

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ ПЕРВЫЙ МОСКОВСКИЙ  
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ  
И.М. СЕЧЕНОВА МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ (СЕЧЕНОВСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ)

*На правах рукописи*



Перетечикова Анна Владимировна

**Прогностические факторы развития постковидного синдрома в  
неврологической практике**

3.1.24. Неврология

Диссертация

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор

Воскресенская Ольга Николаевна

Москва – 2026

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	12
1.1 Постковидный синдром: определение, эпидемиология, клинические проявления .....	12
1.2 Патогенез поражения нервной системы при коронавирусной инфекции.....	14
1.3 Когнитивные нарушения в рамках постковидного синдрома. Клиническая картина, предикторы формирования.....	16
1.4 Астенический синдром в рамках постковидного синдрома. Клиническая картина, предикторы формирования.....	19
1.5 Эмоциональные нарушения в рамках постковидного синдрома. Клиническая картина, предикторы формирования.....	20
1.6 Особенности течения болевых синдромов у пациентов, перенесших COVID-19 .....	23
1.7 Качество жизни пациентов с постковидным синдромом .....	26
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	29
2.1 Общая характеристика пациентов.....	29
2.2 Методы исследования.....	31
2.3 Статистическая обработка результатов .....	32
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ .....	34
3.1 Гипердиагностика и причины неэффективного лечения постковидного синдрома.....	34
3.2 Течение острого периода коронавирусной инфекции.....	35
3.3 Общая структура постковидных неврологических нарушений .....	38
3.3.1 Когнитивные нарушения .....	40
3.3.2 Астенические нарушения .....	44
3.3.3 Эмоциональные нарушения .....	48
3.3.4 Болевые синдромы .....	52
3.4 Качество жизни.....	56

3.5 Исследование прогностических факторов развития постковидного синдрома и отдельных его составляющих .....	60
3.5.1 Развитие постковидного синдрома.....	61
3.5.2 Формула расчёта отношения шансов и вероятности развития постковидного синдрома на основании итоговой модели.....	66
3.5.3 Развитие постковидного синдрома с астенической симптоматикой .....	67
3.5.4 Развитие постковидного синдрома с субъективным когнитивным снижением.....	70
3.5.5 Развитие постковидного синдрома с жалобами на эмоциональные нарушения .....	72
3.5.6 Развитие постковидного синдрома с объективным когнитивным снижением.....	74
3.5.7 Развитие постковидного синдрома с объективными эмоциональными нарушениями .....	76
3.6 Клинические наблюдения .....	78
ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	85
ВЫВОДЫ .....	92
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ .....	95
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	97

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

В конце декабря 2019 г. в Китайской Народной Республике была зафиксирована вспышка новой коронавирусной инфекции (КИ) с эпицентром в городе Ухань [1]. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) заявила о существовании высокого риска всемирного распространения данной инфекции и 11 марта 2020 г объявила COVID-19 пандемией [2]. COVID-19 вошел в тройку основных причин смертности в мире в 2020 и 2021 годах [3]. Согласно данным ВОЗ на декабрь 2025 года во всем мире зарегистрировано более 779 млн случаев заражения COVID-19 [4]. Исследователи со всего мира еще на старте пандемии отметили способность вируса к длительной персистенции в организме, выделив два его важных свойства: нейроинвазивность и нейротропность [5,6]. Таким образом, стало очевидно, что последствия COVID-19 можно наблюдать в отдалённые сроки после перенесённого заболевания. Данное явление получило название «постковидный синдром» (ПКС). Наряду с тем, что некоторые специалисты недооценивают влияние перенесенной КИ на состояние пациентов, существует и проблема гипердиагностики ПКС, в связи с чем множество известных заболеваний, скрываются «под маской» ПКС, из-за чего пациенты получают несвоевременное лечение.

В отечественной и зарубежной литературе описанию разнообразных последствий перенесенного COVID-19 посвящено множество научных публикаций [7, 8, 9, 10]. Дизайн исследований не подразумевал сравнение пациентов, перенесших COVID-19, среди которых часть имела признаки ПКС, с группой пациентов, которые перенесли инфекцию без последствий. Подробный сравнительный анализ таких групп, поможет точнее определить прогностические факторы возникновения и клинические проявления ПКС, которые на данный момент изучены недостаточно. Также, не определены характеристики и

особенности пациентов, у которых формируется ПКС. В неврологической практике большой пул пациентов с хроническими болевыми синдромами. В современной литературе практически нет информации о том, как протекает ПКС у данной когорты пациентов, что также требует более подробного изучения.

### **Степень разработанности темы исследования**

Как уже было отмечено выше, отдельную проблему в неврологии составляют болевые синдромы в рамках ПКС. В отечественных и зарубежных работах имеются данные о болевых синдромах, возникших впервые после перенесенной КИ [11, 12, 13, 14, 15]. В гораздо меньшей степени представлены публикации, содержащие информацию о пациентах, перенесших КИ и уже имеющих хроническую боль в анамнезе [16, 17, 18, 19]. Практически нет информации о прогностических факторах формирования и особенностях течения ПКС у когорты пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами. В единичных публикациях отражена проблема гипердиагностики ПКС и причинах его неэффективного лечения.

### **Цель и задачи исследования**

**Целью исследования** является установление прогностических факторов развития ПКС у пациентов, страдающих хронической болью, в неврологической практике.

#### **Задачи исследования:**

1. Изучить причины неэффективного лечения постковидного синдрома в неврологической практике.
2. Изучить клинические проявления постковидных нарушений у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами.

3. Выявить особенности течения хронических болевых синдромов у пациентов, перенесших COVID-19.

4. Оценить качество жизни пациентов с постковидным синдромом и установить факторы, взаимосвязанные с его снижением.

5. Установить факторы, ассоциированные с возникновением постковидных нарушений у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами.

6. Определить факторы, ассоциированные с формированием астении, когнитивных и эмоциональных нарушений в рамках постковидного синдрома у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами.

### **Научная новизна**

Выявлен факт гипердиагностики ПКС, когда под его маской протекают другие заболевания нервной системы. Установлено, что астенический синдром с пониженной активностью, снижением мотивации, физической и психической астенией, субъективные когнитивные нарушения, депрессия легкой степени и выраженная тревога составляют клиническую основу ПКС у пациентов с хронической болью. Рассчитаны относительные шансы развития каждого клинического синдрома в рамках постковидных нарушений. Доказано, что перенесённая КИ может выступать как триггером в ухудшении течения уже имевшихся болевых синдромов, усиливая явление центральной сенситизации, так и провоцировать появление новых болевых синдромов. Показано, что основными факторами, ассоциированными с формированием ПКС у пациентов с хроническим болевым синдромом, являются уровень депрессии по шкале Бека и уровень центральной сенситизации по шкале CSI, которые сохраняют свою значимость и направление эффекта при учёте всех остальных предикторов, а также более высокий индекс массы тела (ИМТ). Выраженность общей астении по шкале MFI-20 увеличивает шанс развития постковидных нарушений за счет тесной связи с депрессией и уровнем центральной сенситизации. Выявлено, что перенесенная КИ

снижет качество жизни пациентов, в большей степени за счёт его психологической составляющей. Прогностическими факторами снижения качества жизни выступают более старший возраст пациентов, наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы и нарушений углеводного обмена. Разработана формула прогнозирования возникновения ПКС у пациентов с хронической болью.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Установлены прогностические факторы формирования ПКС у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами. Разработана формула прогнозирования развития ПКС, что позволит среди пациентов, перенесших КИ, сформировать соответствующие группы риска. В реальной клинической практике необходимо учитывать имеющуюся гипердиагностику ПКС и в ряде случаев переоценку факта перенесенной КИ в развитии той или иной клинической симптоматики.

### **Методология и методы исследования**

Объектом исследования стали 105 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, которые проходили амбулаторное или стационарное лечение в Клинике нервных болезней им. А.Я. Кожевникова и перенесли КИ. Факт официально перенесенного заболевания был подтвержден положительными результатами полимеразной цепной реакции на антиген COVID-19 (ПЦР), которые были предоставлены пациентами. 20 пациентов обратились в клинику в связи с неэффективным лечением ПКС и были выделены нами в отдельную группу. 85 пациентов получали лечение по поводу их основного заболевания: скелетно-мышечные боли в шее и спине, головные боли напряжения, мигрень. В свою очередь они были разделены на 2 группы. Пациенты основной группы (ОГ) помимо жалоб в рамках основного заболевания, предъявляли жалобы на снижение работоспособности и

концентрации внимания, быструю утомляемость, тревогу, сниженный фон настроения, ухудшение памяти, возникшие впервые во время, сразу по окончании или в течение 2 месяцев после перенесенной КИ, что соответствовало критериям ПКС. Пациенты группы сравнения (ГС) предъявляли жалобы исключительно в рамках их основных нозологий. Они отмечали, что течение их основного заболевания после перенесенной инфекции не изменилось, а также отрицали появление каких-либо новых симптомов в связи с перенесенным COVID-19. В ходе исследования применялись стандартные методики: сбор жалоб, анамнеза жизни и заболевания, неврологический осмотр. Пациентам выполнялось анкетирование с использованием следующих опросников и шкал: МоСА (Монреальская шкала), тест Мюнстерберга, шкала оценки уровня реактивной (РТ) и личностной тревожности (ЛТ) Спилбергера-Ханина, шкала депрессии Бека, субъективная шкала оценки астении (MFI-20), опросник качества жизни (SF-36), опросник нейропатической боли (DN-4), опросник центральной сенситизации (CSI). Стандартные лабораторные методы обследования применялись для исключения декомпенсации соматических заболеваний. Также, в рамках основных заболеваний, которые стали причиной обращения, пациентам проводились инструментальные исследования, предусмотренные клиническими рекомендациями.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программ Excel, MedCalc statistical software. Моделирование производилось с использованием программного обеспечения R (v.4.5.1) в оболочке RStudio.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. В современной клинической практике отмечается гипердиагностика ПКС, когда переоценивается факт перенесённой КИ и под его маской не диагностируются другие заболевания. ПКС у пациентов, страдающих хроническими болевыми синдромами, представлен выраженными астеническими

проявлениями, субъективными когнитивными нарушениями, эмоциональными расстройствами в виде легкой депрессии и выраженной тревоги.

2. Коронавирусная инфекция выступает триггером формирования новых болевых синдромов, а также ухудшает течение уже имевшихся ранее, усиливая явление центральной сенситизации.

3. ПКС способствует снижению качества жизни пациентов за счёт психологического и в меньшей степени физического компонентов. Факторы, ассоциированные с формированием ПКС, различаются в зависимости от его клинической составляющей.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Данная диссертационная работа соответствует паспорту научной специальности 3.1.24. Неврология. Результаты проведенного исследования соответствуют пункту 15 (Неврология болевых синдромов) исследования специальности.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Достоверность полученных результатов, сформулированных положений и выводов, основана на достаточном количестве наблюдений, применении адекватных методов статистической обработки данных. В работе использованы информативные методы исследования, дизайн исследования соответствует поставленным цели и задачам. Результаты данной работы были сопоставлены с информацией, полученной в предыдущих исследованиях, в рамках изучаемой тематики.

Предварительные результаты диссертации были представлены на Ежегодной международной конференции «Третьяковские чтения» (Саратов, 22 мая 2025 г.),

также опубликованы тезисы в сборнике LV Международной научно-практической конференции «Российская наука в современном мире» (15 июля 2023 г.).

Диссертационная работа была апробирована на заседании кафедры нервных болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), протокол № 14 от 11.02.2026 г.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные данные о прогностических факторах развития постковидного синдрома в неврологической практике используются в лечебной работе Клиники нервных болезней им. А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы № 3 ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет). Теоретические положения и выводы используются в учебном процессе на кафедре нервных болезней Института клинической медицины имени Н.В. Склифосовского ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет).

### **Личный вклад автора**

Личный вклад автора включает в себя выбор направления исследования, постановку цели и задач проводимой работы, разработку дизайна исследования, анализ имеющейся научной литературы в рамках выбранной темы. Автор самостоятельно осуществляла набор пациентов, производила сбор данных анамнеза заболевания и анамнеза жизни, выполнение неврологического осмотра, тестирование пациентов по опросникам и шкалам. Автором была создана база данных пациентов, выполнен статистический анализ полученных результатов, разработана формула для прогнозирования ПКС у пациентов с хроническими болевыми синдромами, сформулированы выводы, написан и оформлен текст

диссертации. По теме проводимого исследования выполнены публикации в рецензируемых научных журналах.

### **Публикации по теме диссертации**

По результатам диссертации автором опубликовано 5 работ, в том числе 1 статья в журнале, включенном в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета / Перечень ВАК при Минобрнауки России, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук; 2 статьи в изданиях, индексируемых в международных базах Scopus, PubMed; 1 иная публикация по результатам исследования; 1 публикация в сборнике материалов международной научно-практической конференции.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертационная работа изложена на 115 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, общих выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 15 рисунками. Список литературы включает 162 источника, из которых 115 – на иностранных языках, 47 – на русском языке.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Постковидный синдром: определение, эпидемиология, клинические проявления

Согласно данным ВОЗ на декабрь 2025 года во всем мире было зарегистрировано более 779 миллионов случаев заражения COVID-19 и более 7 миллионов случаев смертей от этого заболевания. В Российской Федерации зарегистрировано около 25 миллионов случаев заболевания COVID-19 и более 404 тысяч случаев с летальным исходом [4, 20]. Пандемия новой КИ продолжалась в течение трех лет, лишь в мае 2023 года ВОЗ объявила о снятии данного статуса. Однако случаи заболевания по-прежнему регистрируются в различных странах. Пандемия и ее глобальные, сохраняющие свою актуальность последствия, затронули сферу здравоохранения и экономику большинства стран по всему миру. Одним из таких последствий на сегодняшний день является «постковидный синдром» (ПКС). Врачи, наблюдавшие пациентов, перенесших COVID-19, обнаружили, что у некоторых людей после острого периода инфекции появлялись симптомы, нарушающие их качество жизни. На момент марта 2025 года в медицинском сообществе не существует единого официального определения термина ПКС. Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence, NICE) рекомендует использовать следующее определение ПКС- признаки и симптомы, которые развиваются во время или после инфицирования COVID-19, продолжаются более 12 недель и не объясняются альтернативным диагнозом [21]. ВОЗ предлагает расценивать ПКС как состояние после COVID-19, возникающее у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS CoV-2 в анамнезе, обычно через 3 месяца от начала заболевания COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом. Симптомы могут возникать впервые после первоначального выздоровления

от острого эпизода COVID-19 или сохраняться после первоначального заболевания, они также способны меняться или рецидивировать [22]. Существуют различные данные о возможной длительности проявлений ПКС. Так, один из метаанализов показал, что почти у 30% субъектов, перенесших SARS-CoV-2, сохранялись проявления ПКС даже спустя 2 года после острого периода. Среди них, лидирующими проявлениями были повышенная утомляемость, усталость, эмоциональные нарушения в виде тревоги и депрессии, когнитивные нарушения и боль [23]. Метаанализ 15 исследований (47 910 пациентов в возрасте от 17 до 87 лет с периодом наблюдения 14–110 дней) показал, что у 80% пациентов с COVID-19 сохраняются симптомы после разрешения острого периода заболевания. Наиболее часто отмечались: чувство усталости, головная боль, расстройства внимания, выпадение волос, одышка. Когнитивные нарушения выявлялись у 16% исследуемых, тревога - у 13%, депрессия - у 12 % [24]. В результате еще одного крупного систематического обзора и метаанализа, включавшего в себя 50 исследований, направленных на оценку жалоб и симптомов в рамках ПКС, были выявлены следующие 9 наиболее часто наблюдаемых симптомов: утомляемость (23%), нарушение памяти (14%), одышка (13%), депрессия (13%), тревога (11%), anosmia (12%), бессонница (11%), боль в суставах (10%) и тахикардия (6%) [25]. Таким образом, среди лидирующих неврологических проявлений ПКС можно выделить астенические, эмоциональные, когнитивные, инсомнические, обонятельные нарушения, болевые синдромы. По некоторым данным частота возникновения ПКС в среднем составляет 10–35%, а у госпитализированных пациентов достигает 85% [26]. Пациенты с бессимптомным и легким течением COVID-19 также могут иметь проявления ПКС [27, 28]. Знание основных проявлений ПКС, сроков его длительности, является важным для клиницистов, так как способствует своевременной диагностике данного состояния и разработке дальнейшей программы лечения и реабилитации таких пациентов.

