рисунок 15 – Сравнительная характеристика тяжести когнитивных нарушений в зависимости от степени тяжести COVID-19 в дебюте и через 6 месяцев (дисперсионный анализ)

Как видно на рисунке 15, динамика показателей шкалы MoCa отсутствует у пациентов III и IV степени тяжести. То есть, за период наблюдения, улучшения и/или выздоровления не происходило, оставаясь в пределах умеренной степени когнитивных нарушений у пациентов III степени COVID-19, напротив тяжелого проявления когнитивного нарушения у IV степени.

Всего за период наблюдения умерло 44 пациента, что составляет 8,9% из 495. Нозологическая структура летальных исходов распределилась следующим образом: в 24 (54,5%) из 44 случаев – ОНМК; в 16 (36,4%) из 44 случаев – острые энцефалиты; в 4 (9,1%) из 44 случаев – СГБ. Анализ летальных случаев в разрезе возрастной категории показал, что летальный исход в более половины случаев наступил у пациентов пожилого и старческого возрастов (9 (20,5%) и 18 (40,9%) из 44, соответственно), однако летальность встречалась и в категории молодого и среднего возрастов – 10 (22,7%) и 7 (15,9%) случаев из 44, соответственно. Таким образом, анализ спектра неврологических нарушений в остром и постковидном периодах показывает снижение частоты их встречаемости от 42,8% (95% ДИ 40,2-45,4) до 11,8% (95% ДИ 10,2-13,6). Стойкие неврологические нарушения представлены депрессивным синдромом, когнитивными нарушениями и головной болью напряжения. Полностью восстановились нарушения обоняния и вкуса.

### 3.3 Формирование рискованных классов развития стойких неврологических нарушений

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 для определения вероятности возникновения

когнитивных нарушений через 6 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19, в зависимости от факторов для решения, которого проведен анализ логистической регрессии. Изучались такие факторы, как пол, возраст и тяжесть COVID-19. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, возраст и тяжесть заболевания COVID-19 имели прямую связь с вероятностью выявления когнитивных нарушений в отдаленном периоде. Анализ по степени тяжести COVID-19 показал, что третья степень увеличивает шансы в 26,29 раз (95% ДИ: 11,41-37,49), а четвертая степень – в 49,19 раз (95% ДИ: 39,62-61,22) иметь когнитивные нарушения. Анализ по возрастным категориям показал, что возраст 60-74 лет в 2,62 раз увеличивает шансы развития когнитивных нарушений (95% ДИ: 1,22-5,61), а возраст 75-90 лет в 31,88 раз (95% ДИ: 22,52-43,25). Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристики предикторов выявления когнитивных нарушений через 6 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19

Предикторы	Нескорректированный		Скорректированный	
	ОР; 95% ДИ	p	ОР; 95% ДИ	p
Возраст				
18-44	ref	0,07	ref	0,054
45-59	1,85; 0,65-5,24	0,249	1,9; 0,67-5,36	0,227
60-74	2,52; 1,17-5,42	<0,018*	2,62; 1,22-5,61	<0,013*
75-90	22,3; 0,635-36,22	0,161	31,88; 22,52-43,25	0,009*
Тяжесть заболевания COVID-19				
II	ref	<0,01*	ref	<0,001*
III	11,8; 0,22-22,91	0,561	26,29; 11,41-37,49	<0,001*
IV	34,5; 29,5-41,4	<0,01*	49,19; 39,62-61,22	<0,001*
Примечание - * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)				

Как видно из таблицы 7, наиболее высокий риск в категории тяжести COVID-19 значился для IV степени тяжести.

Анализ логистической регрессии для определения вероятности возникновения головной боли через 6 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19, включал такие факторы, как пол, возраст и тяжесть COVID-19. Исходя из значений регрессионных коэффициентов, возраст, пол, а также тяжесть заболевания COVID-19 имели прямую связь с вероятностью выявления стойкой головной боли в отдаленном периоде. Анализ показал, что III степень тяжести COVID-19 увеличивает шансы иметь стойкую головную боль в 7,9 раз (95% ДИ: 3,7 – 16,8), IV степень тяжести COVID-19 в 3,5 раза (95% ДИ: 1,5 – 7,9). Анализ по возрасту показал, что возраст 45-59 лет увеличивает шансы иметь стойкую головную боль в 3,7 раз (95% ДИ: 1,7 – 7,9), а возраст 60-74 лет в 4,2 раз (95% ДИ: 0,6 – 7,6) и возраст 75-90 лет в 7,6 раза (95% ДИ: 0,4 – 14,9). Мужской пол, по сравнению с женским, увеличивает шансы иметь стойкую

головную боль в 1,3 раза (95% ДИ: 0,7-2,3). Характеристики каждого из факторов представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления стойкой головной боли через 6 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19

Предикторы	Нескорректированный		Скорректированный	
	ОР; 95% ДИ	р	ОР; 95% ДИ	р
Возраст				
18-44	ref	<0,005*	ref	<0,012*
45-59	5,5; 2,2-13,8	<0,001*	3,7; 1,7-7,9	<0,001*
60-74	13,5; 5,6-21,4	<0,007*	4,2; 0,6-7,6	0,146
75-90	11,6; 8,0-15,0	<0,023*	7,6; 0,4-14,9	0,412
Пол				
жен	ref	<0,001*	ref	<0,001*
муж	2,1; 1,9-4,8	<0,045*	1,3; 0,7-2,3	0,45
Тяжесть заболевания COVID-19				
II	ref	<0,001*	ref	<0,001*
III	10,3; 3,7-28,4	<0,001*	7,9; 3,7-16,8	<0,001*
IV	4,3; 1,4-12,8	<0,009*	3,5; 1,5-7,9	<0,004*
Примечание - * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)				

Как видно из таблицы 8, наиболее высокий риск в категории тяжести COVID-19 значился для III степени тяжести.

Следующим клинически значимым стойким нарушением явился депрессивный синдром, для которого также проведен анализ логистической регрессии с включением факторов пол, возраст и тяжесть COVID-19. Из всех предикторов в модель вошла только тяжесть заболевания COVID-19, которая имела прямую связь с вероятностью выявления депрессивного синдрома в отдаленном периоде: III степень тяжести COVID-19 увеличивает шансы иметь депрессивный синдром в 22,5 раз (95% ДИ: 54,1 – 9,3), а IV степень тяжести – в 4,9 раз (95% ДИ: 18,2 – 1,3) (таблица 9).

Таблица 9 – Характеристики связи предикторов модели с вероятностью выявления депрессивного синдрома через 6 месяцев у пациентов, перенесших COVID-19

Предикторы	Нескорректированный		Скорректированный	
	ОР; 95% ДИ	р	ОР; 95% ДИ	р
Тяжесть заболевания COVID-19				
1	2	3	4	5
II	ref	<0,01*	ref	<0,001*

Продолжение таблицы 9

1	2	3	4	5
III	19,8; 7,7-50,5	<0,01*	22,5; 9,3-54,1	<0,001*
IV	4,4; 1,1-17,7	0,036*	4,9; 1,3-18,2	0,018*
Примечание - * влияние предиктора статистически значимо (p<0,05)				

Как видно из таблицы 9, наиболее высокий риск в категории тяжести COVID-19 значился для III степени тяжести.

Таким образом, стойкими неврологическими нарушениями явились когнитивные нарушения, головная боль напряжения и депрессивный синдром. Для когнитивного нарушения анализ показал наиболее высокий риск в категории возраста 75-90 лет, а в категории тяжести значилась четвертая степень, тогда как для головной боли напряжения имел значение возраст 45-59 лет и третья степень тяжести, а для депрессивного синдрома – только третья степень тяжести. По результатам полученных предикторных значений по классам риска с учетом различных факторов разработан алгоритм прогнозирования отдаленных неврологических нарушений (рисунок 16).

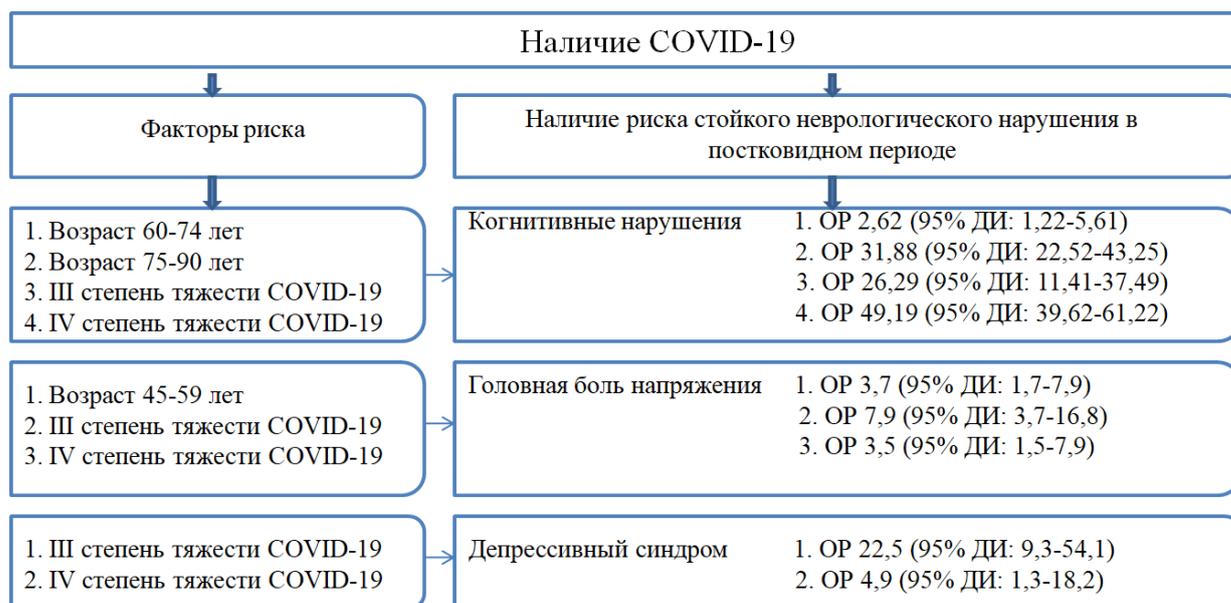


Рисунок 16 – Алгоритм прогнозирования отдаленных неврологических нарушений

## 4 ОБСУЖДЕНИЕ

В данной научной работе проведено клиническое исследование с изучением спектра неврологических нарушений в остром и в постковидном периодах COVID-19 с выявлением стойких неврологических нарушений в отдаленном периоде. Известно, что в остром периоде COVID-19 неврологические нарушения занимали лидирующее место после легочных проявлений инфекции [178]. Неврологические проявления, описанные в нашей работе, как и результаты мировых данных, представлены нарушениями со стороны центральной и периферической нервной системы [179].

В период разгара пандемии первые результаты исследований спектра неврологических осложнений COVID-19 опубликовали частоту их встречаемости в широком диапазоне от 18,5% до 82% [12,р. 1208], полученные нами показатели частоты, составившая 42,8%, согласуются с результатами ряда работ, в которых сообщается, что пациенты с COVID-19 в большинстве случаев могут иметь, по крайней мере, только один неврологический симптом [2,р. 211], тогда как в нашем исследовании более чем 90% пациентов имели сочетание нескольких неврологических симптомов, которые могут зависеть и от тяжести COVID-19, что подчеркивает важность изучения последующих неврологических последствий.

В нашей работе представленный спектр неврологических нарушений при COVID-19 согласуются с имеющимися данными в научной литературе. В нашем исследовании наибольшая частота неврологических нарушений отмечалась у пациентов II степени COVID-19 (53,9%), однако жизнеугрожающие осложнения, как ОНМК, острые энцефалиты и синдром Гийена-Барре, в основном, регистрировались у пациентов III и IV степеней тяжести. Наши данные согласуются с результатами исследования китайских ученых L. Мао и его соавт., где у пациентов с тяжелой степенью COVID-19 развивались больше неврологических осложнений по сравнению с пациентами с легкой степенью тяжести [6,р. 19].

Заболеваемость COVID-19 в известной мере зависит от возраста. Результаты нашего исследования согласуются с результатами научных работ ряда исследователей. Так, по данным анализа Китайского центра по контролю и профилактике болезней, максимальный уровень заболеваемости (90%) приходится на возраст от 30 до  $\geq 80$  лет, но он снижается до 8% в возрасте 20-29 лет. Возраст влияет, также, и на показатель летальности при COVID-19. В нашем исследовании пациенты до 59 лет составили 70% респондентов. Пациенты молодого и среднего возрастов преобладали во II и III степенях тяжести COVID-19, тогда как пациенты пожилого и старческого возрастов – в IV степени. В нашем исследовании отмечаются статистически значимые различия корреляционной связи между возрастом пациентов и тяжестью COVID-19. По данным сообщений из США к марту 2020 года 80% смертей в серии более чем 4000 наблюдений приходились на возраст старше 65 лет [180].