## 1.2 Патогенез поражения нервной системы при коронавирусной инфекции

Инфекционным агентом, вызывающим коронавирусную инфекцию (КИ), является SARS-CoV-2 – оболочечный вирус с одноцепочечной рибонуклеиновой кислотой (РНК). Данный штамм был выделен из образцов от пациентов, госпитализированных в Ухане в декабре 2019 года [29]. SARS-CoV-2 имеет высокое сродство к рецепторам ангиотензинпревращающего фермента 2-го типа (ACE-2), представленных на мембранах пневмоцитов II типа, энтероцитах тонкого кишечника, эндотелии сосудов, а также гладкомышечных клетках в большинстве органов, что объясняет большой объем поражения различных органов и систем человеческого организма [30]. Обсуждаются различные механизмы поражения центральной и периферической нервной системы при COVID-19. Основные патофизиологические механизмы острого COVID-19 включают прямое токсическое действие вируса; гипоксически-ишемическое поражение; повреждение эндотелия и микрососудистого русла с развитием гиперкоагуляции; гиперергическую воспалительную реакцию [31, 32]. В ряде патоморфологических исследований было доказано прямое воздействие COVID-19 на структуры головного мозга. Антиген SARS-CoV-2 был обнаружен в обонятельных луковицах, клетках мозжечка, ствола, коры лобных долей, базальных ганглиях, гиппокампе, гипоталамусе. [33, 34]. Кроме того, во время некоторых исследований головного мозга пациентов, умерших от COVID-19, были выявлены изменения, являющиеся результатом перенесенных гипоксии и ишемии в структурах гиппокампа, парагиппокампальной извилины, мозжечка, ствола головного мозга, обонятельной луковицы, неостриатума, хиазмы [35]. SARS-CoV-2 способен поражать эндотелий сосудов, нарушая баланс между свертывающей и противосвертывающей системой крови, что ведет к гиперкоагуляции и тромбообразованию [36, 37]. Стоит отметить, что вирус способен поражать эндотелиальные клетки как напрямую, так и опосредованно через индукцию воспалительной реакции, вызывая эндотелиит [38]. Известно, что инфекция COVID-19 сопровождается повышенной продукцией воспалительных цитокинов (ФНО- $\alpha$ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10 и др.), вызывая в особенно

тяжелых случаях «цитокиновый шторм» [39]. Данное явление ведет к повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера, выходу иммунокомпетентных клеток из сосудистого русла в вещество головного мозга, а также активации местной воспалительной реакции в микроглии [40]. Отдельно стоит упомянуть поражение мышц вирусом SARS-CoV-2, так как артралгии, миалгии, выраженная мышечная слабость являются ключевыми симптомами во время острого периода заболевания. В основе поражения мышц лежит тканевое повреждение, связанное с нарушением микроциркуляции и иммунокомплексным воспалением, а также тканевой гипоксией. Фиброз мышечной ткани, атрофия мышц, нарушение нейротрансмиттерных процессов являются последствиями перенесенной инфекции [41, 42].

Влияние COVID-19 на человеческий организм не ограничивается острым периодом, что подтверждается существованием ПКС как явления. В качестве вероятных механизмов его развития рассматриваются продолжающееся нейровоспаление, латентная вирусная инфекция, стимуляция нейродегенеративных изменений [43]. Из-за отсутствия антигена основного комплекса гистосовместимости в нервных клетках, элиминация вируса ограничена и зависит от работы цитотоксических Т-клеток [44]. Из вышесказанного следует, что COVID-19 способен к хронической персистенции внутри человеческого организма. При патоморфологическом исследовании, проведенном соотечественниками, в головном мозге 3 пациентов, умерших в период до 6 мес. после перенесенной КИ, были обнаружены признаки продолжающегося воспаления и нейродегенерации, такие как отек, дистрофические изменения нейронов, активация микроглии, астроглиоз, скопления амилоидоподобных телец, а также признаки расстройства кровообращения [43]. Стоит также отметить роль S-белка вируса в формировании длительных постковидных нарушений. Его S1-субъединица способна запускать ряд патологических реакций, таких как поражение эндотелия, гипервоспаление, активацию гиперкоагуляции даже в отсутствие самого вируса SARS-CoV-2 в организме [45]. Вопрос хронической латентной персистенции SARS-CoV-2 в центральной нервной системе является не

до конца изученным и требует дальнейших подробных исследований для уточнения понимания патогенеза формирования ПКС.

### **1.3 Когнитивные нарушения в рамках постковидного синдрома.**

#### **Клиническая картина, предикторы формирования**

Когнитивные нарушения (КН) после перенесенной КИ являются достаточно часто встречаемой проблемой. По некоторым данным развитие когнитивного дефицита может достигать 80% [46]. Наряду с предъявляемыми нарушениями памяти и концентрации внимания, лица, перенесшие COVID-19, указывают на так называемый «туман в голове». Термин «Brain fog» - «мозговой туман», даже получил некоторое распространение в научных публикациях. Под ним понимается когнитивное притупление, включающее в себя снижение умственной работоспособности, нечеткость мыслей, забывчивость [47].

М. Almeria и соавт. одними из первых провели работу по изучению когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID-19 [48]. Нарушение памяти, управляющих функций, снижение уровня внимания были признаны ведущими КН у данных пациентов. Субъекты, у которых отмечались anosmia, дисгевзия, головная боль, имели более выраженные нарушения памяти, управляющих функций, а также снижение уровня концентрации внимания. В работах Н. Zhou и соавт. [49], J. Helms и соавт. [50] также сообщалось о преимущественном нарушении исполнительных функций у пациентов, перенесших COVID-19. В масштабном метаанализе, включавшем в себя 6202 статей, в качестве ключевых КН названы снижение концентрации внимания, памяти и исполнительных функций [51]. В исследовании J. Becker и соавт., включавшем в себя 740 пациентов (средний возраст 49 лет, 63% – женщины), помимо ухудшения памяти, как при непосредственном, так и при отсроченном воспроизведении, исполнительных функций, было зафиксировано снижение фонематической (15%) и категориальной (20%) беглости речи [52]. Нарушение

беглости речи у пациентов после перенесенной инфекции также была продемонстрирована в других исследованиях [49, 53]. Выраженность КН в рамках ПКС может варьировать от субъективных и легких до уровня легкой и умеренной деменции [54, 55]. Таким образом, КН в рамках ПКС представлены преимущественно нарушением памяти, исполнительных функций, снижением концентрации внимания, беглости речи различной степени выраженности.

В качестве предиктора формирования КН активно обсуждается возраст пациентов. Так, пожилые пациенты подвержены более высокому риску развития тяжелых форм COVID-19 в связи с наличием коморбидных патологий, естественным старением всех органов и систем организма, следовательно, они более уязвимы к возможным тяжелым когнитивным расстройствам [56]. В ряде работ получены данные о том, что возраст пациентов старше 65 лет ухудшает тяжесть течения коронавирусной инфекции, повышает количество летальных исходов, в частности у лиц мужского пола [57, 58, 59, 60].

В исследовании Т. Луи и соавт. проводилась оценка когнитивных функций у 1539 пациентов старше 60 лет с умеренно тяжелым или тяжелым течением COVID-19 через 6 мес. после выздоровления. Выраженные КН сохранялись у 10,5% больных, легкие — у 25,2% пациентов с тяжелой формой COVID-19. Пожилой возраст, тяжелое течение КИ, потребовавшее получение кислородной поддержки, наличие коморбидных патологий (хроническая обструктивная болезнь легких, сердечно-сосудистой системы), психические нарушения, выделены как факторы, значительно повышающие риск возникновения КН после перенесенной КИ [61]. Несомненно, преморбидное состояние пациентов оказывает влияние на их когнитивные функции после перенесенного COVID-19. В ряде крупнейших исследований, предшествующий анамнез инсульта или деменции был связан не только с ухудшением исходного функционального состояния пациентов, но и с повышенным риском летальных исходов [62, 63]. Также, особое внимание среди коморбидной патологии, оказывающей влияния на течение острого периода и постковидных нарушений, занимает артериальная гипертензия, ожирение, сахарный диабет (СД) 2-го типа [64].

Кроме того, КН после перенесенного COVID-19 встречаются и у молодых пациентов. В нескольких работах наших соотечественников, исследовавших студентов, перенесших КИ, был выявлен достаточно низкий средний балл по шкале МОСА ( $24,53 \pm 2,097$ ) [65], зафиксировано ухудшение в показателях кратковременной памяти, выражающиеся во флуктуации объема мнестической деятельности, а также снижение показателей работоспособности [66].

В ряде научных публикаций тяжелое течение КИ, а также госпитализация в отделение реанимации, рассматриваются в качестве предиктора формирования КН в рамках ПКС [52, 64, 67]. Однако, другие исследования сообщают о том, что КН после COVID-19 могут отмечаться у пациентов с легким и среднетяжелым течением заболевания [68]. В исследовании Amalakanti S. и соавт., включавшем в себя молодую когорту пациентов (средний возраст  $36,2 \pm 11,7$ ), было выявлено, что пациенты, бессимптомно перенесшие COVID-19, в отличие от контрольной группы не болевших субъектов, демонстрировали более низкие показатели при оценке беглости речи, называния предметов, зрительного восприятия [53].

Существует мнение о том, что КН у лиц, перенесших COVID-19, обусловлены не только органическими причинами, но и наличием психоэмоциональных расстройств. Так, в исследовании M. Almeria и соавт. пациенты с КН имели большую выраженность тревоги и депрессии ( $p=0,047$ ,  $p=0,008$ ) [48].

Таким образом, КН после перенесенного COVID-19, могут не только возникать *de novo*, но и являться следствием декомпенсации существующего ранее сосудистого, нейродегенеративного заболевания центральной нервной системы. Данные о влиянии возраста, тяжести течения инфекции на формирование постковидных нарушений очень противоречивы. Как правило, пол, возраст и тяжесть течения КИ (за исключением пациентов, находившихся в отделении реанимации) не оказывают влияния на степень выраженности КН.

#### **1.4 Астенический синдром в рамках постковидного синдрома. Клиническая картина, предикторы формирования**

Постковидная астения, принимаемая за обычное физиологическое состояние организма при инфекционном заболевании, зачастую игнорируется врачами, однако она выраженно снижает трудоспособность пациентов и качество жизни. Так, астения является одним из ведущих симптомов после перенесенного COVID-19 [69, 70, 71]. Известно, что повышенная утомляемость, снижение работоспособности и другие астенические жалобы могут сохраняться в период более 7 месяцев после перенесенной инфекции [72, 73], а по некоторым данным даже до 2 лет [74].

Сравнение постковидной астении с обычной усталостью является некорректным, поскольку это патологическое состояние, которое не устраняется отдыхом. Клинические проявления астении включают в себя общую слабость, повышенную утомляемость, потребность в дополнительном отдыхе, снижение физической активности, отсутствие ощущения полноценного восстановления после сна и отдыха, рассеянность, быструю истощаемость, вегетативную дисфункцию нервной системы [75, 76]. КИ подобно ряду других вирусных заболеваний приводит к выраженной митохондриальной дисфункции, вызывая истощение нейрональных энергетических ресурсов [32, 77]. Вероятно, этот механизм лежит в основе патогенеза формирования астенического симптомокомплекса. В крупном метаанализе, включавшем в себя 9362 пациента, перенесших COVID-19, было обнаружено, что более 50% пациентов, выписанных из стационара, сообщали о симптомах усталости, быстрой утомляемости в течение первых двух месяцев после выздоровления [78]. Во многих исследованиях получены данные о том, что пациенты женского пола чаще сообщали об астенических проявлениях. [78, 79, 80, 81, 82]. Возраст пациентов старше 50 лет также являлся предиктором более выраженного астенического синдрома [83]. Кроме того, выявлена корреляция между эмоциональными нарушениями и астенией. Так, ранее установленный диагноз депрессии и тревожного расстройства

связан с тяжелой постковидной усталостью [79, 84]. По-прежнему непростой задачей остается разграничение астенических нарушений в рамках синдрома утомляемости после перенесенной вирусной инфекции и схожих проявлений при психических заболеваниях [85]. Исходя из этого, требуется подробно анамнестически изучать преморбидное психическое состояние пациентов, перенесших COVID-19. Выраженность астении далеко не всегда коррелирует с тяжестью перенесенного заболевания, даже после легкого течения COVID-19 у пациентов могут длительно сохраняться симптомы астенизации [26, 86, 87]. Таким образом, астенический симптомокомплекс составляет «ядро» ПКС. Женский пол, возраст старше 50 лет, наличие в анамнезе эмоциональных психических нарушений можно выделить в качестве предикторов формирования постковидного астенического синдрома.

## **1.5 Эмоциональные нарушения в рамках постковидного синдрома.**

### **Клиническая картина, предикторы формирования**

Психические нарушения являются важной частью как острого периода КИ, так и ПКС. Во время госпитализации в остром периоде психические нарушения зачастую недооцениваются врачами, поскольку на передний план по экстренности выходят витальные соматические нарушения. Спектр психических расстройств, встречающихся в острой фазе КИ очень широк. Так, при тяжелом течении COVID-19, описываются случаи развития психозов с острым бредом и галлюцинациями [88, 89]. Депрессивные, тревожные состояния и посттравматическое стрессовое расстройство по данным различных исследований остаются наиболее встречаемыми психическими нарушениями во время острого периода инфекции [90, 91]. Со временем стало очевидно, что эмоциональные нарушения могут персистировать с различной степенью выраженности после завершения острого периода, участвуя в формировании ПКС. Наиболее часто встречаются тревога (10–48 %), депрессия (7–43 %), стрессовые расстройства (6–31 %) [92].

Пациенты, перенесшие COVID-19, могут длительно обращаться к врачам различных специальностей, предъявляя спектр разнообразных соматических жалоб. Например, они наблюдаются у кардиологов с жалобами на перебои в сердечном ритме, у пульмонологов с чувством неполноты вдоха, внезапного удушья; у неврологов с жалобами на нарушение сна, снижение концентрации внимания, памяти, у гастроэнтерологов с проблемами желудочно-кишечного тракта функционального характера. Под маской соматических симптомов зачастую скрываются тревога и депрессия. Порой только длительное и безуспешное лечение соматических симптомов у данных пациентов наконец может привести их к психиатру.

По данным, представленным в журнале *The Lancet Psychiatry* в 2021 году, из 236 379 пациентов, перенесших COVID-19, частота неврологического или психиатрического диагноза в следующие шесть месяцев составила 33,62%, кроме того у 12,84% психическое расстройство выявлялось впервые [10]. В группе с госпитализацией в отделение интенсивной терапии предполагаемая заболеваемость тревожным расстройством составила– 19,15% и психотическим расстройством – 2,77%.

В исследовании, включавшем в себя 3290 пациентов, перенесших COVID-19 более месяца назад, депрессия и тревога встречалась у 43,1% субъектов. Кроме того, не было выявлено достоверной разницы в профиле симптомов между госпитализированными и перенесшими COVID-19 амбулаторно [93]. Среди спектра тревожных расстройств выделены генерализованное тревожное расстройство (15–30 %), паническое расстройство (10–22 %), соматоформные и другие фобические расстройств (12–18 %) [92]. Значительная часть пациентов, перенесших COVID-19, испытывают симптомы посттравматического стрессового расстройства [94]. Также, известно, что COVID-19 оказывает выраженное влияние на соматизацию невротических расстройств, из наиболее частых явлений можно отметить дизурические расстройства, кожный зуд, имеющие психосоматическую природу возникновения [95, 96, 97.]

Говоря о механизмах формирования эмоциональных нарушений в рамках ПКС, помимо прямого воздействия вируса на головной мозг, механизмов гипервоспаления, гиперкоагуляции, иммуноопосредованных процессов, следует также отметить и другие факторы. Речь идет об особенностях темперамента и личностных характеристиках человека, включая доминирующие защитные психологические механизмы, которые могут влиять на проявления тех или иных аффективных или тревожных расстройств [92, 98]. Индивиды, склонные к избегающему поведению, депрессии, циклотимии, тревожности, имеют более высокую склонность к психопатологическим реакциям [99]. Большое значение имеет наличие психических заболеваний в анамнезе. Ряд исследований демонстрирует, что люди с уже диагностированными ранее психическими расстройствами, ощущают ухудшение в течении их заболеваний во время или после перенесенного COVID-19 [100, 101, 102, 103]. В одном из исследований было выявлено, что симптомы актуального психического расстройства, возникшего после перенесенной КИ, отличались от симптомов в рамках диагностированных до COVID-19 психических заболеваний у этих пациентов [104]. Например, наблюдалось изменение в структуре депрессивного синдрома с усилением тревоги, формированием апато-депрессивных состояний. Все это обусловлено не только влиянием самого вируса на организм, но и, несомненно, внешними факторами: изоляция, карантин, экономические сложности.

Следует отметить, что не только КИ повышает риск развития психических заболеваний, но и сами психические расстройства повышают риск заражения коронавирусом и неблагоприятного исхода болезни [105, 106]. По некоторым данным у субъектов с психическими расстройствами в анамнезе риск заражения COVID-19 в 5–7 раз выше, чем в популяции [107].

Рассматривая фактор возраста в качестве предиктора возникновения психических нарушений в рамках ПКС, следует отметить, что лица в возрастной группе до 40 лет проявляют более выраженные симптомы психопатологии по сравнению с возрастными пациентами [108, 109]. Возможно, это также связано с

их активной социальной ролью: проблемы с работой и заработком во времена пандемии, ответственность за здоровье пожилых родственников и детей.

По данным ряда исследований, женщины более уязвимы к различным формам психических расстройств в постинфекционном периоде [15, 72, 103, 110]. Не исключено, что данное явление может быть связано с тем, что женщины в большей степени заняты в сферах обслуживания, медицине, торговле, которые значительно подверглись воздействию пандемии. Также стоит отметить важность усиленных нейробиологических реакций женщин на стресс, отличающимися от таковых у мужчин. Таким образом, женский пол, более молодой возраст пациентов, наличие в анамнезе психических расстройств повышают риски возникновения эмоциональных нарушений в рамках ПКС.

## **1.6 Особенности течения болевых синдромов у пациентов, перенесших COVID-19**

Скелетно-мышечные боли (СМБ) являются одним из основных проявлений ПКС. Поражение скелетно-мышечной и нервной систем, вызванное вирусом SARS-CoV-2, может способствовать как обострению уже существовавших заболеваний, характеризующихся хронической болью, так и возникновением болевых синдромов *de novo*.

В остром периоде КИ СМБ отмечаются у 50–90% пациентов, кроме того, существует корреляция между их частотой, выраженностью и тяжестью заболевания [111]. Частота возникновения СМБ после перенесенного COVID-19 по разным данным колеблется от 12% до 60% [15, 112, 113, 114, 115].

В одном из исследований по выявлению впервые возникшего после КИ болевого синдрома у пациентов (n=65) половина (50,8%) пациентов сообщили о впервые возникшей боли [116]. 38,5% имели клинически значимую боль средней интенсивности ( $\geq 3$  баллов по визуальной аналоговой шкале), 16,9% имели невропатическую боль, 44,6% сообщили о боли в двух и более участках тела, 7,7%

– о распространенной боли. Кроме того, пациенты с впервые возникшими после КИ болевыми синдромами демонстрировали снижение качества жизни ( $p < 0,001$ ), где интенсивность боли отрицательно коррелировала с качеством жизни.

Существуют некоторые предпосылки для хронизации боли после завершения острого процесса. Среди них следует отметить воспалительные и дегенеративные изменения в скелетно-мышечной ткани, патологические иммунные процессы, формирование феномена центральной сенситизации, коморбидные заболевания, психоэмоциональные особенности личности [117, 118].

О том, что COVID-19 действительно способствует развитию хронического болевого синдрома, свидетельствуют данные, полученные F. Soares и соавторами [119.] Исследователи сравнивали появление СМБ в группе из 46 больных, госпитализированных по поводу COVID-19, и в группе из 73-х больных, госпитализированных в рамках других заболеваний. После выписки из стационара частота развития хронической боли ( $> 3$  месяцев) в группе лиц, перенесших COVID-19, составила 19,6%, в то время как в контрольной группе — 1,4% ( $p = 0,002$ ).

Известно, что COVID-19 может способствовать обострению уже имеющихся хронических процессов, в том числе и боли. В одном из исследований оценивалось состояние 50 пациентов, имевших в анамнезе хроническую невропатическую боль, связанную с радикулопатией, полиневропатией, травмой спинного мозга и перенесенным инсультом. У всех этих пациентов после перенесенной в достаточно легкой форме КИ, что немаловажно подчеркнуть, отмечалось усиление невропатической боли [16]. COVID-19 может способствовать появлению или обострению таких заболеваний как фибромиалгия и синдром хронической усталости [120]. Они связаны с дисфункцией вегетативной и ноцицептивной нервной систем и характеризуются наличием экстремальной общей слабости, утомляемости, психоэмоциональных нарушений и хронической боли.

Частота встречаемости такого симптома как головная боль (ГБ) при КИ варьирует от 6,5 до 71% [121, 122]. ГБ зачастую сопровождает не только острый период COVID-19, но и персистирует после перенесенной инфекции. У

пациентов, перенесших COVID-19, может возникать новый тип ГБ или усугубляться течение уже имеющейся ранее первичной цефалгии. В остром периоде COVID-19 ГБ присутствует от 35,8 до 58,6% пациентов [123]. Получены данные о том, что ГБ чаще встречается у амбулаторных пациентов, более молодого возраста, а также у тех, кто имел в анамнезе первичные цефалгии [124]. Фенотипически ГБ во время острой стадии КИ достаточно разнообразны. По различным данным ГБ возникает внезапно или постепенно нарастает, имеет умеренную или высокую интенсивность, чаще является двусторонней, стягивающего, пульсирующего или давящего характера, локализуется преимущественно в височно-теменной, лобной и перiorбитальной области и в проекции придаточных пазух носа, также отмечена устойчивость боли к различным анальгетикам [125]. Интересным остается тот факт, что пациенты, имеющие мигрень в анамнезе, описывали несколько иной, отличающийся от мигрени характер ГБ во время острой фазы, однако отмечали наличие выраженных симптомов фоно- и фотофобии [121.]. Наиболее встречаемым фенотипом является ГБ напряжения, около 25% пациентов испытывают мигреноподобную ГБ [126].

ГБ в рамках ПКС также не имеют единого специфического клинического фенотипа. Как правило, это двухсторонние ГБ с локализацией в лобной, перiorбитальной, височной или затылочной области, сжимающе-давящего или пульсирующего характера [126, 127]. У 6–45% пациентов, имевших ГБ во время острой фазы заболевания, она сохранялась за ее пределами более 3 месяцев [128]. В систематическом обзоре 36 клинических исследований получены данные о сохранении ГБ в течение более 180 дней от начала заболевания в 8,4% случаев [123]. Женский пол выделен в качестве предиктора персистенции ГБ [126]. У лиц с предшествующим анамнезом первичной ГБ чаще наблюдается тяжелый цефалгический синдром по сравнению с лицами без подобного анамнеза (52,9 против 47,1%) [129]. В нескольких исследованиях получены данные об увеличении частоты и интенсивности мигренозных приступов, об учащении использования пациентами препаратов для купирования ГБ на фоне перенесенного COVID-19, что, несомненно может приводить к формированию лекарственно-

индуцированной головной боли (ЛИГБ) [130, 131]. В своей работе Li и соавторы отметили, что у пациентов с ЛИГБ наблюдалось отчетливое ухудшение ее течения во время пандемии [132].

### **1.7 Качество жизни пациентов с постковидным синдромом**

В предыдущих главах было сказано, что ПКС может сохраняться у переболевших людей достаточно длительно, влияя на их работоспособность и функционирование в обществе. Качество жизни (КЖ) таких пациентов, несомненно является низким, на что может оказывать влияние множество различных факторов. По некоторым данным около 58% пациентов после перенесенного COVID-19 сообщают о низком качестве жизни [133]. В систематическом обзоре 17 статей о КЖ пациентов с ПКС ключевыми жалобами стали снижение памяти и концентрации внимания, выраженная слабость и утомляемость, а также бессонница и эмоциональные нарушения, частота которых коррелировала с женским полом и тяжелым течением острого периода заболевания. КЖ у пациентов, перенесших COVID-19, было значительно снижено, часть пациентов после выписки из стационара оставались некоторое время нетрудоспособными [134]. В немецком исследовании, включавшем в себя 318 пациентов, перенесших COVID-19, получены данные о снижении КЖ и работоспособности этих пациентов в течение 12 месяцев, также найдена корреляция с количеством имеющихся у пациента симптомов [135]. Чаще всего респонденты сообщали о таких симптомах, как быстрая утомляемость, усталость, ухудшение памяти, нарушение сна. В испанском исследовании, включавшем в себя 100 пациентов с симптомами ПКС, получены схожие данные о том, что большее количество стойких симптомов ухудшает КЖ [136]. Кроме того, худшее физическое функционирование и качество сна являются предикторами снижения физического компонента здоровья КЖ. Предикторами снижения психологического компонента КЖ названы наличие эмоциональных и КН, а также более высокий

уровень образования. Половых различий при оценке КЖ не выявлено. В другом немецком исследовании, представляющим собой сравнительный анализ результатов исследования КЖ у 206 пациентов, перенесших COVID-19 в амбулаторных условиях, и лиц, не болевших COVID-19 (отрицательный тест на антитела к SARS-CoV-2), было выявлено, что субъекты с положительным статусом SARS-CoV-2 имели статистически более низкие результаты по каждой из восьми субшкал SF-36 [137]. Выраженное ухудшение психологического здоровья и снижение эмоционального функционирования можно назвать ключевыми аспектами в рамках оценки КЖ при помощи шкалы SF-36 [138, 139, 140, 141]. У таких пациентов отмечаются тревожные, депрессивные состояния, апатия, отсутствие интереса к жизни, быстрая утомляемость и низкая работоспособность. Однако, помимо психологического компонента здоровья, у пациентов с постковидными нарушениями снижен и физический компонент [142, 143]. Стоит отметить, что одной из самых уязвимых категорий являются пожилые люди. В исследовании, включавшем в себя 150 пожилых пациентов (средний возраст 72,4 г.), перенесших COVID-19, было обнаружено выраженное снижение показателей психологического компонента здоровья, в том числе за счет наличия тревожно-депрессивных синдромов. 89% пациентов не справлялись с выполнением стандартных бытовых задач из-за своего эмоционального состояния, а у 68% респондентов отмечена низкая жизненная активность. Плохое физическое и психическое состояние также способствовало снижению показателей ролевого функционирования в обществе [143].

В турецком исследовании, включавшем 521 пациента, перенесшего COVID-19, помимо пожилого возраста предиктором низкого КЖ назван женский пол. Социальное и ролевое функционирование, обусловленное физическим и эмоциональным состоянием, у данных субъектов было значительно ниже, чем в турецкой популяции [144].

Факторами, ухудшающими качество жизни пациентов, перенесших COVID-19, являются: женский пол, более старший возраст, тяжесть течения острого периода болезни, наличие эмоциональных, когнитивных нарушений.

На сегодняшний день в клинической практике ведущим критерием постановки диагноза ПКС выступает сам факт перенесённой инфекции. За диагнозом ПКС могут скрываться различные, хорошо известные неврологам состояния и заболевания: КН нарушения сосудистого генеза или в рамках нейродегенерации, СМБ, первичные головные боли, тревожно-депрессивные расстройства, различные вестибулярные нарушения [145]. Кроме того, неврологические жалобы у пациента, перенесшего КИ, могут быть вызваны обострением ранее существовавшего сочетанного заболевания. Так, пациенты с ревматологическими заболеваниями в анамнезе, перенесшие КИ, после которой развились мышечные и суставные симптомы, требуют дифференцировки между обострением основного заболевания и ПКС [146].

Большинство из вышеописанных заболеваний при своевременной диагностике хорошо поддаются лечению, поэтому очень важно внимательно изучать анамнез пациентов, в том числе до момента перенесения ими КИ.

Только тщательный сбор и изучение анамнеза жизни и заболевания, могут помочь разграничить ПКС и обострение предшествующих неврологических заболеваний, возможно, даже не диагностированных ранее. Таким образом, выполненный обзор литературы свидетельствует о том, что ПКС является социально значимым явлением, требуется динамическое наблюдение за данной категорией пациентов. Различная интерпретация врачами-неврологами многообразных клинических проявлений, возникающих после КИ и приводящая к гипердиагностике её последствий, отсутствие чётко очерченного, общепринятого симптомокомплекса ПКС в неврологической практике, недостаточная стратификация факторов риска постковидных неврологических нарушений увеличивают количество пациентов, не получающих адекватного лечения по поводу ПКС или другого заболевания, протекающего под его «маской», что подчеркивает актуальность дальнейших научных исследований в этом направлении.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Общая характеристика пациентов

Исследование осуществлялось на базе Клиники нервных болезней имени А. Я. Кожевникова Университетской клинической больницы №3. Объектом исследования стали 105 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, которые проходили лечение амбулаторно или в стационаре Клиники нервных болезней им. А.Я. Кожевникова. Из них 20 человек в возрасте от 20 до 70 лет обратились в связи с неэффективным лечением ПКС. Остальные 85 пациентов в возрасте от 18 до 65 лет лечились по поводу основного заболевания: СМБ в шее и спине, ГБН, мигрень. Все участники исследования имели в анамнезе перенесенную КИ, подтвержденную лабораторно. 85 участников исследования были разделены на 2 группы. Пациенты ОГ (n=55) помимо жалоб в рамках основного заболевания, предъявляли жалобы на снижение работоспособности и концентрации внимания, быструю утомляемость, тревогу, сниженный фон настроения, ухудшение памяти, возникшие впервые во время, сразу по окончании или в течение 2 месяцев после перенесенной коронавирусной инфекции, что соответствовало критериям ПКС. Пациенты ГС (n=30) предъявляли жалобы исключительно в рамках их основных нозологий. Они отмечали, что течение их основного заболевания после перенесенной инфекции не изменилось, а также отрицали появление каких-либо новых симптомов в связи с перенесенным COVID-19.