Нарушение обоняния и вкуса считается ранним проявлением инфекции SARS-CoV-2 и встречаются с частотой примерно до 70% [181,182] или даже более 79% [147,р. 34]. В нашем исследовании, в острый период COVID-19, превалировали симптомы нарушения периферической нервной системы (68,8%), среди которых нарушение обоняния и вкуса отмечались в 73,5% и 63,2%, соответственно, что не противоречит результатам исследования в различных странах. Особенностью этих нарушений, включая и другие неврологические нарушения, такие как головная боль и острые симптоматические эпилептические приступы, могут сохраняться и после острой фазы заболевания. Наши результаты сравнительного анализа частоты встречаемости нарушений обоняния и вкуса в остром периоде и через 3 месяца показали тенденцию к снижению от 73,5% до 30,1% нарушение обоняния и от 63,2% до 32% - нарушение вкуса, которые через полгода полностью восстановились, что согласуются с данными других исследователей [134,р. 1325].

Подобно вовлечению обонятельной луковицы, описано немалое количество COVID-ассоциированных поражений черепных нервов (X, IX, VII, VI, V и III) [183]. Известно, что проникновение коронавируса в организм человека происходит терминальными ветвями и рецепторным аппаратом некоторых черепных нервов, а именно тройничного, лицевого, отводящего и блуждающего нервов [184]. Нейропатии черепных нервов могут быть одним из первых симптомов заболевания или же проявляться на фоне развернутой клинической картины. Нами полученные результаты демонстрируют, что все периферические проявления COVID-19 в последующем имели тенденцию к частичному восстановлению нарушенных функций и/или полному выздоровлению, что согласуются с мировыми данными [185]. За период наблюдения отмечалась постоянная тенденция к выздоровлению таких симптомов, как изолированные краниальные нейропатии, некоторые из которых восстановились полностью.

Ученые Toscano и Wang зарегистрировали случаи острого заболевания периферической нервной системы [186,187], где возможным механизмом повреждения периферических нервов описаны, что длительное вынужденное положение пациентов для улучшения оксигенации при респираторном дистресс-синдроме (ОРДС) взрослых может привести к компрессии нервов и развития туннельных синдромов. В нашем исследовании нейропатия локтевого нерва регистрировалась в 55,2% случаев, нейропатия лучевого нерва в 31%, которые через 6 месяцев полностью (100%) восстановились, что согласуется с данными литературы, где сообщается о вероятности восстановления до 92% пациентов [188].

Следующим частым симптомом, после нарушений обоняния и вкуса, является головная боль. В исследовании Guan и его соавт. [189], среди более, чем, 1000 пациентов с COVID-19, 13,6% сообщили о головных болях. Метаанализ, проведенный с 1 января 2020 г. по 23 февраля 2020 г., показал, что головная боль является преобладающим симптомом со стороны ЦНС со

средней распространенностью 8% [190,191]. В нашем исследовании частота встречаемости головной боли в остром периоде составила 31,9%, которая имела тенденцию к снижению через 3 и 6 месяцев до 25,9% и 20,8%, соответственно, что не противоречит данным С. Fernandez-de-las-Penas и его соавт. [192], где сообщается тенденция к уменьшению через 180 дней до 8,4%. Также имеются согласующиеся данные в литературе. Например, анализ данных шести испанских когортных исследований, в которые включены 905 взрослых с головной болью в острой фазе COVID-19, также показал снижение распространенности головной боли с течением времени. Причем более сильная головная боль в острой фазе заболевания была ассоциирована с персистированием головной боли спустя 9 месяцев наблюдения [193].

В нашей работе, благодаря длительному наблюдению (6 месяцев), было возможным оценить персистирование головной боли в различных группах пациентов с тяжестью COVID-19 в сравнительном аспекте по интенсивности боли, измеряемой шкалой ВАШ. Нами была изучена зависимость интенсивности головной боли от тяжести COVID-19 и получена статистическая значимость высоких баллов по шкале ВАШ у пациентов III и IV степени тяжести COVID-19. На основании полученных данных, нам удалось выявить прогностические критерии, основанные на результатах анализа логистической регрессии, которые легли в основу разработанного алгоритма. У всех пациентов головная боль была в остром периоде сильной и сильнейшей, тогда как оценка через 3 и 6 месяцев показывает снижение интенсивности головных болей у пациентов II и III степени до слабой степени ( $p < 0,001$ ), а у пациентов IV степени через 3 месяца снижение интенсивности незначительное. Для риска реализации головной боли в отдаленном периоде значимым фактором является III степень тяжести COVID-19 (OR 7,9; 3,7-16,8;  $p < 0,001$ ).

Следующими стойкими нарушениями в нашей работе явились ОНМК и острый энцефалит, что объясняется структурным повреждением мозга. В катамнестическом наблюдении все эти пациенты имели стойкие последствия в виде очаговой симптоматики. Нами изучена связь частоты ОНМК (4,9%, 11,3%, 43,3%) и острого энцефалита (1,5%, 4,2%, 13,3%) в разрезе II, III и IV степени тяжести COVID-19, соответственно.

По результатам систематического обзора и метаанализа 18 наблюдательных когортных исследований, включающих в общей сложности 67845 пациентов, сообщается, что у пациентов с COVID-19, поступивших в неврологические отделения, у 76,8% зарегистрирован инсульт (44,1% был диагностирован ишемический инсульт, а у 5,4% геморрагический инсульт) [194]. В нашем исследовании частота ОНМК составила 11,7%. Ранжирование по типу инсульта показало в 39 (67,2%) случаев ишемический тип, в 19 (32,8%) случаев геморрагический тип, что согласуются с результатами зарубежных коллег [195]. Превалирование ишемических типов ОНМК можно объяснить системной воспалительной реакцией, индуцированной инфекцией, с эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом. Обезвоживание, острая

воспалительная реакция и длительная иммобилизация считаются факторами риска тромбоза у пациентов с COVID-19.

В исследовании Hung и его соавт. средняя частота острого COVID-ассоциированного энцефалита составила 0,215% (95% ДИ, 0,056–0,441), напротив 3,8% в нашем исследовании. В этой работе Hung и его соавт. диагноз энцефалит был подтвержден лабораторно путем обнаружения вирусной РНК в спинномозговой жидкости пациентов с энцефалитом [196], тогда как в нашей работе картина СМЖ показала клеточно-белковую диссоциацию с превалированием популяции лимфоцитов, что указывало на вирусную этиологию, а поиск вирусного РНК не проводился.

Общеизвестно, что ОНМК и энцефалиты сопровождаются нарушением уровня сознания, но особое внимание заслуживает изменение уровня сознания без их наличия, которое может отмечаться при различных энцефалопатиях.

В нашей работе пациенты с различным уровнем нарушения сознания, не относящиеся к состоянию ОНМК и энцефалит, диагностировались как энцефалопатия, и их частота составила 7,6%. Результаты многих исследований, представленные в обзоре [197], подтверждают гипотезу о том, что COVID-ассоциированная энцефалопатия, вызвано воспалением, опосредованным цитокиновым иммунитетом, а не прямым вторжением вируса. Также сообщаются, что пациенты с острыми респираторными симптомами имеют более высокий риск развития энцефалопатии как начального симптома COVID-19 [35,с. 12] и этот риск может зависеть от тяжести переносимой инфекции и быть обусловленной токсическими и метаболическим причинами, гипоксией или действием лекарственных препаратов. Частота дисметаболической энцефалопатии в нашей работе была 5,2%, 9,5% и 13,3% у пациентов II, III и IV степени тяжести COVID-19, соответственно.

Одним из следующих стойких симптомов в нашей работе явились острые симптоматические эпилептические приступы на фоне острой инфекции. Они имели статистическую значимую связь с тяжестью COVID-19, где их частота составляла 1,9%, 5,4% и 18,3% у пациентов II, III и IV степени тяжести, соответственно. В результате длительного наблюдения у части больных развилась стойкая эпилепсия, частота которой составила 4,4%. В нашей работе приступы у пациентов с эпилепсией были в две трети случаев фокальными, что может объясняться очаговым повреждением мозга. Наши данные согласуются с результатами ряда работ, где описаны, что острые симптоматические эпилептические приступы не являются редким осложнением после заражения COVID-19 и могут быть первым проявлением энцефалита у пациентов SARS-CoV-2 [198] или после перенесенного инсульта [199].

Не меньше угрозы могут представлять и поражения периферического звена нервной системы, в частности речь идет о синдроме Гийена — Барре, где у выживших, однозначно имеет место стойкий неврологический дефицит. Как правило, СГБ возникает на фоне различных инфекционных заболеваний, в т. ч. вирусных MERS-CoV и SARS-CoV-2 [200,201]. В нашем исследовании частота

СГБ составила 1,6%, а сравнительный анализ предстоит провести по мере накопления данных в мире по изучению долгосрочных последствий.

На сегодняшний день доказано, что некоторые неврологические проявления могут манифестировать с течением времени. Национальный институт здравоохранения и совершенствования медицинской помощи (NICE) различает продолжающийся симптоматический COVID-19 и пост-COVID-19 синдром для людей, у которых симптомы проявляются соответственно между 4 и 12 неделями и более чем через 12 недель после начала острого заболевания [202]. В нашей работе неврологическими нарушениями, дебютированными через 3 месяца после инфекции, явились нарушение сна, депрессивный синдром и когнитивные нарушения. Они могут быть изолированными или чаще всего сопровождать те или иные неврологические последствия, в совокупности влияя на качество жизни. В нашей работе нарушение сна и депрессивный синдром начал дебютировать только через 3 месяца после перенесенного COVID-19. На сегодняшний день существует ограниченное количество литературы с субъективными данными, и не было зарегистрировано никаких объективных критериев для изучения сна во время пандемии COVID-19. Расстройства сна часто сопровождают COVID-19 и наблюдаются в структуре постковидного синдрома. Часть нарушений сна, которые регистрируются в группе больных, госпитализированных в связи с COVID-19, можно отнести к острым формам инсомнии. Такой вариант нарушений сна связан с особыми условиями, в которые помещается пациент при госпитализации, и является кратковременным. Другая часть регистрируемых нарушений сна выступает в рамках тревожно-депрессивной симптоматики, диагностируемой у больных с COVID-19. Эта симптоматика может быть квалифицирована в рамках психогенных расстройств, психопатологических состояний [203]. В нашем исследовании частота нарушения сна на момент дебюта составляла 16,1% у пациентов с критически тяжелой степенью тяжести COVID-19, которые и имели место через 6 месяцев в структуре депрессивного синдрома.

Согласно популяционным эпидемиологическим исследованиям, в настоящее время клинически значимая тревожно-депрессивная симптоматика выявляется у 25-30% населения в разных странах мира [204]. В нашем исследовании депрессивный синдром наблюдался у пациентов II, III и IV степени тяжести в 2,3%, 35% и 21,7%, соответственно, через 6 месяцев данная симптоматика также персистировала.

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. Проверенные статьи представляли собой лишь отчеты о случаях, серии случаев или наблюдательные

когортные исследования. На сегодняшний день остается открытым для обсуждения вопрос будет ли эта инфекция связана с более долговременными неврологическими последствиями, так как неврологические проявления в остром периоде и перманентные неврологические осложнения в постковидном периоде требуют совершенно разных подходов, как в диагностике, так и в терапии с программами реабилитации [13, р. 597].

В рамках концепции стойких отдаленных неврологических осложнений, на сегодняшний день самым обсуждаемым и требующим дальнейших исследований, являются когнитивные нарушения, которые могут присутствовать около 7 месяцев более чем у 55% пациентов [205].

В нашем исследовании когнитивные нарушения, дебютировавшие через 3 месяца, проявили себя как стойкие нарушения через полгода и имели четкую связь с тяжестью COVID-19. Ученые Woo и его соавт., указывают на то, что постковидный синдром, по сравнению с другими постинфекционными состояниями, характеризуется более стойкой и длительной когнитивной дисфункцией [206]. В нашей работе степень выраженности когнитивных нарушений анализировались по шкале MoCa в разрезе тяжести COVID-19, где у пациентов со степенью тяжести III ( $p=0,001$ ) отмечалось улучшение показателей, тогда как при IV степени в динамике показатели шкалы снижались до <17 баллов, свидетельствующий о переходе к тяжелой степени когнитивных нарушений. На основании полученных данных, нам удалось выявить прогностические критерии, основанные на результатах логистической регрессии, которые легли в основу разработанного алгоритма. Данным анализом показано, что риск тяжелой степени когнитивных нарушений напрямую зависит от степени тяжести COVID-19 в остром периоде.

Таким образом, проведенная научная работа позволила выявить множество неврологических нарушений при новой коронавирусной инфекции и проследить их динамику в разные периоды наблюдения. Результаты проведенной работы дополняют знания в области относительно нового вектора проблематики.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе была изучена неврологическая симптоматика при COVID-19 как в остром, так и в отдаленном периодах.

Таким образом, на основании полученных результатов проведённого нами исследования были сделаны следующие 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).

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

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.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

- 1 Velavan T.P., Meyer C.G. The COVID-19 epidemic // Trop Med Int Health. – 2020. – Vol. 25, №3. – P. 278-280.
- 2 Chou S., Beghi E., Helbok R. et al. GCS-NeuroCOVID Consortium and ENERGY Consortium. Global Incidence of Neurological Manifestations Among Patients Hospitalized With COVID-19-A Report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium. JAMA // Network Open. – 2021. - Vol. 4, №5. – P. 2112131.
- 3 World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. - 2020.
- 4 Siddiqui H.K., Mehra M.R. COVID-19 Illness in Native and Immunosuppressed States: A Clinical-Therapeutic Staging Proposal // J Heart Lung Transplant. – 2020. – №1. – P. 13-24.
- 5 Ling Mao, Mengdie Wang, Shanghai Chen et al. Neurological manifestations of Hospitalized Patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study // MedRxiv. – 2020. - №1. – P. 12-20.
- 6 Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // JAMA Neurol. - 2020. - №1. – P. 19-26.
- 7 Dalakas M.C. Guillain-Barré syndrome: The first documented COVID-19-triggered autoimmune neurologic disease: More to come with myositis in the offing // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2020. - Vol. 7, №5. – P. 781.
- 8 Takao M., Ohira M. Neurological post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection // Psychiatry Clin Neurosci. – 2023. - Vol. 77, №2. – P. 72-83.
- 9 Harapan B.N., Yoo H.J. Neurological symptoms, manifestations, and complications associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease 19 (COVID-19) // J Neurol. – 2021. - Vol. 268, №9. – P. 3059-3071.
- 10 Xu Z., Shi L., Wang Y., Zhang J., Huang L., Zhang C., Liu S, Zhao P., Liu H., Zhu L., Tai Y., Bai C., Gao T., Song J., Xia P., Dong J., Zhao J., Wang F.S. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome // Lancet Respir Med. – 2020. - Vol. 8, №4. – P. 420-422.
- 11 Hosseini N., Nadjafi S., Ashtary B. Overview of COVID-19 and neurological complications // Rev Neurosci. – 2021. - Vol. 32, №6. – P. 671-691.
- 12 Broła W., Wilski M. Neurological consequences of COVID-19 // Pharmacol Rep. – 2022. - Vol. 74, №6. – P. 1208-1222.
- 13 Karami S., Khalaj F., Sotoudeh H., Tajabadi Z., Shahidi R., Habibi M.A., Sattari M.S, Azimi A., Forouzannia S.A., Rafiei R., Reihani H., Nemati R., Teimori S., Khalaji A., Sarmadi V., Dadjou A. Acute Necrotizing Encephalopathy in Adult Patients With COVID-19: A Systematic Review of Case Reports and Case Series // J Clin Neurol. – 2023. - Vol. 19, №6. – P. 597-611.
- 14 Острякова Н.А., Бабанов С.А., Винников Д.В., Сазонова О.В., Гаврюшин М.Ю., Кувшинова Н.Ю. Пандемия COVID-19 и психическое

здоровье медицинских работников // Мед. Труда и пром. экол. – 2021. - №61(9). – С. 627–632.

15 Taherifard E., Taherifard E. Neurological complications of COVID-19: a systematic review // *Neurological Research*. - 2020. - Vol. 42, №11. – P. 905–912.

16 Astin R., Banerjee A., Baker M.R., Dani M., Ford E., Hull J.H., Lim P.B., McNarry M., Morten K., O'Sullivan O., Pretorius E., Raman B., Soteropoulos D.S., Taquet M., Hall C.N. Long COVID: mechanisms, risk factors and recovery // *Exp Physiol*. – 2023. - Vol. 108, №1. – P. 12-27.

17 Valencia D.N. Brief Review on COVID-19: The 2020 Pandemic Caused by SARS-CoV-2 // *Cureus*. – 2020. - Vol. 12, №3. – P. 7386.

18 Avdonin P.P., Rybakova E.Y., Trufanov S.K., Avdonin P.V. SARS-CoV-2 Receptors and Their Involvement in Cell Infection. *Biochem (Mosc) // Suppl Ser A Membr Cell Biol*. – 2023. - Vol. 17, №1. – P. 1-11.

19 Papageorgiou A.C., Mohsin I. The SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein as a Drug and Vaccine Target: Structural Insights into Its Complexes with ACE2 and Antibodies // *Cells*. – 2020. - Vol.9, №11. – P. 2343.

20 Vargas G., Medeiros Geraldo L.H., Gedeão Salomão N., Viana Paes M., Regina Souza Lima F., Carvalho Alcantara Gomes F. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and glial cells: Insights and perspectives // *Brain Behav Immun Health*. – 2020. - Vol. 7. – P. 100-127.

21 Zhang L., Yu J., Zhou Y., Shen M., Sun L. Becoming a Faithful Defender: Traditional Chinese Medicine against Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Am. J. Chin. Med.* – 2020. - Vol. 48. – P.763–777.

22 Никифоров В.В., Суранова Т.Г., Миронов А.Ю., Забозлаев Ф.Г. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19): этиология, эпидемиология, клиника, диагностика, лечение и профилактика. – М., 2020. – 48 с.

23 Park M., Cook A.R., Lim J.T., Sun Y., Dickens B.L. A Systematic Review of COVID-19 Epidemiology Based on Current Evidence // *J Clin Med*. – 2020. - Vol. 9, №4. – P. 967.

24 COVID-19 National Emergency Response Center, Epidemiology and Case Management Team, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease-19: Summary of 2,370 Contact Investigations of the First 30 Cases in the Republic of Korea // *Osong Public Health Res Perspect*. – 2020. - Vol. 11, №2. – P. 81-84.

25 Burke R.M. Active monitoring of persons exposed to patients with confirmed COVID-19-United States//*MMWR. Morbidity and mortality weekly report*. – 2020. – Vol. 69. – P. 24-26.

26 Lauer S.A., Grantz K.H., Bi Q., Jones F.K., Zheng Q., Meredith H.R., Azman A.S., Reich N.G., Lessler J. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application // *Ann Intern Med*. – 2020. - Vol. 172, №9. – P. 577-582.

27 Linton N.M., Kobayashi T., Yang Y., Hayashi K., Akhmetzhanov A.R., Jung S.M., Yuan B., Kinoshita R., Nishiura H. Incubation Period and Other Epidemiological Characteristics of 2019 Novel Coronavirus Infections with Right

Truncation: A Statistical Analysis of Publicly Available Case Data // J Clin Med. – 2020. - Vol. 9, №2. – P. 538.

28 Backer J.A., Klinkenberg D., Wallinga J. Incubation period of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) infections among travellers from Wuhan, China // Euro Surveill. – 2020. - Vol. 25, №5. – P. 2000062.

29 Wölfel R., Corman V.M., Guggemos W., Seilmaier M., Zange S., Müller M.A., Niemeyer D., Jones T.C., Vollmar P., Rothe C., Hoelscher M., Bleicker T., Brünink S., Schneider J., Ehmann R., Zwirgmaier K., Drosten C., Wendtner C. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // Nature. – 2020. - Vol. 581, №7809. – P. 465-469.

30 Zhou F., Yu T., Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z., Xiang J., Wang Y., Song B., Gu X., Guan L., Wei Y., Li H., Wu X., Xu J., Tu S., Zhang Y., Chen H., Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // Lancet. – 2020. - Vol. 395, №10229. – P. 1054-1062.

31 ВОЗ сообщила о росте заболеваемости COVID-19 в мире на 63% за последние недели. – 2023 [https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)](https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/coronavirus-disease-(covid-19)) 17.05.2023.

32 Джандосова Ж.С., Шарипбаева А.Е., Байтугелова Н.Ю., Смагулова Ш.К., Кудашева Т.В., Джандосова Ф.С. ОФ «Центр Исследований Сандж». COVID-19 в Казахстане: масштабы проблемы, оценка услуг здравоохранения и социальной защиты. – Нур-Султан, 2021. – 180 с.

33 Плутницкий А.Н. Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Версия. – 2022. - №16. – С. 18-29.

34 Matthew Z.T., Chek Meng Poh., Laurent Renia., MacAry Paul A., Lisa F.P.Ng. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention // Nature Reviews Immunology. – 2020. - №2. – P. 15-25.

35 Временные методические рекомендации профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // Версия 9. - 2020. - №1. – С. 12-19.

36 Wu A., Peng Y., Huang B., Ding X., Wang X., Niu P., Meng J., Zhu Z., Zhang Z., Wang J., Sheng J., Quan L., Xia Z., Tan W., Cheng G., Jiang T. Genome Composition and Divergence of the Novel Coronavirus (2019-nCoV) Originating in China // Cell Host Microbe. – 2020. - Vol. 27, №3. – P. 325-328.

37 Babkina A.S., Golubev A.M., OstrovaIrina V., Volkov A.V., KuzovlevA.N. Brain morphological changes in COVID-19 // Obshchaya Reanimatologiya=General Reanimatology. – 2021. -Vol. 17, №3. – P. 4–15.

38 Xiang P., Xu X., Lu X., Gao L., Wang H., Li Z., Xiong H., Li R., Xiong Y., Pu L., Qin T., Jin F., Ren H., Li C., Yang J., Zhang M., Gong J., Chen X., Zheng H., Tan J., Sun Y., Zhao F., Hou X., Liu Y., Guo H., Hao J., Kan B., Zhou H., Wang Y., Liu J. Case Report: Identification of SARS-CoV-2 in Cerebrospinal Fluid by Ultrahigh-Depth Sequencing in a Patient With Coronavirus Disease 2019 and Neurological Dysfunction // Front Med. – Lausanne, 2021. - Vol. 8. – P. 629828.

39 Tan W.Y.T., Wong L.Y., Leo Y.S., Toh M.P.H.S. Does incubation period of COVID-19 vary with age? A study of epidemiologically linked cases in Singapore // *Epidemiol Infect.* – 2020. - Vol. 148. – P. 197.

40 Ткачева О.Н., Котовская Ю.В., Алексанян Л.А., Мильто А.С., Наумов А.В., Стражеско И.Д., Воробьева Н.М., Дудинская Е.Н., Малая И.П., Крылов К.Ю., Тюхменев Е.А., Розанов А.В., Остапенко В.С., Маневич Т.М., Щедрина А.Ю., Семенов Ф.А., Мхитарян Э.А., Ховасова Н.О., Ерусланова Е.А., Котовская Н.В., Шарашкина Н.В. 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 // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика.* – 2020. - №19(3). – С. 2601.

41 Mori I. Trans olfactory neuroinvasion by viruses threatens the human brain // *Acta Virol.* – 2015. - Vol. 59, №4. – P. 338–349.

42 Lochhead J.J., Kellohen K.L., Ronaldson P.T., Davis T.P. Distribution of insulin in trigeminal nerve and brain after intranasal administration // *Sci Rep.* – 2019. - Vol. 9, №1. – P. 2621.

43 Bohmwald K., Galvez N.M., Rios M., Kalergis A.M. Neurologic alterations due to respiratory virus infections // *Front Cell Neurosci.* – 2018. - Vol. 12. – P. 386.

44 Driessen A.K., Farrell M.J., Mazzone S.B., McGovern A.E. Multipleneural circuits mediating airway sensations: Recent advances in the neurobiology of the urge-to-cough // *Respir Physiol Neurobiol.* – 2016. - Vol. 226. – P. 115–120.

45 Audrit K.J., Delventhal L., Aydin O., Nassenstein C. The nervous system of airways and its remodeling in inflammatory lung diseases // *Cell Tissue Res.* – 2017. - Vol. 367, №3. – P. 571–590.

46 Prabhakar H., Mahajan C., Kapoor I. COVID-19 and Neuroinvasion // *Anesth Analg.* – 2020. - Vol. 131, №2. – P. 91-92.

47 Swanson P.A., McGovern D.B. Viral diseases of the central nervous system // *Curr Opin Virol.* – 2015. - Vol. 11. – P. 44-54.

48 Hwang C.S. Olfactory neuropathy in severe acute respiratory syndrome: report of A case // *Acta Neurol Taiwan.* – 2006. - Vol. 15, №1. – P. 26-38.

49 Gu J., Gong E., Zhang B., Zheng J., Gao Z., Zhong Y., Zou W., Zhan J., Wang S., Xie Z., Zhuang H., Wu B., Zhong H., Shao H., Fang W., Gao D., Pei F., Li X., He Z., Xu D., Shi X., Anderson V.M., Leong A.S. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS // *J Exp Med.* – 2005. - Vol. 202, №3. – P. 415-424.

50 Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of COVID-19 infections for the development of neurological disease // *Alzheimers Res Ther.* – 2020. - Vol. 12, №1. – P. 69.

51 Desforges M., Le Coupanec A., Dubeau P. et al. Human Coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system? // *Viruses.* – 2019. - Vol. 12, №1. – P. 14.

52 Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). -2020, february 16.