Критерии включения в исследование:

1. Возраст от 18 до 70 лет включительно;
2. Подписанное добровольное согласие на включение в исследование;
3. Задokumentированный факт перенесенного COVID-19;
4. Клинические проявления ПКС, продолжающиеся более 12 недель;
5. Наличие хронического болевого синдрома.

Критерии невключения:

1. Возраст менее 18 и старше 70 лет;
2. Отказ от подписания добровольного согласия на включение в исследование;
3. Отсутствие документально подтвержденного факта перенесенной КИ;
4. Выраженное когнитивное снижение, препятствующее полноценному клиническому обследованию;
5. Тяжелые кардиологические, гематологические, бронхолегочные, желудочно-кишечные, психические, дисметаболические заболевания в стадии декомпенсации, заболевания, диагностированные анамнестически, при клиническом и/или лабораторно-инструментальном обследовании, которые могли препятствовать участию пациентов в исследовании и оказать влияние на его результаты;
6. Беременность.

Клиническая характеристика 85 пациентов и каждой из групп в отдельности представлена в Таблице 1. Обе группы были сопоставимы по половому составу ( $p=0,41$ ) с преобладанием женщин. Пациенты ОГ на момент включения в исследование были статистически достоверно старше пациентов ГС ( $p=0,016$ ). При изучении анамнеза по хроническим заболеваниям, такие как болезни сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушение углеводного обмена, выявлено, что пациенты ОГ чаще имели сердечно-сосудистую патологию ( $p=0,0002$ ).

Таблица 1 – Клиническая характеристика пациентов обеих групп

	Основная группа n=55	Группа сравнения n=30	p-value
Пол: М/Ж	18,2% / 81,8% (10/45)	26,7% / 73,3% (8/22)	0,41
Возраст, лет	48,4 [45,1; 51,7]	41,4 [36,9; 45,9]	<b>0,016</b>
Сердечно-сосудистые заболевания: +/-	58,2% / 41,8% (32/23)	16,7% / 83,3% (5/25)	<b>0,0002</b>

Продолжение Таблицы 1

Нарушение углеводного обмена: +/-	14,5% / 85,5% (8/47)	6,7% / 93,3% (2/28)	0,48
Болезни легких: +/-	7,3% / 92,7% (4/51)	3,3% / 96,7% (1/29)	0,65

В неврологическом статусе у пациентов обеих групп, имеющих СМБ, выявлялись мышечно-тонический, фасеточный синдромы.

В группе пациентов, обратившихся по поводу неэффективности лечения ПКС, было 15 женщин и 5 мужчин в возрасте от 20 до 70 лет. Всем пациентам проводились лабораторные и инструментальные исследования, предусмотренные рамками диагнозов.

## 2.2 Методы исследования

Сведения об участниках исследования фиксировались в индивидуальной регистрационной карте пациента:

1. Демографические данные: пол, возраст.
2. Анамнез жизни: хронические заболевания, перенесенные травмы и операции, вредные привычки.
3. Данные о перенесенной КИ: симптомы во время острого периода, тяжесть течения, наличие госпитализаций в связи с КИ, результаты КТ органов грудной клетки (если она выполнялась), препараты, используемые для лечения. Для официального подтверждения факта перенесения COVID-19 использовались положительные результаты ПЦР-тестов, данные сертификатов о перенесенном заболевании, предоставленные пациентами из личных кабинетов с информационного интернет-портала Госуслуги.
4. Данные по течению основного заболевания до и после перенесенного COVID-19, по поводу которого пациенты проходили лечение в клинике (мигрень, ГБН, СМБ).

5. Оценка соматического и неврологического статуса пациентов.
6. Данные лабораторных и инструментальных обследований пациента.
7. Результаты анкетирования по стандартизированным опросникам и шкалам.

Исследование когнитивных функций проводилось с использованием монреальской когнитивной шкалы – (Montreal Cognitive Assessment, MoCA) [147]. Концентрация внимания дополнительно оценивалась в тесте Мюнстенбергера [148]. Эмоциональное состояние пациентов оценивалось по шкале тревоги Спилбергера-Ханина, отдельно оценивали реактивную тревожность (РТ) и личностную тревожность (ЛТ) [149]. Для оценки наличия и выраженности депрессивного компонента использовалась шкала депрессии Бека [150]. Для оценки астенического синдрома применялась Субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory – MFI-20) [151]. Степень выраженности феномена центральной сенситизации оценивалась с помощью опросника центральной сенситизации (CSI – Central Sensitization Inventory) [152]. Диагностический опросник нейропатической боли (DN4 – Douleur Neuropathique en 4 Questions) [153] использовался в качестве инструмента, позволяющего различить ноцицептивную и нейропатическую боль.

Качество жизни всех обследуемых пациентов производилось с помощью шкалы SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36) [154].

### **2.3 Статистическая обработка результатов**

Совокупные параметры когорты обрабатывали методом описательной статистики. При анализе качественных переменных оценивали частоту и долю (в %) от общего числа. Для количественных переменных вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение. Большая часть результатов представлена в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее арифметическое,  $m$  – стандартное отклонение, описывающее характерный разброс величины. При сравнении

количественных параметров обеих групп использовался t-тест Стьюдента. Для оценки качественных параметров применялся тест Фишера и Уилкоксона. С целью установления наличия линейной зависимости между показателями проведена оценка коэффициента корреляции Пирсона ( $r$ -Pearson). Для данных, не соответствующих требованиям критерия Пирсона, например, из-за ненормального распределения или наличия выбросов, использовался коэффициент Спирмена ( $r$ -Spearman's). Для определения статистически значимых различий между средними значениями трех независимых групп использовался тест ANOVA (дисперсионный анализ). Обработка данных производилась при помощи программ Excel и MedCalc statistical software. Моделирование производилось с использованием программного обеспечения R (v.4.5.1) в оболочке RStudio с использованием функции `glm()` из базового пакета и дополнительно библиотек `tidyverse` и `car` (функция `vif()` для оценки мультиколлинеарности; порогом был принят фактор инфляции дисперсии (variance inflation factor)  $VIF > 5$ , на основании которого предиктор исключался из модели).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

### 3.1 Гипердиагностика и причины неэффективного лечения постковидного синдрома

20 пациентов были намеренно выделены нами в отдельную описательную группу для изучения. Все они перенесли подтвержденную КИ. После обращения к неврологу по месту жительства со своими жалобами, им был установлен диагноз ПКС. Впоследствии они обратились в Клинику нервных болезней А. Я. Кожевникова по поводу неэффективного лечения ПКС. В результате дообследования у них были диагностированы следующие заболевания: у 1 пациента – Болезнь Альцгеймера (представлено в клиническом случае № 2); 1 – Персистирующее постурально-перцептивное головокружение; 1 – Наследственная дистальная моторная невропатия, 1 – Хроническая воспалительно-демиелинизирующая полинейропатия, 1 – Мультисистемная атрофия; 6 – Лекарственно-индуцированная головная боль; 1 – Вестибулярный нейронит; 5 – Генерализованное тревожное расстройство; 2 – Доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение; 1 – Миастения, глазная форма. Диагнозы были установлены на основании тщательного сбора жалоб и анамнеза, изменений в неврологическом статусе, лабораторных, инструментальных исследований. Ни в одном случае, диагноз ПКС не был подтвержден. Из-за гипердиагностики ПКС данным пациентам не был вовремя установлен их точный диагноз. В качестве лечения они получали традиционную терапию ноотропными, сосудистыми препаратами и витаминами, которая оказалась неэффективной. Таким образом, «под маской ПКС» может скрываться множество неврологических заболеваний, что требует особого внимания врачей-клиницистов.

### 3.2 Течение острого периода коронавирусной инфекции

85 пациентов, разделенных нами на 2 группы, перенесли КИ, что было подтверждено документально (положительные результаты ПЦР-тестов, данные сертификатов о перенесенном заболевании, взятые из личных кабинетов пациентов с информационного интернет-портала Госуслуги). Среднее количество месяцев с момента завершения острого периода заболевания до момента включения пациента в исследование составило 23,02 месяца в основной группе и 23,84 месяца в группе сравнения, что было статически сопоставимо ( $p=0,77$ ). Основные симптомы во время острого периода КИ пациентов обеих групп представлены на Рисунке 1. Среди лидирующих симптомов острого периода, встречающихся более чем у 50% участников основной группы, можно выделить общую слабость (87,27%), фебрильную температуру тела (61,82%), боль в суставах и мышцах (60%), кашель (56,36%), в группе сравнения - общую слабость (76,67%), фебрильную температуру (66,67%) и кашель (50%).

Потеря обоняния наблюдалась у 54,5 % человек основной группы и у 63,3 % группы сравнения ( $p=0,49$ ). Головные боли во время острого периода заболевания носили характер головной боли напряжения. Они описывались пациентами как боли средней интенсивности, давящего, сжимающего характера, без тошноты, рвоты и фото- и фонофобии. Нарушение обоняния, как правило, характеризовалось anosmией, реже гипосмией или дисосмией.

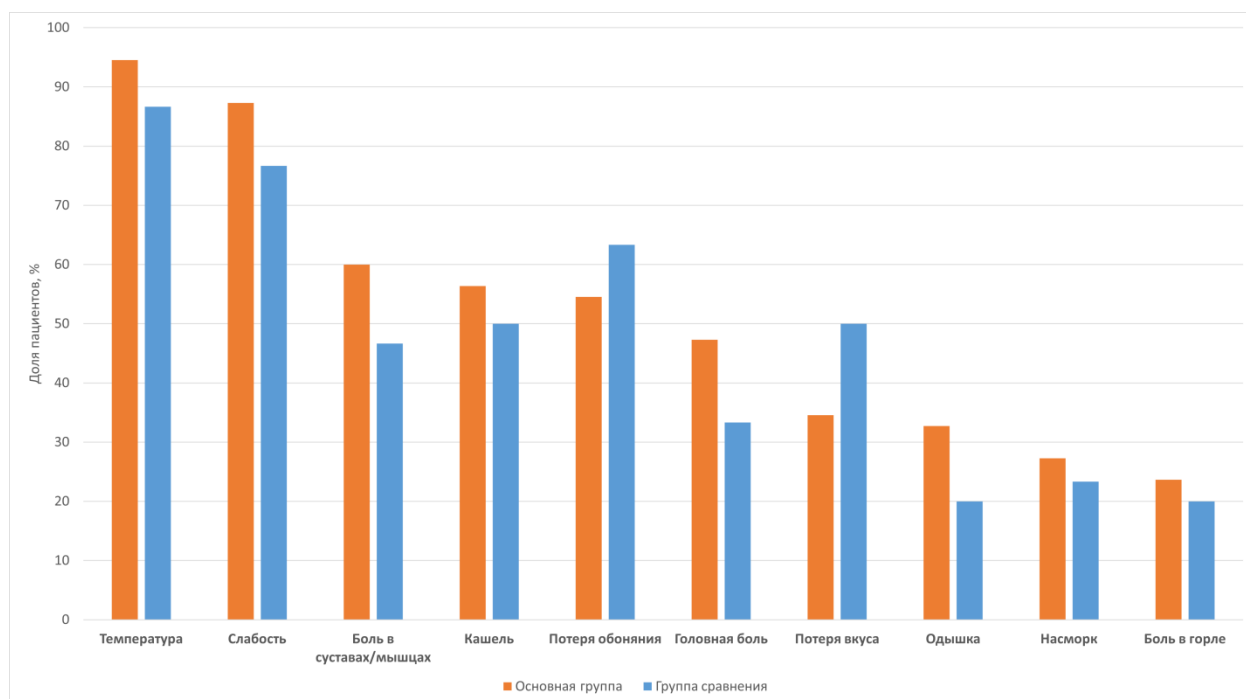


Рисунок 1 – Клинические симптомы острого периода коронавирусной инфекции у пациентов обеих групп

В результате выполнения точного теста Фишера статистически достоверной разницы между встречаемостью симптомов в остром периоде болезни в ОГ и в ГС не получено (Таблица 2).

Таблица 2 – Частота встречаемости симптомов в острый период коронавирусной инфекции в обследованных группах

	Основная группа	Группа сравнения	p-value
Кашель + / -	31 / 24	15 / 15	0,65
Одышка + / -	18 / 37	6 / 24	0,31
Общая слабость + / -	48 / 7	23 / 6	0,36
Боль в суставах/мышцах + / -	33 / 22	14 / 16	0,26
Головная боль + / -	26 / 29	10 / 20	0,26
Нарушение обоняния + / -	30 / 25	19 / 11	0,5

Продолжение Таблицы 2

Нарушение вкуса + / -	19 / 36	15 / 15	0,17
Боль в горле + / -	13 / 42	6 / 24	0,79
Насморк + / -	15 / 40	7 / 23	0,8
Температура+ / -	52 / 3	26 / 4	0,24

В Таблице 3 представлены данные о тяжести течения инфекции, длительности острого периода и патогенетическом лечении КИ. Длительность острого периода была статистически сопоставима между двумя группами ( $p=0,48$ ) и составила в среднем в ОГ 16,3 [13,8; 18,9] дней, в ГС 14,9 [12,1; 17,7] дней. Тяжесть течения КИ не всегда возможно было определить полностью корректно, поскольку большинство пациентов проходило лечение амбулаторно, им не выполнялась компьютерная томография органов грудной клетки, а наличие вирусной пневмонии является одним из критериев оценки тяжести заболевания. Ориентировочно по полученным анамнестическим данным выявлено, что у большинства участников обеих групп течение острого периода заболевания было легким (ОГ 69,09% и ГС 86,67 %) (Рисунок 2). В ГС не было пациентов с тяжелым течением заболевания, в ОГ таких человек было 2, им потребовалась госпитализация в отделение реанимации. Все пациенты получали симптоматическое лечение. Часть пациентов из обеих групп получала и патогенетическую терапию: глюкокортикостероиды (ГКС), антикоагулянты (АК) и противовирусные препараты (ПВ). Статически достоверной разницы по патогенетическому лечению вышеназванными препаратами не получено.

Таблица 3 – Особенности течения острого периода коронавирусной инфекции и проводимое лечение

	Основная группа	Группа сравнения	p-value
Тяжесть течения: легкое/средней тяжести/тяжелое, %	69,09% / 27,27% / 3,64%	86,67% /13,33% / 0%	0,27
Длительность острого периода, дни	16,33 [13,81; 18,85]	14,90 [12,13; 17,67]	0,48
Лечение ГКС: +/-	12,7 %/ 87,3% (7/ 48)	3,3%/ 96,7% (1/29)	0,25
Лечение АК: +/-	10,9%/ 89,1% (6/ 49)	10%/ 90% (3/27)	1
Лечение ПВ: +/-	40,7 %/ 59,3 % (22/32)	30%/ 70% (9/21)	0,36

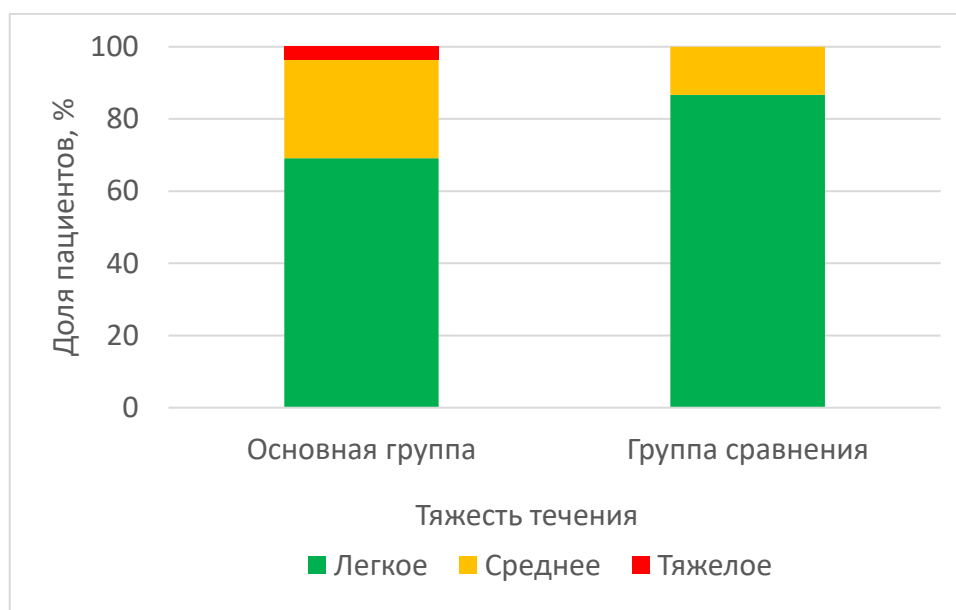


Рисунок 2 – Тяжесть течения коронавирусной инфекции в обеих группах

### 3.3 Общая структура постковидных неврологических нарушений

Пациенты ОГ помимо жалоб в рамках основного заболевания, предъявляли жалобы, возникшие впервые во время, сразу по окончании или в течение 2 месяцев

после перенесенной коронавирусной инфекции, что соответствовало критериям ПКС. Структура симптомов в рамках ПКС представлена на Рисунке 3.

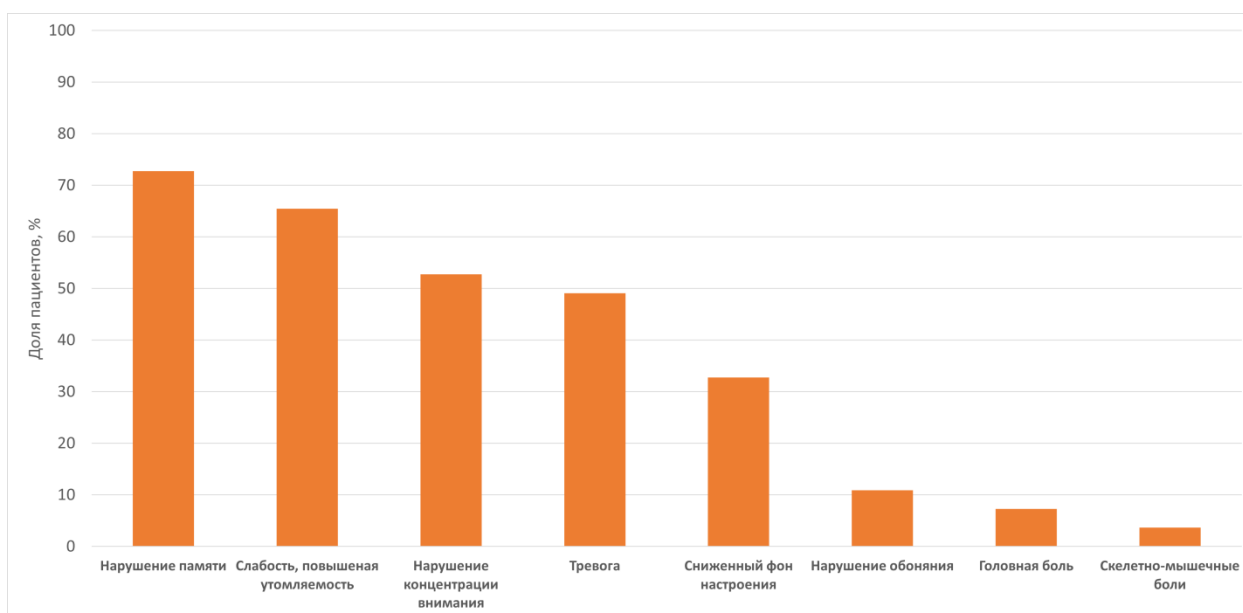


Рисунок 3 – Симптомы постковидного синдрома у пациентов основной группы

Лидирующими жалобами были нарушение памяти (72,73%), общая слабость и утомляемость (65,45%), снижение концентрации внимания (52,73%). Также встречались эмоциональные нарушения в виде повышенной тревожности (49,09%) и снижения фона настроения (32,73%). При подробном сборе жалоб и анамнеза было отмечено, что пациенты имели проблемы с запоминанием новой информации, трудности при подборе слов, снижение концентрации внимания, ощущали «туман в голове». Всё это создавало трудности при решении рабочих задач, доставляло дискомфорт в бытовой жизни. Кроме того, пациенты отмечали, что стали намного быстрее уставать от умеренной физической нагрузки, что также приводило к снижению общей работоспособности. Тревога у таких пациентов нередко проявляла себя в виде впервые возникших панических атак, характеризующихся немотивированным чувством страха, тахикардией, удушьем, тремором рук, потливостью и другими вегетативными симптомами. Боли в спине и шее, возникшие впервые после перенесенной КИ носили характер СМБ (3,6%), а головные боли, в основном, имели паттерн ГБН (7,3%), что подробнее будет

описано в главе, посвященной болевым синдромам. Часть пациентов (10,9%) сообщали о сохраняющихся обонятельным нарушениях, как правило, представленных гипосмией и дизосмией.

### 3.3.1 Когнитивные нарушения

Когнитивные функции оценивались по шкале МОСА. Результаты представлены в Таблице 4.

Таблица 4 – Результаты шкалы МОСА обследованных пациентов,  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение)

	Основная группа	Группа сравнения	p-value
Общий балл	26,80 $\pm$ 1,83	27,93 $\pm$ 1,62	<b>0,006</b>
Зрительно-конструктивные/ исполнительные навыки	4,62 $\pm$ 0,65	4,73 $\pm$ 0,45	0,392
Называние	2,96 $\pm$ 0,19	3	0,296
Внимание	5,51 $\pm$ 0,74	5,93 $\pm$ 0,25	<b>0,003</b>
Речь	1,91 $\pm$ 0,29	2,30 $\pm$ 0,84	<b>0,033</b>
Абстракция	1,91 $\pm$ 0,29	1,97 $\pm$ 0,18	0,328
Отсроченное воспроизведение	3,67 $\pm$ 1,09	4,07 $\pm$ 1,01	0,107
Ориентация	5,95 $\pm$ 0,23	5,87 $\pm$ 0,35	0,211

Пациенты ОГ имели статистически достоверно более низкий балл по шкале МОСА ( $p=0,006$ ). Также, более низкие средние баллы у участников ОГ получены в

заданиях, оценивающих концентрацию внимания и речевые функции (в частности, беглость речи, повторение сложных синтаксических конструкций). В большинстве своем пациенты обеих групп имели нормальный балл по шкале МОСА. В ГС лишь 2 человека (6,7%) имели общий балл менее 26 (24-25 баллов) что соответствовало уровню умеренных КН. В ОГ таких пациентов было 16 (29,1%). Поскольку пациенты ОГ были статически старше, требовалось исключить влияние возрастных когнитивных нарушений во избежание искажения истинной картины. Произведен отсев пациентов старше 50 лет из обеих групп и выполнен повторный подсчет результатов (Таблица 5). После исключения пациентов старше 50 лет, средний балл по шкале МОСА по-прежнему статистически достоверно был более низким в ОГ ( $p=0,04$ ), в частности в заданиях на проверку концентрации внимания ( $p=0,03$ ), но не выходил за рамки референсных значений шкалы.

Таблица 5 – Результаты шкалы МОСА у обследованных пациентов в возрасте от 18 до 50 лет,  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение)

	Основная группа n=26	Группа сравнения n=21	p-value
Общий балл	27,21 $\pm$ 2,01	28,35 $\pm$ 1,57	<b>0,04</b>
Концентрация внимания	5,50 $\pm$ 0,88	5,95 $\pm$ 0,22	<b>0,03</b>

В рамках же ОГ была выявлена линейная взаимосвязь показателей МОСА и возраста ( $p=0,005$ ). Пациенты более старшего возраста имели более низкие показатели по шкале МОСА.

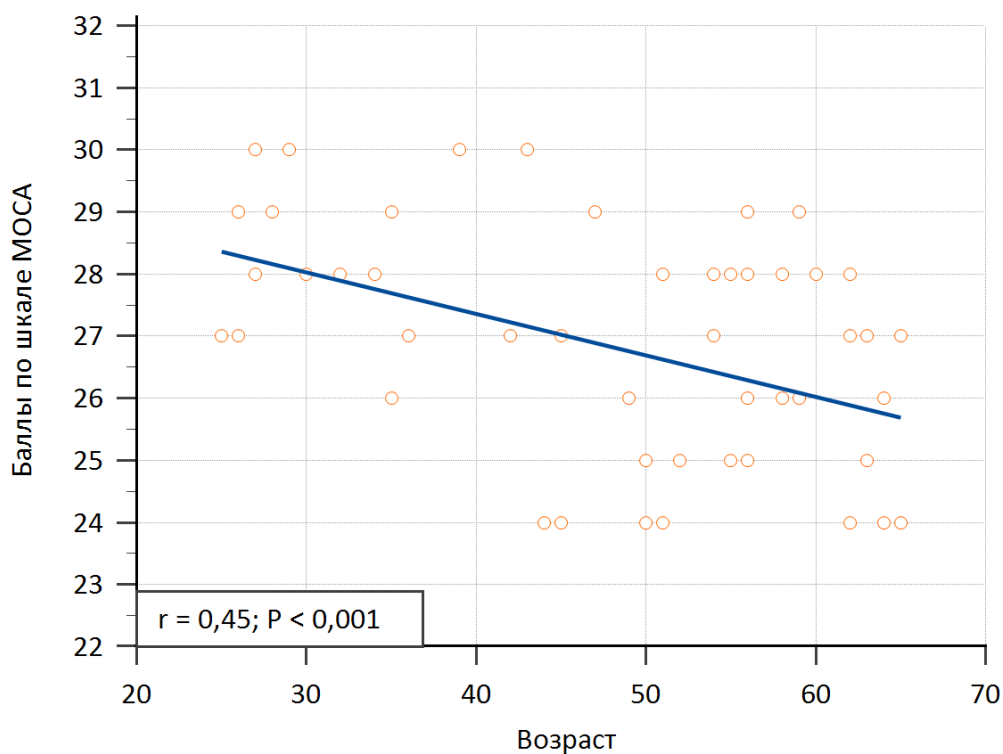


Рисунок 4 – Взаимосвязь показателей шкалы МОСА и возраста пациентов основной группы

Среди пациентов ОГ проведена оценка взаимосвязи КН с эмоциональными и астеническими проявлениями. Данные представлены в Таблице 6. По результатам анализа корреляционной связи между баллами, полученными в опросниках Спилбергера-Ханина, Бека, MFI-20 и шкале МОСА, выявлено не было.

Таблица 6 – Взаимосвязь эмоциональных, астенических и когнитивных нарушений в основной группе

	Шкала МОСА
Шкала депрессии Бека	$r=-0,132 [-0,383; 0,139], p=0,339$
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина (PT)	$r=0,059 [-0,209; 0,319], p=0,668$
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина (ЛТ)	$r=0,016 [-0,250; 0,280], p=0,908$
Субъективная шкала астении MFI-20	$r=-0,030 [-0,293; 0,237], p=0,827$

Для выявления возможного влияния тяжести течения острого периода КИ на формирование когнитивных нарушений применен дисперсионный анализ. Статистически достоверных данных за влияние данного фактора на когнитивное снижение не получено ( $F\text{-ratio}=0,2$ ,  $p=0,82$ ). В ходе анализа критерия Стьюдента было выявлено, что пациенты, имеющие в анамнезе сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и болезни легких имели статистически достоверно более низкий балл по шкале МОСА. Во избежание ложных результатов, в рамках ГС также произведена оценка связи данных показателей, однако достоверной связи не было обнаружено ( $p>0,05$ ). Пол, потеря обоняния в остром периоде КИ, наличие в анамнезе нарушений углеводного обмена, наличие патогенетической терапии в остром периоде не нашли подтверждения своего влияния на КН (Таблица 7).

Таблица 7 – Взаимосвязь различных факторов и баллов по шкале МОСА

	ОГ, МОСА	p-value
Пол Ж/М	$26,71 \pm 1,84 / 27,20 \pm 1,81$	0,45
Потеря обоняния + / -	$26,80 \pm 1,99 / 26,80 \pm 1,67$	1
Патогенетическая терапия + / -	$26,57 \pm 1,74 / 27,04 \pm 1,93$	0,37
ССЗ + / -	$26,57 \pm 1,74 / 27,04 \pm 1,93$	<b>0,004</b>
Нарушение углеводного обмена + / -	$26,13 \pm 1,36 / 26,91 \pm 1,87$	0,26
Болезни легких + / -	$24,5 \pm 1,0 / 26,98 \pm 1,76$	<b>0,008</b>

Исследование концентрации внимания отдельно оценивалось в тесте Мюнстерберга (Таблица 8). Статически достоверной разницы в баллах между двумя группами не получено ( $p=0,24$ ).

Таблица 8 – Результаты теста Мюнстерберга у обследованных пациентов,  $M \pm m$  (среднее арифметическое  $\pm$  стандартное отклонение)

	Основная группа	Группа сравнения	p-value
Тест Мюнстерберга	19,6 $\pm$ 4,5	20,8 $\pm$ 3,8	p=0,24

Таким образом, пациенты ОГ имеют статически достоверно более низкий балл по шкале МОСА, однако, данные показатели не достигают уровня умеренных когнитивных нарушений и представлены субъективными когнитивными нарушениями, что наблюдается и при исключении когорты пожилых пациентов (от 50 до 70 лет). Пациенты ОГ более старшего возраста, имеющие в анамнезе ССЗ и болезни легких, продемонстрировали достоверно более низкий балл по шкале МОСА.

### 3.3.2 Астенические нарушения

С целью выявления астенических нарушений применялась субъективная шкала астении MFI-20. Пациенты ОГ статистически достоверно имели более высокие итоговый и баллы по всем субшкалам (Таблица 9).