- 53 Fuglebjerg N.J.U., Jensen T.O., Hoyer N., Rysør C.K., Lindegaard B., Harboe Z.B. Silent hypoxia in patients with SARS CoV-2 infection before hospital discharge // *Int J Infect Dis.* – 2020. - Vol. 99. – P. 100-101.
- 54 Nishiura H., Linton N.M., Akhmetzhanov A.R. Serial interval of novel coronavirus (COVID-19) infections // *Int J Infect Dis.* – 2020. - Vol. 93. – P. 284-286.
- 55 Khan A.R., Farooqui M.O., Jatoi N.N., Jawaid S., Mahdi D., Khosa F. Neurological Manifestations of SARS-CoV-2: A Narrative Review // *Neurologist.* – 2020. - Vol. 26, №1. – P. 15-19.
- 56 Coperchini F., Chiovato L., Croce L., Magri F., Rotondi M. The cytokine storm in COVID-19: an overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine Growth Factor Rev.* - 2020. - Vol. 53. - P. 25–32.
- 57 McGonagle D., Sharif K., O'Regan A., Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumonia and Macrophage Activation Syndrome-like disease// *Autoimmun. Rev.* - 2020. - Vol. 19, №6. - P. 102-537.
- 58 Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression HLH Across SpecialityCollaboration UK // *Lancet.* - 2020. - Vol. 395, №10229. - P. 1033–1034.
- 59 Costela-Ruiz V.J., Illescas-Montes R., Puerta-Puerta J.M., Ruiz C., Melguizo-Rodríguez L. SARS-CoV-2 infection: The role of cytokines in COVID-19 disease // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. - Vol. 54. – P. 62-75.
- 60 Pezzini A., Padovani A. Lifting the mask on neurological manifestations of COVID-19 // *Nat Rev Neurol.* – 2020. - Vol. 16. – P. 636–644.
- 61 Ahmad S.J., Feigen C.M., Vazquez J.P., Kobets A.J., Altschul D.J. Neurological Sequelae of COVID-19 // *J IntegrNeurosci.* – 2022. - Vol. 21, №3. – P. 77.
- 62 Berger J.R. COVID-19 and the nervous system // *J Neurovirol.* – 2020. - Vol. 26, №2. – P. 143-148.
- 63 Yachou Y., Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurol Sci.* – 2020. - Vol. 41, №10. – P. 2657-2669.
- 64 Ellul M., Solomon T. Acute encephalitis - diagnosis and management // *Clin Med.* – Lond, 2018. - Vol. 18, №2. – P. 155-159.
- 65 Zamani R., Pouremamali R., Rezaei N. Central neuroinflammation in Covid-19: a systematic review of 182 cases with encephalitis, acute disseminated encephalomyelitis and necrotizing encephalopathies // *Rev Neurosci.* – 2021. - Vol. 33, №4. – P. 397-412.
- 66 Koupaei M., Shadab Mehr N., Mohamadi M.H., Asadi A., Abbasimoghaddam S., Shekartabar A., Heidary M., Shokri F. Clinical symptoms, diagnosis, treatment, and outcome of COVID-19-associated encephalitis: A

systematic review of case reports and case series // *J Clin Lab Anal.* – 2022. - Vol. 36, №5. – P. 24426.

67 Gupta S., Dutta A., Chakraborty U., Kumar R., Das D., Ray B.K. Post-COVID-19 HSV encephalitis: a review // *QJM.* – 2022. - Vol. 115, №4. – P. 222-227.

68 Meshref M., Hewila I.M., Abdel Mageed S., Morra M.E. COVID-19 Associated With Encephalitis: Case Report and Review of Literature // *Neurologist.* – 2021. - Vol. 26, №6. – P. 268-270.

69 Kim Y.S. COVID-19 and encephalitis // *Encephalitis.* – 2021. - Vol. 1, №4. – P. 98-102.

70 Islam M.A., Cavestro C., Alam S.S., Kundu S., Kamal M.A., Reza F. Encephalitis in Patients with COVID-19: A Systematic Evidence-Based Analysis // *Cells.* – 2022. - Vol. 11, №16. – P. 2575.

71 Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H., Inoue O., Suzuki-Inoue K., Kubokawa K., Ogihara S., Sasaki T., Kinouchi H., Kojin H., Ito M., Onishi H., Shimizu T., Sasaki Y., Enomoto N., Ishihara H., Furuya S., Yamamoto T., Shimada S. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int J Infect Dis.* – 2020. - Vol. 94. – P. 55-58.

72 Sriwastava S., Tandon M., Podury S., Prasad A., Wen S., Guthrie G., Kakara M., Jaiswal S., Subedi R., Elkhooly M., Lisak R.P. COVID-19 and neuroinflammation: a literature review of relevant neuroimaging and CSF markers in central nervous system inflammatory disorders from SARS-COV2 // *J Neurol.* – 2021. - Vol. 268, №12. – P. 4448-4478.

73 Nabizadeh F., Balabandian M., Sodeifian F., Rezaei N., Rostami M.R., Naser Moghadasi A. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review // *Mult SclerRelatDisord.* – 2022. - Vol. 62. – P. 103795.

74 Zivelonghi C., Dinoto A., Irani S.R., McKeon A., Pilotto A., Padovani A., Masciocchi S., Magni E., Mancinelli C.R., Capra R., Maniscalco G.T., Volonghi I., Easton A., Alberti D., Zanusso G., Monaco S., Salvagno G.L., Lippi G., Ferrari S., Mariotto S. SARS-CoV-2 antibodies in inflammatory neurological conditions: a multicentre retrospective comparative study // *Immunol Res.* – 2023. - Vol. 71, №5. – P. 717-724.

75 Guasp M., Muñoz-Sánchez G., Martínez-Hernández E., Santana D., Carbayo Á., Naranjo L., Bolós U., Framil M., Saiz A., Balasa M., Ruiz-García R., Sánchez-Valle R. Barcelona Neuro-COVID Study Group. CSF Biomarkers in COVID-19 Associated Encephalopathy and Encephalitis Predict Long-Term Outcome // *Front Immunol.* – 2022. - Vol. 13. – P. 866153.

76 de Sousa A.K., Magalhães D.A., Ferreira J.D.S., Barbosa A.L.D.R. SARS-CoV-2-mediated encephalitis: Role of AT2R receptors in the blood-brain barrier // *Med Hypotheses.* – 2020. - Vol. 144. – P. 110-213.

77 Erickson M.A., Rhea E.M., Knopp R.C., Banks W.A. Interactions of SARS-CoV-2 with the Blood-Brain Barrier // *Int J Mol Sci.* – 2021. - Vol. 22, №5. – P. 2681.

78 Pilotto A., Masciocchi S., Volonghi I., De Giuli V., Caprioli F., Mariotto S., Ferrari S., Bozzetti S., Imarisio A., Risi B., Premi E., Benussi A., Focà E., Castelli F., Zanusso G., Monaco S., Stefanelli P., Gasparotti R., Zekeridou A., McKeon A., Ashton N.J., Blenno W.K., Zetterberg H., Padovani A. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Encephalitis Is a Cytokine Release Syndrome: Evidences From Cerebrospinal Fluid Analyses // *Clin Infect Dis.* – 2021. - Vol. 73, №9. – P. 3019-3026.

79 Zhou Z., Kang H., Li S., Zhao X. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms // *J Neurol.* – 2020. - Vol. 267, №8. – P. 2179-2184.

80 Parnasa E., Kupietzky A., Korem M., Daana M. Autoimmune Encephalitis Secondary to COVID-19 Infection // *Isr Med Assoc J.* – 2021. - Vol. 23, №6. – P. 335.

81 Grimaldi S., Lagarde S., Harlé J.R., Boucraut J., Guedj E. Autoimmune Encephalitis Concomitant with SARS-CoV-2 Infection: Insight from <sup>18</sup>F-FDG PET Imaging and Neuronal Autoantibodies // *J Nucl Med.* – 2020. - Vol. 61, №12. - P. 1726-1729.

82 Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S., Lim P.H., Szymanski A.L., Taylor C., DiBiase R.M., Jia D.T., Balabanov R., Ho S.U., Batra A., Liotta E.M., Korolnik I.J. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 "long haulers" // *Ann Clin Transl Neurol.* – 2021. - Vol. 8, №5. – P. 1073-1085.

83 Calabria M., García-Sánchez C., Grunden N., Pons C., Arroyo J.A., Gómez-Anson B., Estévez García M.D.C., Belvís R., Morollón N., Vera Igual J., Mur I., Pomar V., Domingo P. Post-COVID-19 fatigue: the contribution of cognitive and neuropsychiatric symptoms // *J Neurol.* – 2022. - Vol. 269, №8. – P. 3990-3999.

84 Пизова Н.В., Пизов Н.А., Пизов А.В. Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19 // *Медицинский совет.* – 2021. - №4. – С. 69–77.

85 Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry.* – 2021. - Vol. 8, №5. – P. 416-427.

86 Li Z., Zhang Z., Zhang Z., Wang Z., Li H. Cognitive impairment after long COVID-19: current evidence and perspectives // *Front Neurol.* – 2023. - Vol. 31, №14. – P. 1239182.

87 Jaywant A., Gunning F.M., Oberlin L.E., Santillana M., Ognyanova K., Druckman J.N., Baum M.A., Lazer D., Perlis R.H. Cognitive Symptoms of Post-COVID-19 Condition and Daily Functioning // *JAMA Netw Open.* – 2024. - Vol. 7, №2. – P. 2356098.

88 Miskowiak K.W., Johnsen S., Sattler S.M., Nielsen S., Kunalan K., Rungby J., Lapperre T., Porsberg C.M. Cognitive impairments four months after COVID-19 hospital discharge: Pattern, severity and association with illness variables // *Eur Neuropsychopharmacol.* – 2021. - Vol. 46. – P. 39-48.

89 Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment // *Brain Behav Immun Health.* – 2020. - Vol. 9. – P. 100163.

90 Hagen B.I., Lerdal A., Søråas A., Landrø N.I., Bø R., Småstuen M.C., Becker J., Stubberud J. Cognitive rehabilitation in post-COVID-19 condition: A study protocol for a randomized controlled trial // *Contemp Clin Trials.* – 2022. - Vol. 122. – P. 106955.

91 Wang S., Huang T., Weisskopf M.G., Kang J.H., Chavarro J.E., Roberts A.L. Multidimensional Sleep Health Prior to SARS-CoV-2 Infection and Risk of Post-COVID-19 Condition // *JAMA Netw Open.* – 2023. - Vol. 6, №5. – P. 2315885.

92 Sarkanen T., Partinen M., Bjorvatn B., Merikanto I., Benedict C., Nadorff M.R., Bolstad C.J., Espie C., Matsui K., Chung F., Morin C.M., Wing Y.K., Penzel T., Macêdo T., Mota-Rolim S., Holzinger B., Plazzi G., De Gennaro L., Landtblom A.M., Inoue Y., Sieminski M., Leger D., Dauvilliers Y. Association between hypersomnolence and the COVID-19 pandemic: The International COVID-19 Sleep Study (ICOSS) // *Sleep Med.* – 2023. - Vol. 107. – P. 108-115.

93 Datta K., Tripathi M. Sleep and Covid-19 // *Neurol India.* – 2021. - Vol. 69, №1. – P. 26-31.

94 Papagiouvanni I., Kotoulas S.C., Vettas C., Sourla E., Pataka A. Sleep During the COVID-19 Pandemic // *Curr Psychiatry Rep.* – 2022. - Vol. 24, №11. – P. 635-643.

95 Li S., Ren J., Hou H., Han X., Xu J., Duan G., Wang Y., Yang H. The association between stroke and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis based on adjusted effect estimates // *Neurol Sci.* – 2022. - Vol. 43, №7. – P. 4049-4059.

96 Luo W., Liu X., Bao K., Huang C. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J Neurol.* – 2022. - Vol. 269, №4. – P. 1731-1740.

97 Wijeratne T., Gillard Crewther S., Sales C., Karimi L. COVID-19 Pathophysiology Predicts That Ischemic Stroke Occurrence Is an Expectation, Not an Exception-A Systematic Review // *Front Neurol.* – 2021. - Vol. 11. – P. 607221.

98 Shchukin I.A., Fidler M.S., Koltsov I.A., Suvorov A.Y. COVID-19-Associated Stroke // *Neurosci Behav Physiol.* – 2022. - Vol. 52, №5. – P. 649-656.

99 Mbonde A.A., O'Carroll C.B., Grill M.F., Zhang N., Butterfield R., Demaerschalk B.M. Stroke Features, Risk Factors, and Pathophysiology in SARS-CoV-2-Infected Patients // *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* – 2022. - Vol. 6, №2. -P. 156-165.

100 Esenwa C., Cheng N.T., Lipsitz E., Hsu K., Zampolin R., Gersten A., Antonello D., Soetanto A., Kirchoff K., Liberman A., Mabie P., Nisar T., Rahimian D., Brook A., Lee S.K., Haranhalli N., Altschul D., Labovitz D. COVID-19-Associated Carotid Atherothrombosis and Stroke // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. - Vol. 41, №11. – P. 1993-1995.

101 John S., Kesav P., Mifsud V.A., Piechowski-Jozwiak B., Dibu J., Bayrlee A., Elkambergy H., Roser F., Elhammady M.S., Zahra K., Hussain S.I.

Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. - Vol. 41, №12. – P. 2263-2268.

102 Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., Chuich T., Dreyfus I., Driggin E., Nigoghossian C., Ageno W., Madjid M., Guo Y., Tang L.V., Hu Y., Giri J., Cushman M., Quéré I., Dimakakos E.P., Gibson C.M., Lippi G., Favaloro E.J., Fareed J., Caprini J.A., Tafur A.J., Burton J.R., Francese D.P., Wang E.Y., Falanga A., McLintock C., Hunt B.J., Spyropoulos A.C., Barnes G.D., Eikelboom J.W., Weinberg I., Schulman S., Carrier M., Piazza G., Beckman J.A., Steg P.G., Stone G.W., Rosenkranz S., Goldhaber S.Z., Parikh S.A., Monreal M., Krumholz H.M., Konstantinides S.V., Weitz J.I., Lip G.Y.H. Global COVID-19 Thrombosis Collaborative Group, Endorsed by the ISTH, NATF, ESVM, and the IUA, Supported by the ESC Working Group on Pulmonary Circulation and Right Ventricular Function. COVID-19 and Thrombotic or Thromboembolic Disease: Implications for Prevention, Antithrombotic Therapy, and Follow-Up: JACC State-of-the-Art Review // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. - Vol. 75, №23. – P. 2950-2973.

103 Burn E., Duarte-Salles T., Fernandez-Bertolin S., Reyes C., Kostka K., Delmestri A., Rijnbeek P., Verhamme K., Prieto-Alhambra D. Venous or arterial thrombosis and deaths among COVID-19 cases: a European network cohort study // *Lancet Infect Dis.* – 2022. - Vol. 22, №8. – P. 1142-1152.

104 Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W., Shyu D., Myers D., Raju M., Lobanova I., Suri M.F.K., Naqvi S.H., French B.R., Siddiq F., Gomez C.R., Shyu C.R. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients // *Stroke.* – 2021. - Vol. 52, №3. – P. 905-912.

105 Modin D., Claggett B., Sindet-Pedersen C., Lassen M.C.H., Skaarup K.G., Jensen J.U.S., Fralick M., Schou M., Lamberts M., Gerds T., Fosbøl E.L., Phelps M., Kragholm K.H., Andersen M.P., Køber L., Torp-Pedersen C., Solomon S.D., Gislason G., Biering-Sørensen T. Acute COVID-19 and the Incidence of Ischemic Stroke and Acute Myocardial Infarction // *Circulation.* – 2020. - Vol. 142, №21. – P. 2080-2082.

106 Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., Schenck E.J., Goyal P., Bruce S.S., Kahan J., Lansdale K.N., LeMoss N.M., Murthy S.B., Stieg P.E., Fink M.E., Iadecola C., Segal A.Z., Cusick M., Champion T.R.Jr, Diaz I., Zhang C., Navi B.B. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza // *JAMA Neurol.* – 2020. - Vol. 77, №11. – P. 1–7.

107 Aghayari Sheikh Neshin S., Shahjouei S., Koza E., Friedenber I., Khodadadi F., Sabra M., Kobeissy F., Ansari S., Tsivgoulis G., Li J., Abedi V., Wolk D.M., Zand R. Stroke in SARS-CoV-2 Infection: A Pictorial Overview of the Pathoetiology // *Front Cardiovasc Med.* – 2021. - Vol. 8. – P. 649922.

108 Larson A.S., Savastano L., Kadirvel R., Kallmes D.F., Hassan A.E., Brinjikji W. Coronavirus Disease 2019 and the Cerebrovascular-Cardiovascular Systems: What Do We Know So Far? // *J Am Heart Assoc.* – 2020. - Vol. 9, №13. – P. 16793.

- 109 Goldberg M.F., Goldberg M.F., Cerejo R., Tayal A.H. Cerebrovascular Disease in COVID-19 // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. - Vol. 41, №7. – P. 1170-1172.
- 110 Sagris D., Papanikolaou A., Kvernland A., Korompoki E., Frontera J.A., Troxel A.B., Gavriatopoulou M., Milionis H., Lip G.Y.H., Michel P., Yaghi S., Ntaios G. COVID-19 and ischemic stroke // *Eur J Neurol.* – 2021. - Vol. 28, №11. – P. 3826-3836.
- 111 Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Int J Stroke.* – 2021. - Vol. 16, №2. – P. 137-149.
- 112 Abdulsalam M.A., Abdulsalam A.J., Shehab D. Generalized status epilepticus as a possible manifestation of COVID-19 // *Acta Neurol Scand.* – 2020. - Vol. 142, №4. – P. 297-298.
- 113 Elgamasy S., Kamel M.G., Ghozy S., Khalil A., Morra M.E., Islam S.M.S. First case of focal epilepsy associated with SARS-coronavirus-2 // *J Med Virol.* – 2020. - Vol. 92, №10. – P. 2238-2242.
- 114 Heuser K., Berger T.C., Henning O., Svalheim S., Sibeko J.M., Nakken K.O., Taubøll E. COVID-19 and epilepsy // *TidsskrNorLaegeforen.* –English: Norwegian, 2021. - Vol. 141, №10. – P. 16-22.
- 115 Rana A., Musto A.E. The role of inflammation in the development of epilepsy // *J Neuroinflammation.* – 2018. - Vol. 15, №1. - P. 144.
- 116 Postnikova T.Y., Zubareva O.E., Kovalenko A.A., Kim K.K., Magazanik L.G., Zaitsev A.V. Status Epilepticus Impairs Synaptic Plasticity in Rat Hippocampus and Is Followed by Changes in Expression of NMDA Receptors // *Biochemistry.* – 2017. - Vol. 82, №3. – P. 282-290.
- 117 Roseti C., van Vliet E.A., Cifelli P., Ruffolo G., Baayen J.C., Di Castro M.A., Bertollini C., Limatola C., Aronica E., Vezzani A., Palma E. GABAA currents are decreased by IL-1 $\beta$  in epileptogenic tissue of patients with temporal lobe epilepsy: implications for ictogenesis // *Neurobiol Dis.* – 2015. - Vol. 82. – P. 311-320.
- 118 van Vliet E.A., da Costa Araújo S., Redeker S., van Schaik R., Aronica E., Gorter J.A. Blood-brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy // *Brain.* – 2007. - Vol. 130, №2. – P. 521-534.
- 119 Nagu P., Parashar A., Behl T., Mehta V. CNS implications of COVID-19: a comprehensive review // *Rev Neurosci.* – 2020. - Vol. 32, №2. – P. 219-234.
- 120 Kirkman N.J., Libbey J.E., Wilcox K.S., White H.S., Fujinami R.S. Innate but not adaptive immune responses contribute to behavioral seizures following viral infection // *Epilepsia.* – 2010. - Vol. 51, №3. – P. 454-464.
- 121 Nardone R., Brigo F., Trinka E. Acute Symptomatic Seizures Caused by Electrolyte Disturbances // *J Clin Neurol.* – 2016. - Vol. 12, №1. – P. 21-33.
- 122 Beghi E., Carpio A., Forsgren L., Hesdorffer D.C., Malmgren K., Sander J.W., Tomson T., Hauser W.A. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure // *Epilepsia.* – 2010. - Vol. 51, №4. – P. 671-675.

123 Castilla-Guerra L., del Carmen Fernández-Moreno M., López-Chozas J.M., Fernández-Bolaños R. Electrolytes disturbances and seizures // *Epilepsia*. – 2006. - Vol. 47, №12. – P. 1990-1998.

124 Riggs J.E. Neurologic manifestations of electrolyte disturbances // *Neurol Clin*. – 2002. - Vol. 20, №1. – P. 227-239.

125 Tana C., Bentivegna E., Cho S.J., Harriott A.M., García-Azorín D., Labastida-Ramirez A., Ornello R., Raffaelli B., Beltrán E.R., Ruscheweyh R., Martelletti P. Long COVID headache // *J Headache Pain*. – 2022. - Vol. 23, №1. – P. 93.

126 Sampaio Rocha-Filho P.A. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management // *Headache*. – 2022. - Vol. 62, №6. – P. 650-656.

127 Bolay H., Gül A., Baykan B. COVID-19 is a Real Headache! // *Headache*. – 2020. - Vol. 60, №7. – P. 1415-1421.

128 Wells R.E., Strauss L.D. The Value of Headache-Specific Recommendations During COVID-19 // *Headache*. – 2020. - Vol. 60, №5. – P. 820-823.

129 Marques A.J., Costa A., Almendra R., Maia L., Magalhães R., Cavaco S., Oliveira V., Correia M., Mendes M., Veiga A. Long-Term Headache and Cognitive Complaints Among Health Care Workers Who Acquired SARS-CoV-2 // *Perm J*. – 2023. - Vol. 27, №3. – P. 14-21.

130 Sampaio Rocha-Filho P.A., Albuquerque P.M., Carvalho L.C.L.S., Dandara Pereira Gama M., Magalhães J.E. Headache, anosmia, ageusia and other neurological symptoms in COVID-19: a cross-sectional study // *J Headache Pain*. – 2022. - Vol. 23, №1. – P. 2.

131 Li Z., Li X., Shen J., Chan M.T.V., Wu W.K.K. Miller Fisher syndrome associated with COVID-19: an up-to-date systematic review // *Environ Sci Pollut Res Int*. – 2021. - Vol. 28, №17. – P. 20939-20944.

132 Willison H.J., Jacobs B.C., Van Doorn P.A. Guillain-Barré syndrome // *Lancet*. – 2016. - Vol. 388, №10045. - P. 717–727.

133 Yaqoob A., Dar W., Khuja Z., Bukhari I., Raina A., Ganie H., Chandra A., Wani M., Asimi R., Wani F. Miller Fisher syndrome associated with COVID 19 // *J Family Med Prim Care*. – 2022. - Vol. 11, №7. – P. 4023-4025.

134 Savarin C., Dutta R., Bergmann C.C. Distinct gene profiles of bone marrow-derived macrophages and microglia during neurotropic Coronavirus-Induced demyelination // *Front Immunol*. – 2018. - Vol. 9. – P. 1325.

135 Garg R.K. Spectrum of Neurological Manifestations in Covid-19: A Review // *Neurol India*. – 2020. - Vol. 68, №3. – P. 560-572.

136 Alcantara M., Katzberg H.D. GBS and COVID-19: Untangling the Knots // *Can J Neurol Sci*. – 2022. - Vol. 49, №1. – P. 1-2.

137 Pelea T., Reuter U., Schmidt C., Laubinger R., Siegmund R., Walther B.W. SARS-CoV-2 associated Guillain-Barré syndrome // *J Neurol*. – 2021. - Vol. 268, №4. – P. 1191-1194.

138 Suci Y.D., Rosyid A.N., Wulaa N.L., Alamsyah M., Irmayani A.K., Bachrun T. Синдром Гийена-Барре и множественные лакунарные инфаркты у пациента с COVID-19 // *J Infect Dev Ctries.* – 2023. - №17. – P. 1641–1646.

139 Butowt R., Bilinska K. SARS-CoV-2: Olfaction, Brain Infection, and the Urgent Need for Clinical Samples Allowing Earlier Virus Detection // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. - Vol. 11, №9. – P. 1200-1203.

140 Finsterer J., Scorza F.A., Scorza C., Fiorini A. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review // *Bosn J Basic Med Sci.* – 2022. - Vol. 22, №1. – P. 39-45.

141 Goh Y., Beh D.L.L., Makmur A., Somani J., Chan A.C.Y. Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection // *Neurology.* – 2020. - Vol. 95, №8. – P. 364-367.

142 Lima M.A., Silva M.T.T., Soares C.N., Coutinho R., Oliveira H.S., Afonso L., Espíndola O., Leite A.C., Araujo A. Peripheral facial nerve palsy associated with COVID-19 // *J Neurovirol.* – 2020. - Vol. 26, №6. – P. 941-944.

143 Lechien J.R., Chiesa-Estomba C.M., De Siati D.R., Horoi M., Le Bon S.D., Rodriguez A., Dequanter D., Blečić S., El Afia F., Distinguin L., Chekkoury-Idrissi Y., Hans S., Delgado I.L., Calvo-Henriquez C., Lavigne P., Falanga C., Barillari M.R., Cammaroto G., Khalife M., Leich P., Souchay C., Rossi C., Journe F., Hsieh J., Edjlali M., Carlier R., Ris L., Lovato A., De Filippis C., Coppee F., Fakhry N., Ayad T., Saussez S. Olfactory and gustatory dysfunctions as a clinical presentation of mild-to-moderate forms of the coronavirus disease (COVID-19): a multicenter European study // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2020. - Vol. 277, №8. – P. 2251-2261.

144 Al-Ani R.M., Acharya D. Prevalence of Anosmia and Ageusia in Patients with COVID-19 at a Primary Health Center, Doha, Qatar // *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg.* – 2022. - Vol. 74, suppl 2. – P. 2703-2709.

145 Mastrangelo A., Bonato M., Cinque P. Smell and taste disorders in COVID-19: From pathogenesis to clinical features and outcomes // *Neurosci Lett.* – 2021. - Vol. 748. – P. 135694.

146 Cazzolla A.P., Lovero R., Lo Muzio L., Testa N.F., Schirinzi A., Palmieri G., Pozzessere P., Procacci V., Di Comite M., Ciavarella D., Pepe M., De Ruvo C., Crincoli V., Di Serio F., Santacroce L. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6 // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. - Vol. 11, №17. – P. 2774-2781.

147 Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and potential immunologic mechanisms // *Brain Behav Immun.* – 2020. - Vol. 87. – P. 34-39.

148 Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // *Radiology.* – 2020. - Vol. 296, №2. – P. 119-120.

149 Alkeridy W.A., Almaghlouth I., Alrashed R., Alayed K., Binkhamis K., Alsharidi A., Liu-Ambrose T. A Unique Presentation of Delirium in a Patient with Otherwise Asymptomatic COVID-19 // *J Am Geriatr Soc.* – 2020. - Vol. 68, №7. – P. 1382-1384.

150 Kessler R.C., Aguilar-Gaxiola S., Alonso J., Chatterji S., Lee S., Ormel J., Ustün T.B., Wang P.S. The global burden of mental disorders: an update from the WHO World Mental Health (WMH) surveys // *Epidemiol Psichiatr Soc.* – 2009. - Vol. 18, №1. - P. 23-33.

151 Penninx B.W.J.H., Benros M.E., Klein R.S., Vinkers C.H. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects // *Nat Med.* – 2022. - Vol. 28, №10. – P. 2027-2037.

152 Fengyi Hao, Wanqiu Tan, Li Jiang, Ling Zhang, Xinling Zhao, Yiran Zou, Yirong Hu, Xi Luo, Xiaojiang Jiang, Roger S. McIntyre, Bach Tran, Jiaqian Sun, Zhisong Zhang, Roger Ho, Cyrus Ho, Wilson Tam, Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. – *Brain; Behavior and Immunity*, 2020. – Vol. 87. – P. 100-106.

153 Valdés-Flórida M.J., López-Díaz Á., Palermo-Zeballos F.J., Martínez-Molina I., Martín-Gil V.E., Crespo-Facorro B., Ruiz-Veguilla M. Reactive psychoses in the context of the COVID-19 pandemic: Clinical perspectives from a case series // *Rev Psiquiatr Salud Ment (Engl Ed)*. – 2020. - Vol. 13, №2. – P. 90-94.

154 Costardi C.G., Cavalcante D.A., Macêdo M.A., Cerqueira R.O., Rios M.C., Noto C., Gadelha A. COVID-19 pandemic and distinct patterns of psychotic outbreaks // *Trends Psychiatry Psychother.* – 2021. - Vol. 43, №4. – P. 335-337.

155 Brown E., Gray R., Lo Monaco S., O'Donoghue B., Nelson B., Thompson A., Francey S., McGorry P. The potential impact of COVID-19 on psychosis: A rapid review of contemporary epidemic and pandemic research // *Schizophr Res.* – 2020. - Vol. 222. – P. 79-87.

156 Rogers J.P., Chesney E., Oliver D., Pollak T.A., McGuire P., Fusar-Poli P., Zandi M.S., Lewis G., David A.S. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry.* – 2020. - Vol. 7, №7. – P. 611-627.

157 Deng J., Zhou F., Hou W., Silver Z., Wong C.Y., Chang O., Huang E., Zuo Q.K. The prevalence of depression, anxiety, and sleep disturbances in COVID-19 patients: a meta-analysis // *Ann N Y Acad Sci.* – 2021. - Vol. 1486, №1. – P. 90-111.

158 Bremner J.D. Structural changes in the brain in depression and relationship to symptom recurrence // *CNS Spectr.* – 2002. - Vol. 7, №2. – P. 129-30.

159 Sheline Y.I., Gado M.H., Kraemer H.C. Untreated depression and hippocampal volume loss // *Am J Psychiatry.* – 2003. - Vol. 160, №8. – P. 1516-1518.

160 MacMaster F.P., Kusumakar V. Hippocampal volume in early onset depression // *BMC Med.* – 2004. - Vol. 2. – P. 2.

161 Pun B.T., Badenes R., Heras La Calle G., Orun O.M., Chen W., Raman R., Simpson B.K., Wilson-Linville S., HinojalOlmedillo B., Vallejo de la Cueva A., van der Jagt M., Navarro Casado R., Leal Sanz P., Orhun G., Ferrer Gómez C., Núñez Vázquez K., Piñeiro Otero P., Taccone F.S., Gallego Curto E., Caricato A., Woien H., Lacave G., O'Neal H.R., Peterson S.J., Brummel N.E., Girard T.D., Ely E.W.,

Pandharipande P.P. COVID-19 Intensive Care International Study Group. Prevalence and risk factors for delirium in critically ill patients with COVID-19 (COVID-D): a multicentre cohort study // *Lancet Respir Med.* – 2021. - Vol. 9, №3. – P. 239-250.

162 Burchill E., Rogers J.P., Needham D., Lang A.E., Nicholson T.R. Neuropsychiatric disorders and COVID-19 // *Lancet Psychiatry.* – 2021. - Vol. 8, №7. – P. 564-565.

163 Schou T.M., Joca S., Wegener G., Bay-Richter C. Psychiatric and neuropsychiatric sequelae of COVID-19 - A systematic review // *Brain Behav Immun.* – 2021. - Vol. 97. – P. 328-348.

164 Kotfis K., Williams Roberson S., Wilson J.E., Dabrowski W., Pun B.T., Ely E.W. COVID-19: ICU delirium management during SARS-CoV-2 pandemic // *Crit Care.* – 2020. - Vol. 24, №1. – P. 176.

165 Pantelis C., Jayaram M., Hannan A.J., Wesselingh R., Nithianantharajah J., Wannan C.M., Syeda W.T., Choy K.C., Zantomio D., Christopoulos A., Velakoulis D., O'Brien T.J. Neurological, neuropsychiatric and neurodevelopmental complications of COVID-19 // *Aust N Z J Psychiatry.* – 2021. - Vol. 55, №8. – P. 750-762.

166 Shah W., Hillman T., Playford E.D., Hishmeh L. Managing the long term effects of covid-19: summary of NICE, SIGN, and RCGP rapid guideline // *BMJ.* – 2021. - Vol. 372, №136. – P. 12-18.

167 Greenhalgh T., Knight M., A'Court C., Buxton M., Husain L. Management of post-acute covid-19 in primary care // *BMJ.* – 2020. - Vol. 370, №3026. – P. 20-28.

168 Хасанова Д.Р., Житкова Юлия Владимировна, Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* - 2021. - №3. – С. 30-39.

169 Kolbe L., Jaywant A., Gupta A., Vanderlind W.M., Jabbour G. Use of virtual reality in the inpatient rehabilitation of COVID-19 patients // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2021. - Vol. 71. – P. 76-81.

170 Desai A.D., Lavelle M., Boursiquot B.C., Wan E.Y. Long-term complications of COVID-19 // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2022. - Vol. 322, №1. – P. 1-11.

171 Перетечикова А.В., Воскресенская О.Н. Клинические проявления и вероятные предикторы формирования постковидного синдрома в неврологической практике // *Медицинский совет.* – 2023. - №17(21). – С. 168–173.

172 Tleyjeh I.M., Saddik B., AlSwaidan N., AlAnazi A., Ramakrishnan R.K., Alhazmi D., Aloufi A., AlSumait F., Berbari E., Halwani R. Prevalence and predictors of Post-Acute COVID-19 Syndrome (PACS) after hospital discharge: A cohort study with 4 months median follow-up // *PLoS One.* – 2021. - Vol. 16, №12. – P. 260568.

173 Notarte K.I., de Oliveira M.H.S., Peligro P.J., Velasco J.V., Macaranas I., Ver A.T., Pangilinan F.C., Pastrana A., Goldrich N., Kavteladze D., Gellaco M.M.L.,

Liu J., Lippi G., Henry B.M., Fernández-de-Las-Peñas C. Age, sex and previous comorbidities as risk factors not associated with SARS-CoV-2 infection for long COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis // J Clin Med. - 2022. -Vol. 11, №24. - P.7314.

174 Leng A., Shah M., Ahmad S.A., Premraj L., Wildi K., Li Bassi G., Pardo C.A., Choi A., Cho S.M. Pathogenesis Underlying Neurological Manifestations of Long COVID Syndrome and Potential Therapeutics // Cells. – 2023. - Vol. 12, №5. – P. 816.

175 Aiyegbusi O.L., Hughes S.E., Turner G., Rivera S.C., McMullan C., Chandan J.S., Haroon S., Price G., Davies E.H., Nirantharakumar K., Sapey E., Calvert M.J. TLC Study Group. Symptoms, complications and management of long COVID: a review // J R Soc Med. – 2021. - Vol. 114, №9. – P. 428-442.

176 Радоуцкая Е.Ю., Ярослав О.И., Новикова И.И. Неврологические проявления COVID-19 и постковидного синдрома как актуальная проблема для специалистов сферы образования, педагогики, психологии // Наука о человеке: гуманитарные исследования. - 2022. - №4. – С. 16-29.

177 Monje M., Iwasaki A. The neurobiology of long COVID // Neuron. –2022. - Vol. 110, №21. – P. 3484-3496.

178 Almqvist J., Granberg T., Tzortzakakis A., Klironomos S., Kollia E., Öhberg C., Martin R., Piehl F., Ouellette R., Ineichen B.V. Neurological manifestations of coronavirus infections - a systematic review // Ann ClinTransl Neurol. – 2020. - Vol. 7, №10. – P. 2057-2071.

179 Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. Et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // Brain. – 2020. - Vol. 143, №10. – P. 3104-3120.

180 CDC COVID-19 Response Team: Severe outcomes among patients with Coronavirus disease 2019 (COVID-19) –United States //MMWR Morb Mortal Wkly Rep. - 2020. - Vol. 69. – P. 343-346.

181 Yan C.H., Faraji F., Prajapati D.P., Boone C.E., DeConde A.S. Association of chemosensory dysfunction and COVID-19 in patients presenting with influenza-like symptoms //Int Forum Allergy Rhinol.- 2020. - Vol. 10, №7. – P. 806-813.

182 Karamali K., Elliott M., Hopkins C. COVID-19 related olfactory dysfunction // Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg. – 2022. - Vol. 30, №1. – P. 19-25.

183 Doblán A., Kaplama M.E., Ak S., Basmacı N., Tarini E.Z., Göktaş Ş.E., Güler S., Müderris T. Cranial nerve involvement in COVID-19 // Am J Otolaryngol. - 2021. - Vol. 42, №5. – P. 102999.

184 Finsterer Josef, Scorza Fulvio Alexandre, Scorza Carla Alexandra, Fiorini Ana Claudia. COVID-19 associated cranial nerve neuropathy: A systematic review //Biomol Biomed. – 2024. - Vol. 22, №1. – P. 39-45.

185 Andalib S., Biller J., DiNapoli M. et al. Peripheral Nervous System Manifestations Associated with COVID-19 // Curr Neurol Neurosci Rep. – 2021. - Vol. 21, №3. – P. 9.

186 Toscano G. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 // *N Engl J Med.* – 2020. - Vol. 382, №26. – P. 2574–2576.

187 Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J., Wang B., Xiang H., Cheng Z., Xiong Y., Zhao Y., Li Y., Wang X., Peng Z. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China // *JAMA.* – 2020. - Vol. 323. – P. 1061–1069.

188 Gattinoni L., Tognoni G., Pesenti A. et al. Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure // *N Engl J Med.* – 2001. - Vol. 345. – P. 568–573.

189 Guan W., Ni Z., Hu Y., Liang W.H., Ou C.Q., He J.X. et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China // *N Engl J Med.* – 2020. - №1. – P. 29-37.

190 Poyiadji N., Cormier P., Patel P.Y., Hadied M.O., Bhargava P., Khanna K., Nadig J., Keimig T., Spizarny D., Reeser N., Klochko C., Peterson EL., Song T. Acute pulmonary embolism and COVID-19 // *Radiology.* – 2020. - №2. – P. 201-955.

191 Tang N., Bai H., Chen X., Gong J., Li D., Sun Z. Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy // *J Thromb Haemost.* – 2020. - Vol. 18, №5. – P. 1094–1099.

192 Fernandez-de-Las-Penas C., Navarro-Santana M., Gomez-Mayordomo V., Cuadrado M.L., Garcia-Azorin D., Arendt-Nielsen L., Plaza-Manzano G. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature // *Eur J Neurol.* – 2021. - Vol. 28, №11. – P. 3820–3825.

193 Garcia-Azorin D., Layos-Romero A., Porta-Etessam J., Membrilla J.A., Caronna E., Gonzalez-Martinez A. et al. Post-COVID-19 persistent headache: A multicentric 9-months follow-up study of 905 patients // *Cephalalgia.* – 2022. - Vol. 42, №8. – P. 804–809.