Таблица 9 – Баллы по шкале MFI-20 в обеих группах

	ОГ	ГС	p-value
Общая астения	13,38 $\pm$ 3,35	11,17 $\pm$ 3,87	<b>0,007</b>
Пониженная активность	11,82 $\pm$ 3,01	9,27 $\pm$ 3,88	<b>0,001</b>
Снижение мотивации	9,18 $\pm$ 3,15	7,57 $\pm$ 2,43	<b>0,017</b>
Физическая астения	12,35 $\pm$ 3,18	9,60 $\pm$ 4,68	<b>0,002</b>
Психическая астения	10,71 $\pm$ 3,30	7,70 $\pm$ 2,90	<b>0,0001</b>
Общий балл	57,44 $\pm$ 11,58	45,23 $\pm$ 13,25	<b>p&lt;0,0001</b>

Среди всех пациентов проведена оценка взаимосвязи астенических нарушений с эмоциональными. Выявлена прямая линейная связь между показателями по шкале MFI-20 и шкалам депрессии Бека и РТ Спилбергера-Ханина в обеих группах (Таблица 10, 11. Рисунок 5, 6, 7, 8).

Таблица 10 – Взаимосвязь баллов по шкале MFI-20, шкалам депрессии Бека и РТ Спилбергера-Ханина в ОГ

	MFI-20
Шкала депрессии Бека	$r=0,64$ [0,46; 0,78], $p<0,0001$
Шкала РТ Спилбергера-Ханина	$r=0,41$ [0,17; 0,61], $p=0,001$

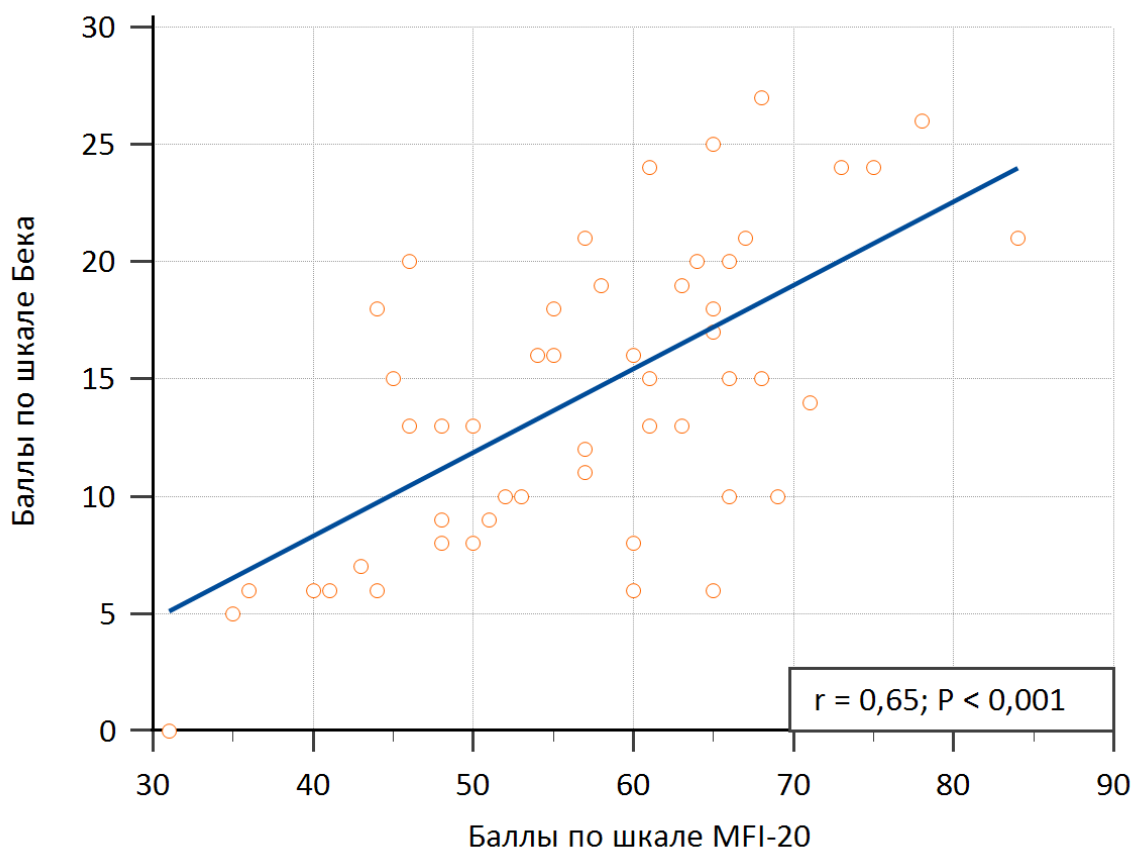


Рисунок 5 – Взаимосвязь баллов по шкале MFI-20 и шкале депрессии Бека в основной группе

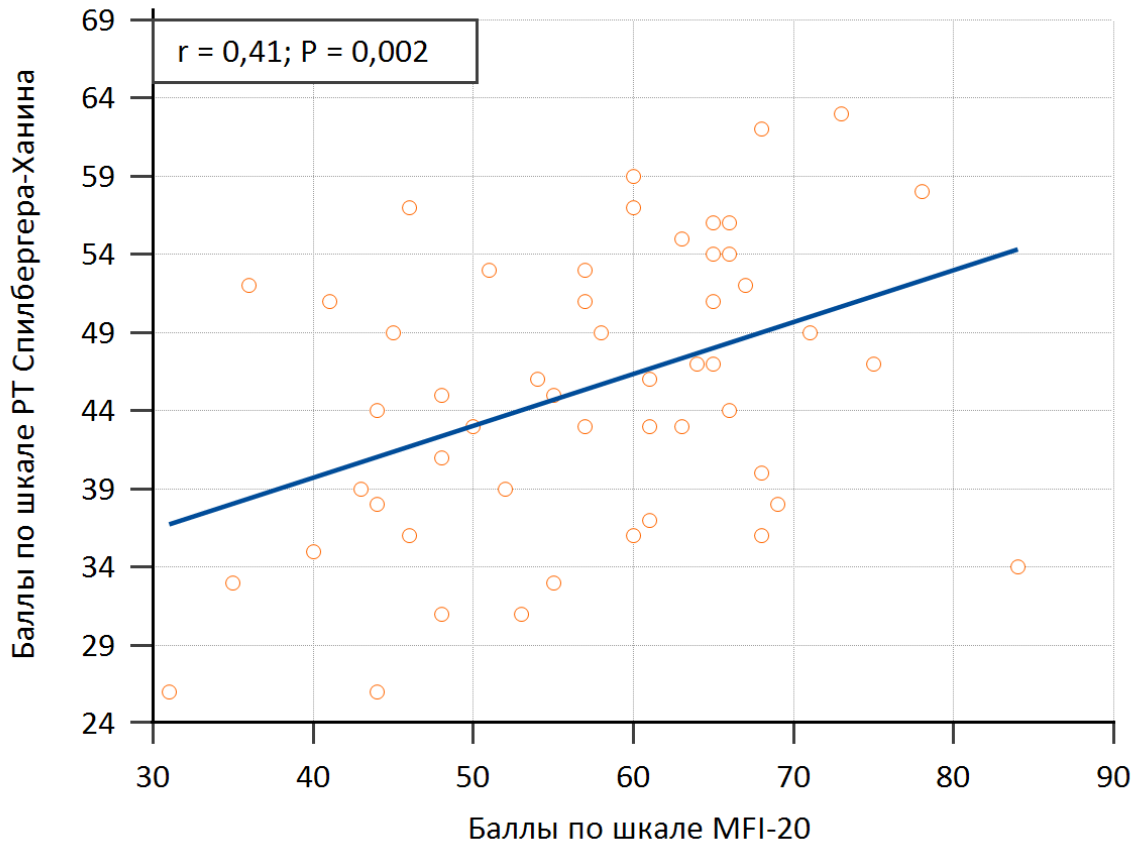


Рисунок 6 – Взаимосвязь баллов по шкале MFI-20 и шкале РТ Спилбергера-Ханина в основной группе

Таблица 11 – Взаимосвязь баллов по шкале MFI-20 и шкалам депрессии Бека и РТ Спилбергера-Ханина в группе сравнения

	MFI-20
Шкала депрессии Бека	$r=0,63 [0,35; 0,81], p<0,0001$
Шкала РТ Спилбергера-Ханина	$r=0,54 [0,22; 0,75], p=0,002$

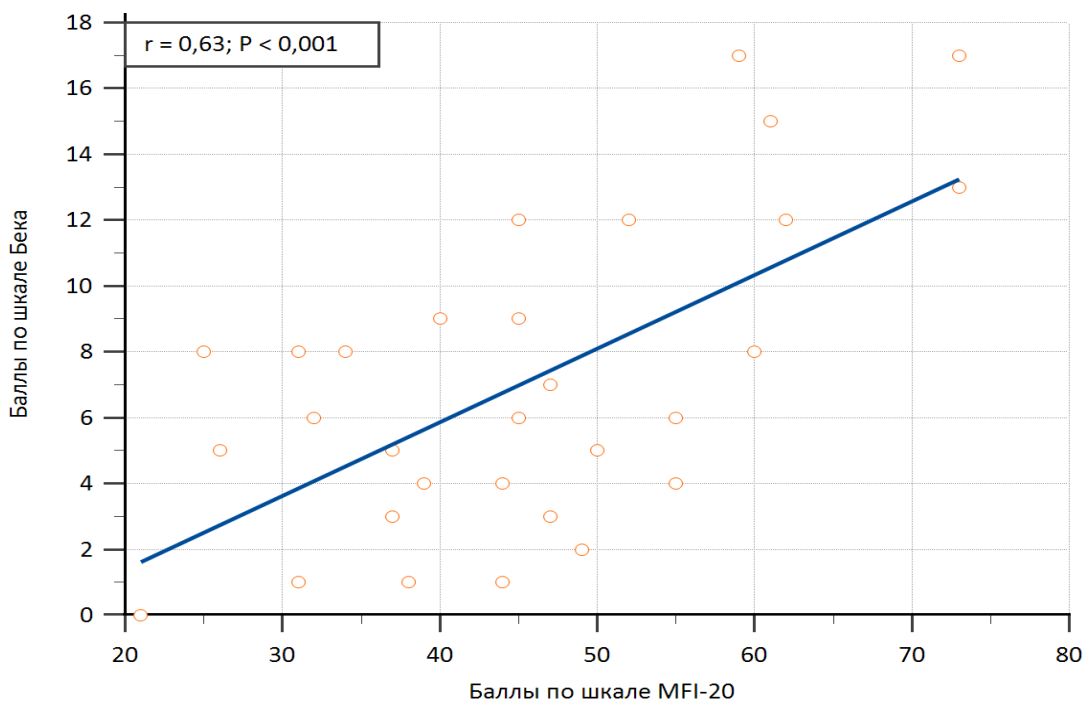


Рисунок 7 – Взаимосвязь баллов по шкале MFI-20 и шкале депрессии Бека в группе сравнения

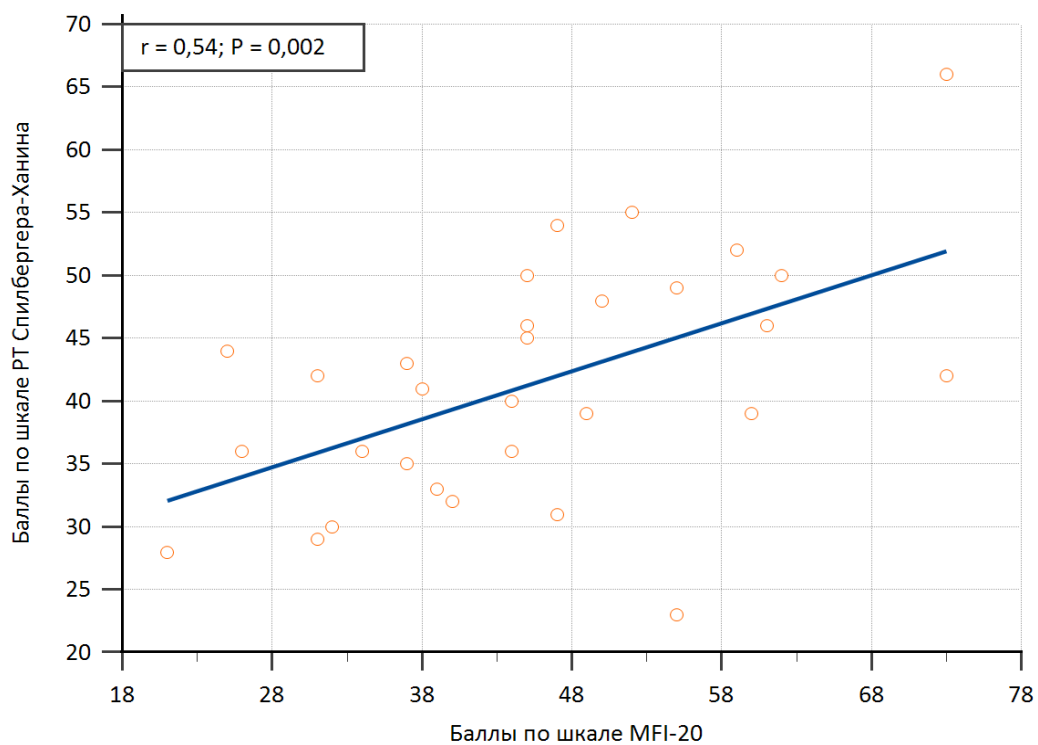


Рисунок 8 – Взаимосвязь баллов по шкале MFI-20 и шкале РТ Спилбергера-Ханина в группе сравнения

В ОГ производилась оценка влияния на баллы по шкале MFI-20 таких факторов как пол, патогенетическая терапия в острый период, наличие в анамнезе ССЗ, нарушения углеводного обмена, болезней легких. Статически достоверной разницы не выявлено, данные представлены в Таблице 12.

Таблица 12 – Взаимосвязь различных факторов с показателями по шкале MFI-20

	ОГ, MFI-20	p-value
Пол Ж/М	57,18 ± 11,47 / 58,60 ± 12,63	0,73
Патогенетическая терапия + / -	59,44 ± 12,53 / 55,46 ± 10,31	0,23
ССЗ + / -	57,25 ± 10,58 / 57,70 ± 13,01	0,89
СД/нарушение толерантности к глюкозе + / -	63,13 ± 12,12 / 56,47 ± 11,34	0,13
Болезни легких + / -	63,50 ± 4,43 / 56,96 ± 11,86	0,28

Тяжесть течения КИ (F-ratio=0,05, p=0,95) и возраст (F-ratio=0,43, p=0,52) также статически достоверно не продемонстрировали своего влияния на выраженность астенического синдрома.

Таким образом, пациенты ОГ демонстрируют статически достоверно более высокие баллы по шкале MFI-20, которые напрямую коррелируют с также более высокими баллами по шкале депрессии Бека и шкале тревоги Спилбергера-Ханина.

### 3.3.3 Эмоциональные нарушения

При подробном изучении анамнеза было выявлено, что в ОГ 7 человек ранее наблюдались у психиатра по поводу расстройств тревожно-депрессивного спектра и имели опыт приема антидепрессантов. В ГС таких пациентов не было (p=0,04). Следует отметить, что в обеих группах депрессивная симптоматика не достигала уровня выраженной депрессии. В ОГ преобладали пациенты с депрессией легкой

степени выраженности (45,46%). Практически в равной степени встречались пациенты без признаков депрессии (25,5%) и с депрессией умеренной степени выраженности (29,1%). В ГС у большинства пациентов отсутствовала депрессия (76,67%), у остальных же она достигала лишь легкого уровня. Данные представлены на Рисунке 9.