194 Katsanos A.H., Palaiodimou L., Zand R., Yaghi S., Kamel H., Navi B.B., Turc G., Romoli M., Sharma V.K., Mavridis D., Shahjouei S., Catanese L., Shoamanesh A., Vadikolias K., Tsioufis K., Lagiou P., Alexandrov A.V., Tsiodras S., Tsiougoulis G. The Impact of SARS-CoV-2 on Stroke Epidemiology and Care: A Meta-Analysis // *Ann Neurol.* – 2021. - Vol. 89, №2. – P. 380-388.

195 Ranard L.S., Fried J.A., Abdalla M., Anstey D.E., Givens R.C., Kumaraiah D., Kodali S.K., Takeda K., Karmpaliotis D., Rabbani L.E. Approach to acute cardiovascular complications in COVID-19 infection. *Circulation // Heart Fail.* - 2020. - Vol. 13. – P. 7220.

196 Hung E.C., Chim S.S., Chan P.K., Tong Y.K., Ng E.K., Chiu R.W. et al. Detection of SARS coronavirus RNA in the cerebrospinal fluid of a patient with severe acute respiratory syndrome // *Clin Chem.* – 2003. - Vol. 49. – P. 2108-2109.

197 Siahaan Y.M.T., Puspitasari V., Pangestu A. COVID-19-Associated Encephalopathy: Systematic Review of Case Reports // *J Clin Neurol.* – 2022. - Vol. 18, №2. – P. 194-206.

- 198 Lau K.K., Yu W.C., Chu C.M., Lau S.T., Sheng B., Yuen K.Y. Possible central nervous system infection by SARS coronavirus // *EmergInfectDis.* – 2004. - Vol. 10. - P. 342-344.
- 199 Khedr E.M., Shoyb A., Mohammaden M., Saber M. Acute symptomatic seizures and COVID-19: Hospital-based study // *Epilepsy Res.* – 2021. - Vol. 174. – P. 106650.
- 200 Uncini A., Vallat J.M., Jacobs B.C. Guillain-Barré syndrome in SARS-CoV-2 infection: an instant systematic review of the first six months of pandemic // *J NeurolNeurosurg Psychiatry.* – 2020. - Vol. 91, №10. – P. 1105–1110.
- 201 Abu-Rumeileh S., Abdelhak A., Foschi M. Guillain-Barré syndrome spectrum associated with COVID-19: an up-to-date systematic review of 73 cases // *JNeurol.* – 2020. - №1. - P. 1–38.
- 202 Venkatesan P. NICE guideline on long COVID // *Lancet Respir Med.* – 2021. - Vol. 9, №2. – P. 129.
- 203 Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., Sánchez-Larsen Á., Layos-Romero A., García-García J., González E., Redondo-Peñas I., Perona-Moratalla A.B., Del Valle-Pérez J.A. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: the ALBACOVID registry // *Neurology.* - 2020. - №95. – P. 1060–1070.
- 204 Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* – 2020. - Vol. 19, №9. – P. 767–783.
- 205 Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine.* – 2021. - №1. – P. 101019.
- 206 Woo M.S., Malsy J., Pottgen J. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 // *Brain Commun.* – 2020. - Vol. 2, №2. – P. 205.

## ПРИЛОЖЕНИЕ А

### Шкала комы Глазго

#### ШКАЛА КОМЫ ГЛАЗГО (GCS = Glasgow Coma Scale).

Показатель	Характер реакции	Баллы
I. Открывание глаз (E = eyes)	Произвольное	4
	По команде	3
	На боль	2
	Нет реакции	1
II. Речевая активность (V = verbs)	Адекватная	5
	Спутанная	4
	Невнятные слова	3
	Нечленораздельные звуки	2
	Отсутствие речи	1
III. Движения (M = motion)	Выполнение команд	6
	Целенаправленная реакция на боль	5
	Нецеленаправленная реакция на боль	4
	Тоническое сгибание на боль	3
	Тоническое разгибание на боль	2
	Нет реакции	1

## ПРИЛОЖЕНИЕ Б

### Шкала определения тяжести инсульта (NIHSS)

№	Признак	Варианты	Баллы	Дата	Дата
1a	Уровень сознания (в т.ч. правильность ответов и выполнения инструкций)	Ясное Оглушение (сонливость) Сопор Кома	0 1 2 3		
1b	Задайте два вопроса(какой текущий месяц и сколько больному лет)	Оба ответа верные 1 ответ верный 2 ответа неверные	0 1 2		
1c	Попросите закрыть/открыть глаза и пожать-расслабить руку	Обе просьбы выполнены правильно 1 просьба выполнена правильно 2 просьбы выполнены неправильно	0 1 2		
2	Глазодвигательные расстройства (предложите проследить за пальцем)	Нет Легкий парез (нет фиксированной девиации взора) Грубый парез (фиксированная девиация взора)	0 1 2		
3	Зрительные расстройства (оценка полей зрения)	Нет Частичная гемианопсия Полная гемианопсия Двусторонняя гемианопсия	0 1 2 3		
4	Парез лицевой мускулатуры	Нет Еле заметный Умеренный Грубый (паралич)	0 1 2 3		
5	Движения в левой руке* (поднять руку на угол 45° и удерживать 10 секунд)	Рука не опускается Рука медленно опускается Больной не может удерживать руку Больной не пытается поднять руку Движения в руке отсутствуют	0 1 2 3 4		
6	Движения в правой руке* (поднять руку на угол 45° и удерживать 10 секунд)	Рука не опускается Рука медленно опускается Больной не может удерживать руку Больной не пытается поднять руку Движения в руке отсутствуют	0 1 2 3 4		
7	Движения в левой ноге* (поднять ногу на угол 30° и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается Нога медленно опускается Больной не может удерживать ногу Больной не пытается поднять ногу Движения в ноге отсутствуют	0 1 2 3 4		
8	Движения в правой ноге* (поднять ногу на угол 30° и удерживать 5 секунд)	Нога не опускается Нога медленно опускается Больной не может удерживать ногу Больной не пытается поднять ногу Движения в ноге отсутствуют	0 1 2 3 4		
9	Атаксия в конечностях* (проведите ПНП и ПКП)	Нет Атаксия в 1 конечности Атаксия в 2 конечностях	0 1 2		
10	Чувствительность (учитывается только по гемитипу)	Неизменная Частичные выпадения Грубые выпадения	0 1 2		
11	Агнозия (проверяется одновременно на обеих сторонах)	Нет агнозии Частичная агнозия Полная агнозия	0 1 2		
12	Дизартрия	Нормальная артикуляция Умеренная или средняя дизартрия Речь неразборчивая или совсем непонятная	0 1 2		
13	Афазия	Нет афазии Умеренная или средняя афазия Грубая афазия Мутизм	0 1 2 3		
	Общая оценка		0-42		

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### Визуально-аналоговая шкала боли

Пациент \_\_\_\_\_

Дата \_\_\_\_\_

**Шкала 10-бальной оценки интенсивности боли**

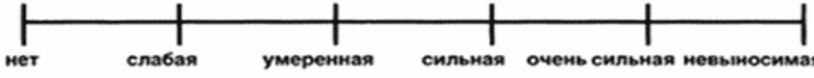


Место сгиба листа

**Визуальная аналоговая шкала боли**

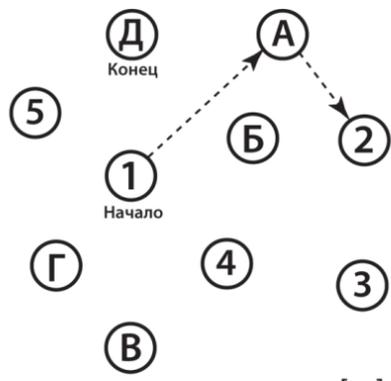
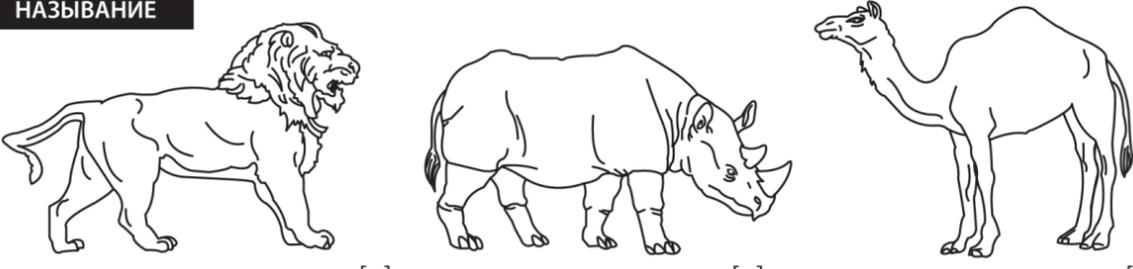


**Простая описательная шкала интенсивности боли**



# ПРИЛОЖЕНИЕ Г

## Монреальской шкалы когнитивной оценки (MoCA)

<b>Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки</b>		 Скопируйте куб [ ]		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ				
 [ ]		[ ]		[ ] [ ] [ ] Контур      Цифры      Стрелки	___/5					
<b>НАЗЫВАНИЕ</b>		 [ ] [ ] [ ]				___/3				
<b>ПАМЯТЬ</b>		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 минут.		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	нет баллов	
		Попытка 1								
		Попытка 2								
<b>ВНИМАНИЕ</b>		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке. [ ] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их в обратном порядке. [ ] 7 4 2						___/2		
		Прочтите ряд букв. Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А. Нет баллов при > 2 ошибок. [ ] ФБАВМНАА ЖКЛБАФАКДЕАААЖАМОФААБ						___/1		
		Серийное вычитание по 7 из 100. [ ] 93 [ ] 86 [ ] 79 [ ] 72 [ ] 65 4-5 правильных отв.: 3 балла, 2-3 правильных отв.: 2 балла, 1 правильный отв.: 1 балл, 0 правильных отв.: 0 баллов.						___/3		
<b>РЕЧЬ</b>		Повторите: Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. [ ] Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате. [ ]						___/2		
		Беглость речи/ за одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л [ ] _____ (N ≥ 11 слов)						___/1		
<b>АБСТРАКЦИЯ</b>		Что общего между словами, например, банан-яблоко = фрукты [ ] поезд - велосипед [ ] часы - линейка						___/2		
<b>ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ</b>		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО [ ]	БАРХАТ [ ]	ЦЕРКОВЬ [ ]	ФИАЛКА [ ]	КРАСНЫЙ [ ]	Баллы только за слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ ___/5	
<b>ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ</b>		Подсказка категории								
		Множественный выбор								
<b>ОРИЕНТАЦИЯ</b>		[ ] Дата [ ] Месяц [ ] Год [ ] День недели [ ] Место [ ] Город						___/6		
© Z.Nasreddine MD Version 7.1		www.mocatest.org		Норма 26 / 30		КОЛИЧЕСТВО БАЛЛОВ		___/30		
Проведено: _____				перевод: Посохина О. В. Смирнова А. Ю.		Добавить 1 балл, если образование ≤ 12				

## ПРИЛОЖЕНИЕ Д

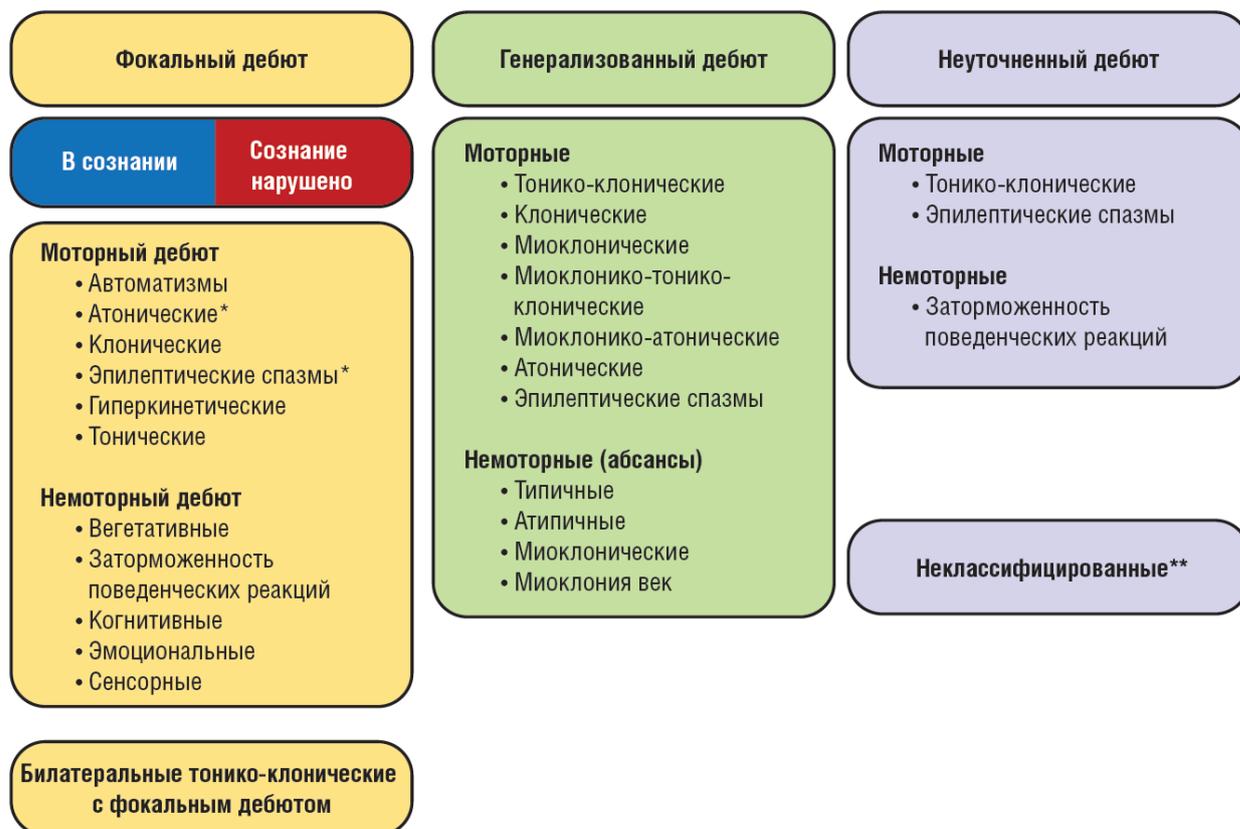
### Шкала Гамильтона для оценки депрессии