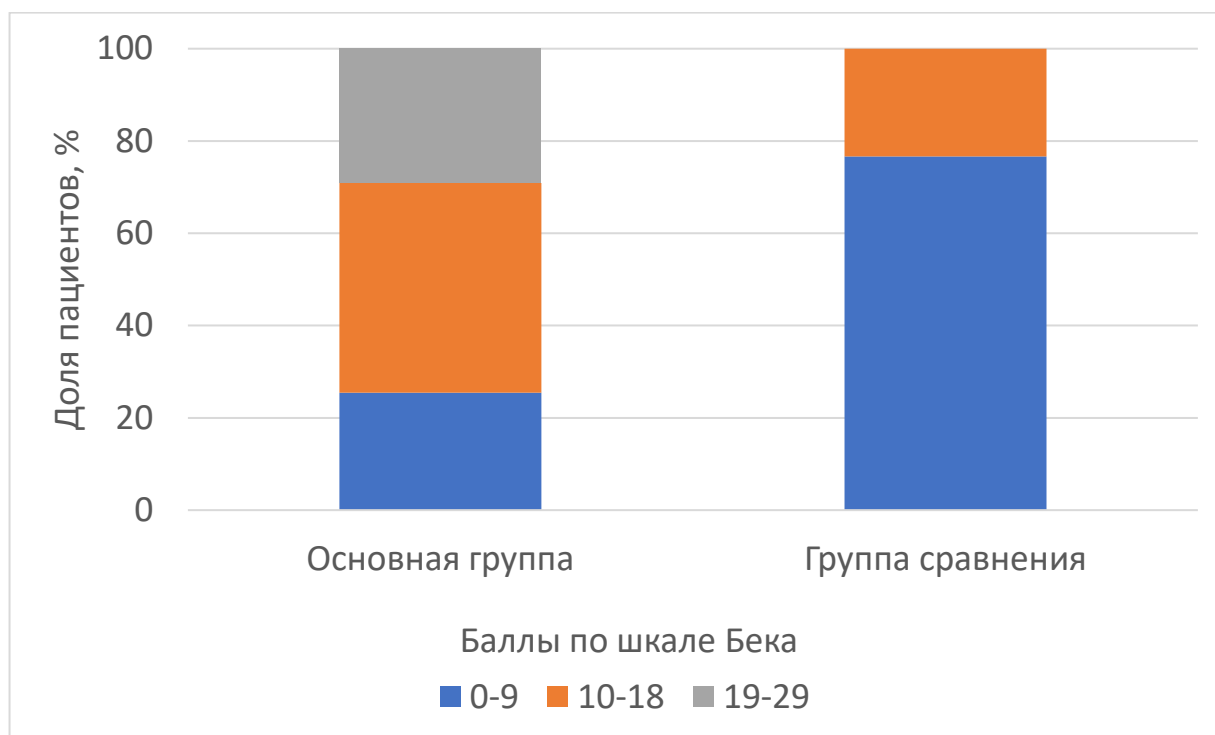


Рисунок 9 – Тяжесть депрессии по шкале Бека в обеих группах

Кроме того, применялась шкала тревоги Спилбергера-Ханина с оценкой реактивной и личностной тревожности. Данные по выраженности РТ и ЛТ представлены на Рисунках 10 и 11 соответственно. В ОГ преобладали пациенты с высоким уровнем как РТ (52,7%), так и ЛТ (78,2%). В ГС преобладали пациенты с умеренным уровнем РТ (50%), уровень ЛТ в равной степени распределился между умеренным (46,6%) и высоким уровнем (46,6%).

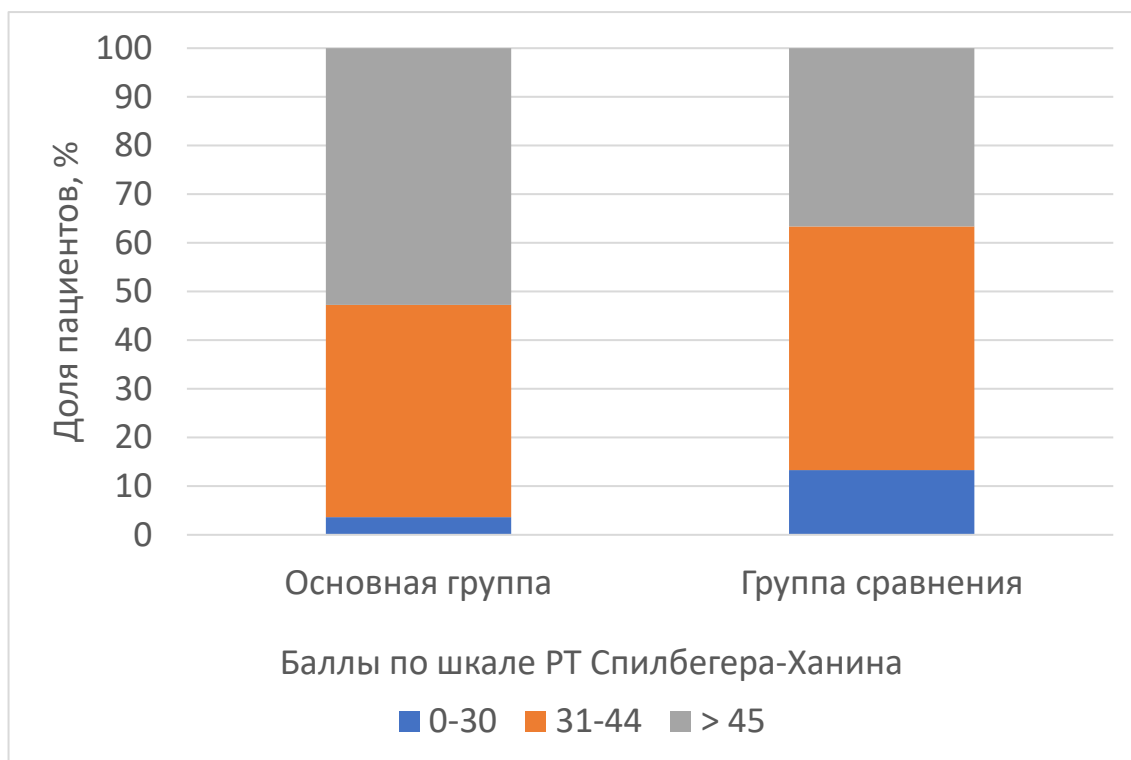


Рисунок 10 – Тяжесть реактивной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина

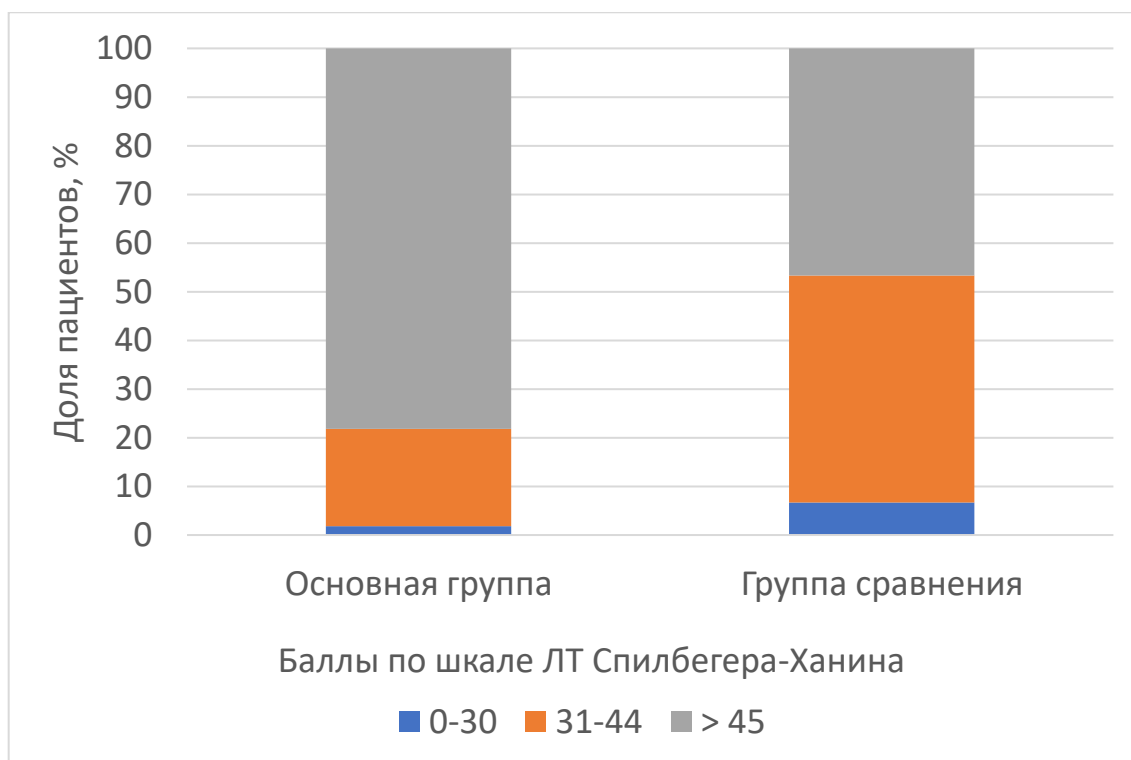


Рисунок 11 – Тяжесть личностной тревожности по шкале Спилбергера-Ханина

Пациенты ОГ статистически достоверно имели более высокие баллы по шкале депрессии Бека ( $<0,0001$ ), по шкале ЛТ ( $p=0,0001$ ) и РТ ( $p=0,04$ ) Спилбергера-Ханина (Таблица 13).

Таблица 13 – Распределение баллов по шкалам депрессии Бека и шкале тревоги Спилбергера-Ханина в обеих группах

	ОГ	ГС	p-value
Шкала депрессии Бека	14,53 ± 6,38	7,03 ± 4,71	<b>&lt;0,0001</b>
Шкала ЛТ Спилбергера-Ханина	50,02 ± 7,74	42,87 ± 7,30	<b>0,0001</b>
Шкала РТ Спилбергера-Ханина	45,51 ± 9,27	41,33 ± 9,44	<b>0,04</b>

В ОГ произведена оценка влияния на баллы по шкале Бека и РТ Спилбергера-Ханина таких факторов как пол, патогенетическая терапия в остром периоде, наличие в анамнезе ССЗ, нарушений углеводного обмена, болезней легких. Данные представлены в Таблице 14.

Таблица 14 – Взаимосвязь различных факторов и выраженности эмоциональных нарушений

	Шкала депрессии Бека	p-value	РТ Спилбергера-Ханина	p-value
Пол Ж/М	14,44 ± 6,69 / 14,90 ± 5,02	0,84	46,20 ± 9,27 / 42,40 ± 9,10	0,25
Патогенетическая терапия + / -	15,14 ± 6,81 / 13,84 ± 5,92	0,46	43,83 ± 10,05 / 47,38 ± 8,09	0,15
ССЗ + / -	14,44 ± 5,27 / 14,65 ± 7,80	0,90	44,75 ± 8,13 / 46,57 ± 10,76	0,48
СД/нарушение толерантности к глюкозе + / -	15,63 ± 4,72 / 14,34 ± 6,65	0,60	43,63 ± 10,06 / 45,83 ± 9,21	0,54
Болезни легких + / -	19,00 ± 5,48 / 14,18 ± 6,36	0,15	53,00 ± 4,67 / 44,92 ± 9,36	0,09

Тяжесть течения КИ (F-ratio=0,98, p=0,38 - шкала депрессии Бека), (F-ratio=1,10, p=0,34 - шкала РТ Спилбергера-Ханина) и возраст (F-ratio=0,45, p=0,50 – шкала депрессии Бека), (F-ratio=0,07, p=0,79 - шкала РТ Спилбергера-Ханина) также статически достоверно не влияют на выраженность эмоциональных нарушений.

Таким образом, в ОГ баллы по шкале депрессии Бека и по шкале тревоги Спилбергера-Ханина были статически достоверно выше, чем в ГС. Кроме того, некоторые пациенты ОГ уже имели в преморбиде эмоциональные нарушения, в то время как среди пациентов ГС таких людей не было.

### 3.3.4 Болевые синдромы

Болевые синдромы у пациентов обеих группы были представлены СМБ и первичными ГБ, которые имели хронический характер (Рисунок 12).

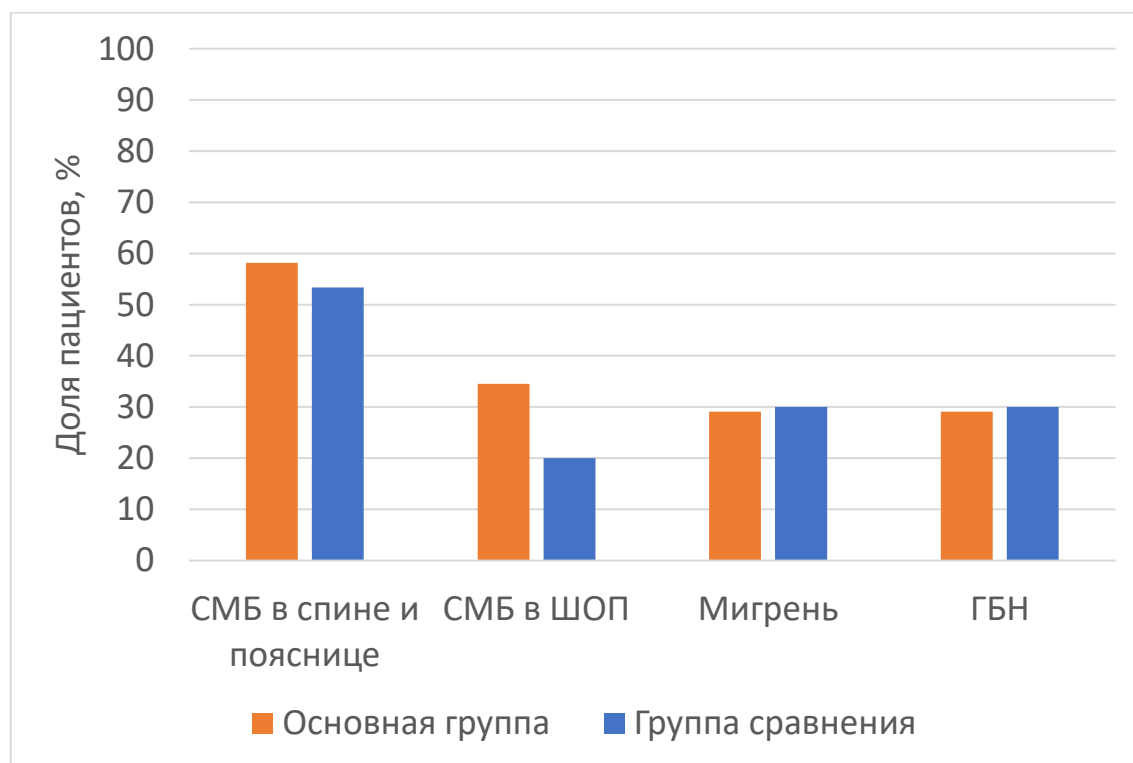


Рисунок 12 – Болевые синдромы у пациентов обеих групп

Боли в спине и шее, возникшие впервые после перенесенной КИ носили характер скелетно-мышечных и составляли лишь 3,6%. 25 человек ОГ имели длительный анамнез (более 5 лет) по наличию ГБ и столько же человек по СМБ. В ГС число таких пациентов составило 11 человек с длительным анамнезом по течению первичной головной боли и столько же человек по СМБ ( $p=0,43$ ). При сборе анамнеза, было выявлено, что в ОГ 14 человек (25,5 %) после перенесенной КИ отметили учащение и усиление приступов головной боли, 12 человек (22 %) отметили учащение обострений, усиление болевого синдрома в рамках СМБ. Для уточнения паттерна боли, исключения невропатического компонента применялся опросник DN 4. Статистически достоверной разницы в баллах между двумя группами получено не было ( $p=0,67$ ). Для оценки уровня хронизации боли использовался опросник CSI. В ОГ группе средний балл по данному опроснику был значительно выше ( $P<0,0001$ ). Распределение по уровням сенситизации в обеих группах представлено на Рисунке 13.