Показатель	Оценка
<b>Депрессивное настроение</b>	
Подавленность, безнадежность, беспомощность, ненужность	
0 = отсутствуют	
1 = мрачность, пессимизм, безнадежность	
2 = периодическая плаксивость	
3 = частая плаксивость	
4 = пациент выражает только эти чувства как в спонтанных высказываниях, так и невербально	
<b>Чувство вины</b>	
0 = отсутствует	
1 = самоуничижение, считает, что подвел других	
2 = идеи собственной вины, постоянные размышления о прошлых ошибках или грехах	
3 = настоящее заболевание расценивается как наказание	
4 = вербальные галлюцинации обвиняющего или осуждающего содержания и/или зрительные галлюцинации угрожающего содержания. Иллюзия вины	
<b>Суицидальные намерения</b>	
0 = отсутствуют	
1 = чувствует, что жить не стоит	
2 = желание смерти, мысли о возможности собственной смерти	
3 = суицидальные мысли или жесты	
4 = суицидальные попытки (любая серьезная попытка оценивается как 4)	
<b>Ранняя бессонница (трудности при засыпании)</b>	
0 = отсутствие затруднений при засыпании	
1 = жалобы на эпизодические затруднения засыпания, т.е. более получаса	
2 = ежедневные жалобы на трудности при засыпании каждую ночь	
<b>Средняя бессонница (бессонница)</b>	
0 = отсутствует	
1 = пациент жалуется на беспокойный сон	
2 = пробуждения в течение ночи – любой подъем с постели оценивается как 2 (кроме подъема в туалет)	
<b>Поздняя бессонница (ранние пробуждения)</b>	
0 = отсутствует	
1 = раннее пробуждение утром с последующим засыпанием	
2 = при пробуждении заснуть повторно не удается	
<b>Работоспособность и деятельность</b>	
0 = трудностей не испытывает	
1 = мысли и ощущения усталости, слабости, несостоятельности, связанные с работой и хобби	
2 = утрата интереса к деятельности – работе или хобби – непосредственно в жалобах или косвенно заметная в апатии и нерешительности (чувство потребности в дополнительном усилии для начала работы)	
3 = уменьшение реального времени, проведенного за работой, или снижение продуктивности. В условиях стационара оценка 3 выставляется, если пациент проявляет активность в течение трех и более часов в день	
4 = неработоспособен по причине настоящего заболевания. В условиях стационара оценка 4 выставляется, если пациент не проявляет активности, кроме выполнения обязанностей под наблюдением	
<b>Заторможенность</b>	
<b>Замедленность мышления и речи; нарушение способности к концентрации; снижение двигательной активности</b>	
0 = нормальная речь и мышление	
1 = легкая заторможенность при беседе	
2 = заметная заторможенность при беседе	
3 = проведение беседы затруднено	
4 = проведение беседы невозможно	
<b>Ажитация (возбуждение)</b>	
0 = отсутствует	
1 = беспокойство	
2 = беспокойные движения руками, перебирание волос, очевидное беспокойство	
3 = подвижность, неусидчивость	
4 = постоянное перебирание руками, обкусывание ногтей, выдергивание волос, покусывание губ, пациент постоянно в движении	

<b>Психическая тревога</b>	
<b>Проявления:</b>	
Субъективное напряжение и раздражительность, снижение концентрации	
Беспокойство по незначительному поводу	
Страхи	
Бойся высказываться, пока не спросили	
Чувство паники	
Чувство нервозности	
0 = отсутствует	
1 = легкая	
2 = умеренная	
3 = выраженная	
4 = инвалидизирующая	
<b>Соматическая тревога</b>	
Физиологические проявления тревоги:	
Желудочно-кишечные: сухость во рту, метеоризм, диспепсия, диарея, спазмы, отрыжка	
Сердечно-сосудистые: сердцебиение, головные боли	
Дыхательные: гипервентиляция, одышка	
Учащенное мочеиспускание	
Потливость	
Головокружение, диплопия	
Шум в ушах	
0 = отсутствует	
1 = легкая	
2 = умеренная	
3 = выраженная	
4 = инвалидизирующая	
<b>Желудочно-кишечные соматические симптомы</b>	
0 = отсутствуют	
1 = утрата аппетита, но принимает пищу самостоятельно, без принуждения	
2 = прием пищи только с принуждением. Нуждается в назначении слабительных или препаратов для купирования гастроинтестинальных симптомов	
<b>Общие соматические симптомы (генитальные/расстройства сексуальной сферы)</b>	
0 = отсутствуют	
1 = тяжесть в конечностях, голове или спине; боли в спине, мышцах, головные боли, чувство снижения энергии и упадка сил	
2 = любые выраженные симптомы оцениваются как 2	
<b>Ипохондрия (ипохондрические расстройства)</b>	
0 = отсутствует	
1 = поглощенность собой (телесно)	
2 = чрезмерная озабоченность своим здоровьем	
3 = убежденность в наличии соматических заболеваний	
4 = ипохондрический бред	
<b>Снижение массы тела</b>	
Оцените пункт А или пункт В	
А. Оценка по данным анамнеза	
0 = отсутствие снижения массы тела	
1 = вероятное снижение массы тела в связи с настоящим заболеванием	
2 = явное (со слов пациента) снижение массы тела	
В. Объективное снижение массы тела (при еженедельной оценке)	
0 = снижение массы тела менее чем на 0,5 кг за неделю	
1 = снижение массы тела на 0,5–1 кг за неделю	
2 = снижение массы тела более 1 кг за неделю	
3 = не оценивалось	
<b>Критичность</b>	
0 = осознание собственного заболевания и депрессии	
1 = осознает заболевание, но относит его на счет плохого питания, переутомления, вирусной инфекции, потребности в отдыхе и т.д.	
2 = отрицает наличие заболевания	

## ПРИЛОЖЕНИЕ Е

### Классификация эпилепсии международной противоэпилептической лиги: пересмотр и обновление 2017 года



# ПРИЛОЖЕНИЕ Ж

## Акты внедрений

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения

\_\_\_\_\_ Р.К. Исаев

\_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_\_ г.



СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗНУ имени Марата Оспанова

\_\_\_\_\_ С.С. Сапарбаев

\_\_\_\_\_ 13 декабря 2021 г.



АКТ № 200

внедрения научно-исследовательской работы

Актюбинский областной фтизиопульмонологический центр

**Наименование предложения** использование шкалы инсульта национального института здоровья NIHSS у пациентов с COVID-19 для оценки неврологического статуса, диагностики инсульта, определение способов диагностики и профилактики COVID-19, объяснения смысла собранной и проанализированной информации.

**Работа включена из** республиканского планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций и журнальных статей

**Форма внедрения** подготовка на рабочем месте

**Ответственный за внедрение и исполнитель** Джумагалиева Мерей Бакытжановна

**Эффективность внедрения** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение** Использование шкалы инсульта национального института здоровья NIHSS у пациентов с COVID-19 обеспечит раннюю диагностику инсульта и выбор тактики лечения, что в свою очередь снизит риск осложнений после COVID-19 и неврологическую инвалидность.

**Срок внедрения** X-XI 2021 года

**Председатель комиссии** главный врач АОФПЦ, к.м.н. \_\_\_\_\_ Татимов Е.А.

**Члены (ответственные за внедрение):** зам.гл.врача м.м.н., \_\_\_\_\_ Ильясов Е.Н.  
врач-пульмонолог \_\_\_\_\_ Досанова З.И.

**Исполнитель** ассистент кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии, докторант  
Джумагалиева М.Б. \_\_\_\_\_

Руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии, PhD

Аяганов Д.Н. \_\_\_\_\_

Н ПРО БҚМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

СОГЛАСОВАНО  
Руководитель Актюбинского  
Областного управления  
Здравоохранения  
\_\_\_\_\_ Р.К. Исаев  
\_\_\_\_\_ 20 г.

СОГЛАСОВАНО  
Проректор по стратегическому развитию,  
науке и международному сотрудничеству,  
член Правления ЗКМУ имени Марата Оспанова  
\_\_\_\_\_ С.С. Сапарбаев  
\_\_\_\_\_ 13 декабря 20 г.

**АКТ № 201.**  
внедрения научно-исследовательской работы  
Городская поликлиника № 1

**Наименование предложения** «Аносмия и агевзия как потенциальные симптомы COVID-19»

**Работа включена из** республиканского планов внедрения: планов внедрения научно-исследовательских работ, внедрена в инициативном порядке; заимствована из методических рекомендаций и журнальных статей

**Форма внедрения** подготовка на рабочем месте

**Ответственный за внедрение и исполнитель** Джумагалиева Мерей Бакытжановна

**Эффективность внедрения** лечебно-диагностическая

**Предложения, замечания учреждения, осуществляющего внедрение** Использование шкалы sniffin sticks test у пациентов с COVID-19 обеспечит полуобъективно оценить обонятельные характеристики пациента с помощью 3 субтестов: порогового теста, теста идентификации и теста различения. И выбор тактики лечения, что в свою очередь снизит риск осложнений после COVID-19 и неврологическую инвалидность.

**Срок внедрения** X-XI 2021 года

**Председатель комиссии** главный врач ГП №1 \_\_\_\_\_ Биханов М.Ж.

**Члены (ответственные за внедрение):**

\_\_\_\_\_ невролог А.Н.

**Исполнитель** ассистент кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии, докторант Джумагалиева М.Б. \_\_\_\_\_

Руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии, PhD

Аяганов Д.Н. \_\_\_\_\_

Н ПРО БҚМУ 605-03-2020. Ғылыми-зерттеу жұмысын ендіру акті. Алтыншы басылым.  
Ф ПРО ЗКМУ 605-03-2020. Акт внедрения научно-исследовательской работы. Издание шестое.

УТВЕРЖДАЮ  
Проректор по учебно-воспитательной работе



М. Марата Оспанова

Э.К. Исмагулова

12 2021 г.

АКТ  
внедрения по учебно-методической работе  
№ 199 « 13 » 12 2021 г.

**Основание:** протокол заседания кафедры № 2 « 13 » декабря 2021 г.

**Место проведения:** НАО «Западно-Казахстанский медицинский университет имени М.Оспанова» кафедра неврологии с курсом психиатрии и наркологии.

**Наименование нововведения:** тема самостоятельной работы студентов «Неврологические расстройства при COVID-19» по результатам диссертационного исследования Джумагалиевой М.Б. на тему: «Анализ спектра неврологических нарушений при COVID-19».

**Содержание внедрения:** «Неврологические расстройства при COVID-19» для самостоятельной работы студента (СРО) студентов 5 курса.

**Работа выполнена:** на кафедре неврологии с курсом психиатрии и наркологии  
Специальность: «Общая медицина»

Дисциплина: Неврология

Сроки внедрения: 2021-2022 гг.

**Эффективность внедрения:** внедрение самостоятельной работы студента (СРО): «Неврологические расстройства при COVID-19» для студентов 5 курса способствует углублению знаний студентов о современном состоянии проблемы диагностики, лечения и разработки навыков ведения больных с коронавирусной инфекцией.

Предложения, замечания, осуществляющего внедрение: предложение PhD Аяганова Д.Н., ассистент Джумагалиева М.Б. имеет практическую ценность, методически эффективно и может быть рекомендовано к внедрению на уровне кафедры.

Руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии, PhD  
Аяганов Д.Н. Аяганов

Исполнитель: руководитель кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии, PhD

Аяганов Д.Н. Аяганов

Исполнитель: ассистент кафедры неврологии с курсом психиатрии и наркологии

Джумагалиева М.Б. Джумагалиева

СОГЛАСОВАНО

Руководитель ДАР,

PhD Алекенова Н.У. Алекенова