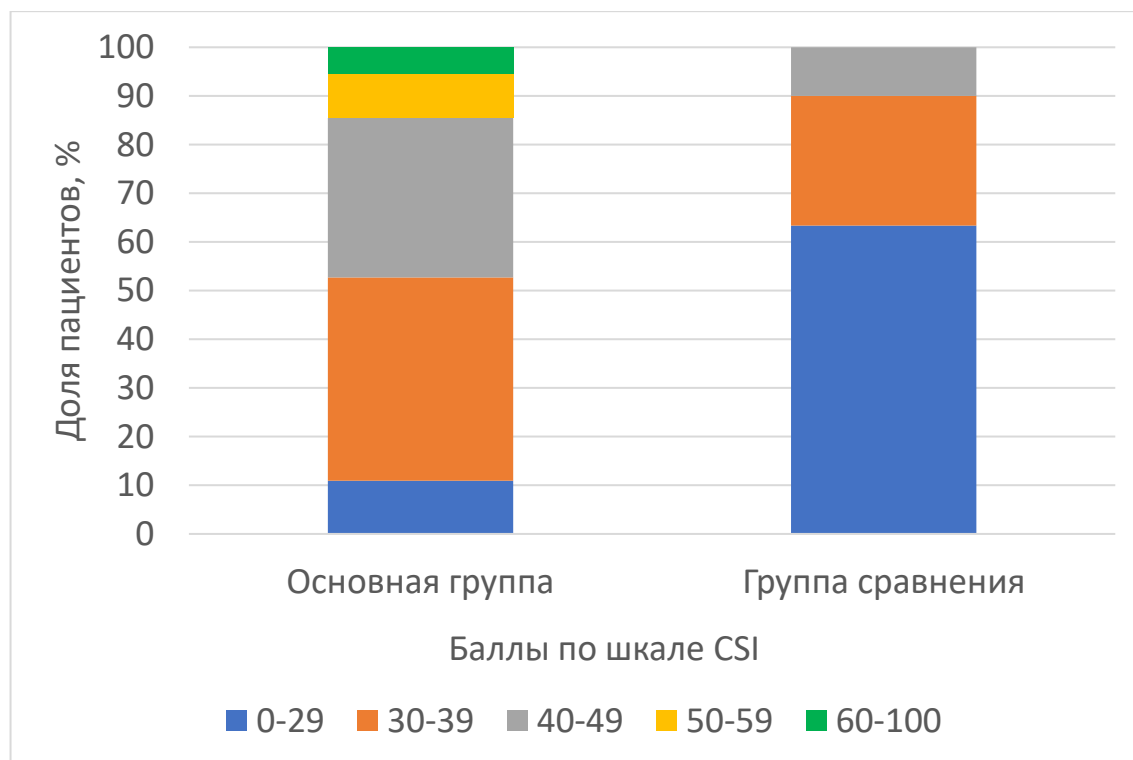


Рисунок 13 – Результаты опросника CSI в обеих группах

В ОГ преобладали пациенты с легкой сенситизацией (41,82 %), в ГС – субклинической сенситизацией (63,3%). Следует отметить, что в ОГ встречались пациенты с выраженной и даже критической сенситизацией, в то время как в ГС таких пациентов не было. Таким образом, 89,1 % пациентов с ПКС отличались повышенным уровнем центральной сенситизации.

Впервые возникшие после КИ головные боли в ОГ составили лишь 7,3%. У одной из пациенток возникшая ГБ имела признаки первичной кашлевой ГБ, у другой пациентки - мигрени без ауры, у двух оставшихся - головной боли напряжения.

38 пациентам (69,1 %) из ОГ и 22 – (73,3 %) (p=0,8) из ГС потребовалось назначение патогенетической терапии, направленной на устранение хронической боли, а именно препараты из группы антиконвульсантов, антидепрессантов, ботулотоксина, бета-блокаторов.

Проведен корреляционный анализ для поиска связи выраженности болевого синдрома с эмоциональными, когнитивными, астеническими нарушениями. В ОГ выявлена прямая корреляционная связь между баллами по опроснику CSI и баллами по шкалам депрессии Бека, РТ и ЛТ Спилбергера-Ханина, MFI-20, а также обратная связь между баллами по шкале CSI и шкале МОСА (Таблица 15).

Таблица 15 – Связь выраженности болевого синдрома с эмоциональными, когнитивными, астеническими нарушениями у пациентов основной группы

	CSI
Шкала депрессии Бека	r=0,51 [0,28; 0,68], p=0,0001
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина (РТ)	r=0,50 [0,27; 0,67], p=0,0001
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина (ЛТ)	r=0,34 [0,09; 0,56], p=0,01
Шкала астении MFI-20	r=0,58 [0,37; 0,73], p=0,0001
МОСА	r <sub>s</sub> =-0,30 [-0,53; -0,04], p=0,03

В ГС выявлена прямая корреляционная связь между баллами по опроснику CSI и баллами по шкалам депрессии Бека, РТ Спилбергера-Ханина, MFI-20. Интересно, что взаимосвязи баллов по опроснику CSI с баллами по шкале ЛТ Спилбергера-Ханина и МОСА выявлено не было (Таблица 16).

Таблица 16 – Связь выраженности болевого синдрома с эмоциональными, когнитивными, астеническими нарушениями у пациентов группы сравнения

	CSI
Шкала депрессии Бека	$r=0,67$ [0,40; 0,83], $p=0,0001$
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина (РТ)	$r=0,41$ [0,06; 0,67], $p=0,02$
Шкала тревожности Спилбергера-Ханина (ЛТ)	$r=0,36$ [-0,01; 0,63], $p=0,054$
Шкала астении MFI-20	$r=0,72$ [0,49; 0,86], $p<0,0001$
МОСА	$r_s=0,08$ [-0,29; 0,43], $p=0,68$

В ОГ произведена оценка влияния на баллы опросника CSI таких факторов как пол, патогенетическая терапия в остром периоде, наличие в анамнезе ССЗ, нарушений углеводного обмена, болезней легких. Статически достоверной разницы не выявлено ( $p>0,05$ , Таблица 17).

Таблица 17 – Взаимосвязь различных факторов и выраженности центральной сенситизации по опроснику CSI

	ОГ, CSI	p-value
Пол Ж/М	40,84 ± 10,87 / 34,60 ± 9,98	0,10
Патогенетическая терапия + / -	39,38 ± 12,65 / 40,08 ± 8,79	0,82
ССЗ + / -	41,50 ± 7,65 / 37,22 ± 14,08	0,15
СД/нарушение толерантности к глюкозе + / -	40,75 ± 8,96 / 39,53 ± 11,27	0,77
Болезни легких + / -	43,25 ± 9,98 / 39,43 ± 11,01	0,51

В ОГ тяжесть течения КИ (F-ratio=0,93, p=0,40) статически достоверно не влияет на выраженность астенического синдрома. В ОГ выявлена прямая корреляционная связь возраста с баллами по шкале CSI (F-ratio=4,18, p=0,04), в то время как в ГС такой связи не обнаружено (F-ratio=1,68, p=0,21).

Таким образом, пациенты ОГ статистически достоверно имели более высокий балл по шкале CSI. Кроме того, высокий уровень ЛТ по шкале тревоги Спилбергера-Ханина и низкий балл по шкале МОСА были взаимосвязаны с более высоким баллом по шкале CSI.

### 3.4 Качество жизни

Оценка КЖ пациентов обеих групп проводилась по шкале SF-36 (Таблица 18). В ОГ статистически достоверно получены более низкие значения в субшкалах: физическое функционирование (PF), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT) и психическое здоровье (MH). Психологический компонент здоровья также статистически значимо ниже в ОГ, при этом различия в физическом компоненте здоровья между двумя группами не отмечено. Таким образом, пациенты ОГ низко оценивали свое состояние здоровья, перспективы по лечению, чувствовали себя лишенными жизненной активности, уставшими, а также имели признаки психологического неблагополучия.

Таблица 18 – Распределение баллов по шкале SF-36 в обеих группах

	ОГ	ГС	p-value
Физическое функционирование (PF)	69,45 ± 6,15	79,67 ± 9,18	<b>0,007</b>
Рольное функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP)	33,18 ± 10,02	45,00 ± 14,37	0,15
Интенсивность боли (BP)	38,04 ± 6,82	39,69 ± 9,46	0,6
Общее состояние здоровья (GH)	52,84 ± 4,38	63,24 ± 7,68	<b>0,01</b>
Жизненная активность (VT)	39,45 ± 4,67	56,55 ± 6,22	<b>0,0001</b>
Социальное функционирование (SF)	59,53 ± 6,96	67,22 ± 8,31	0,18

Продолжение Таблицы 18

Ролеее обусловленнее состоянием (RE)	функционирование, эмоциональным	47,03 ± 9,12	62,89 ± 14,28	0,08
Психическое здоровье (MH)		52,95 ± 4,88	69,07 ± 5,93	<b>0,0002</b>
Физический компонент здоровья (PH)		39,22 ± 2,63	41,21 ± 3,31	0,22
Психологический компонент здоровья (MH)		39,14 ± 2,79	46,88 ± 3,62	<b>0,002</b>

Несмотря на то, что физический компонент здоровья в обеих группах статистически достоверно не отличался, некоторые отдельные его составляющие, такие как физическое функционирование и общее состояние здоровья были ниже у пациентов ОГ. Было выдвинуто предположение о наличии связи между данными показателями и общим уровнем астении по шкале MFI-20. В ОГ обнаружена обратная корреляционная связь общего балла по шкале MFI-20 с баллами по субшкале физическое функционирование SF-36 ( $p=0,008$ ), связи с баллами по субшкале общее состояние здоровья SF-36 не получено в обеих группах. Однако аналогичная связь была обнаружена и в рамках ГС ( $p=0,003$ ), что не дает нам считать это особенностью пациентов с ПКС.

Психологический компонент здоровья, как и отдельные его составляющие, такие как психическое здоровье и жизненная активность были статистически ниже у пациентов ОГ. Для выяснения связи между данными показателями и баллами по шкале депрессии Бека и по шкале РТ Спилбергера-Ханина был проведён корреляционный анализ. В ОГ выявлена обратная корреляционная связь между баллами по шкалам депрессии Бека ( $p<0,0001$ ) и РТ Спилбергера-Ханина ( $p=0,007$ ) и баллами психологического компонента здоровья опросника SF-36. Аналогичная статистически достоверная связь была обнаружена и в рамках ГС, что также не дает нам считать это особенностью пациентов с ПКС.

Произведена оценка влияния на физический и психологический компоненты здоровья таких факторов как пол, наличие в анамнезе ССЗ, нарушений углеводного обмена и болезней легких в рамках ОГ. Более низкие баллы физического

компонента здоровья наблюдались у пациентов, имеющих в анамнезе ССЗ, нарушение углеводного обмена (Таблица 19). В рамках ГС такой статически достоверной связи обнаружено не было ( $p > 0,05$ ).

Таблица 19 – Взаимосвязь различных факторов с баллами по шкале SF-36 в основной группе

	Физический компонент здоровья	p-value	Психологический компонент здоровья	p-value
Пол Ж/М	39,86 ± 9,67 / 36,63 ± 10,85	0,35	38,51 ± 11,05 / 42,01 ± 7,64	0,35
ССЗ + / -	36,95 ± 8,54 / 42,49 ± 10,84	<b>0,04</b>	40,05 ± 8,70 / 37,88 ± 12,78	0,46
Нарушение углеводного обмена + / -	30,13 ± 6,57 / 40,83 ± 9,52	<b>0,004</b>	39,27 ± 7,40 / 39,12 ± 11,05	0,97
Болезни легких + / -	31,69 ± 8,60 / 39,86 ± 9,78	0,11	40,29 ± 5,32 / 39,05 ± 10,87	0,82

Тяжесть течения КИ не продемонстрировала своего статически значимого влияния на физический (F-ratio=1,30,  $p=0,28$ ) и психологический (F-ratio=0,46,  $p=0,64$ ) компоненты качества жизни.

Более старший возраст пациентов статически значимо влияет на более низкий балл в оценке физического компонента здоровья (F-ratio=9,61,  $p=0,003$ ). В ГС подобной связи не обнаружено (F-ratio=2,27,  $p=0,14$ ). В обеих группах обнаружена статически достоверная обратная корреляционная связь между баллами по шкале CSI и баллами по шкале SF 36 (физический и психологический компоненты здоровья, Таблица 20 и 21).

Таблица 20 – Взаимосвязь баллов по шкале CSI с баллами опросника SF 36 в основной группе

	CSI
Физический компонент здоровья	$r=-0,37$ [-0,58; -0,11], <b><math>p=0,006</math></b>
Психологический компонент здоровья	$r=-0,28$ [-0,51; -0,01], <b><math>p=0,04</math></b>

Таблица 21 – Взаимосвязь баллов по шкале CSI с баллами опросника SF 36 в группе сравнения

	CSI
Физический компонент здоровья	$r=-0,45$ [-0,70; -0,11], <b><math>p=0,01</math></b>
Психологический компонент здоровья	$r=-0,58$ [-0,78; -0,28], <b><math>p=0,0007</math></b>

При оценке влияния когнитивных нарушений на качество жизни только в физическом компоненте шкале SF-36 выявлена прямая корреляционная связь с баллами по шкале МОСА (Таблица 22). В ГС такой связи получено не было ( $p>0,05$ ).

Таблица 22 – Взаимосвязь баллов по шкале МОСА с баллами опросника SF 36 в основной группе

	МОСА
Физический компонент здоровья (РН)	$r=0,40$ [0,15; 0,60], <b><math>p=0,002</math></b>
Психологический компонент здоровья (МН)	$r=0,07$ [-0,20; 0,33], $p=0,63$

Таким образом, при оценке КЖ пациенты ОГ продемонстрировали статистически значимо более низкие значения в субшкалах: физическое функционирование, общее состояние здоровья, жизненная активность и

психическое здоровье. Кроме того, психологический компонент здоровья также статистически достоверно ниже в ОГ. Пациенты ОГ, имеющие в анамнезе ССЗ, нарушение углеводного обмена, а также когнитивное снижение, продемонстрировали более низкие баллы физического компонента здоровья.

### **3.5 Исследование прогностических факторов развития постковидного синдрома и отдельных его составляющих**

Для более надежного и точного определения прогностических факторов развития ПКС необходимо построение модели логистической регрессии. Исследуемыми исходами были развитие ПКС в целом и развитие ПКС с наличием в его структуре астенической симптоматики, когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств. Для каждого исхода были построены модели логистической регрессии с каждым из исследуемых предикторов: пол, возраст, курение, наличие сердечно-сосудистой патологии, нарушений углеводного обмена, болезни легких, цефалгического анамнеза, анамнеза скелетно-мышечных болей, цефалгического анамнеза длительностью более 5 лет, анамнеза скелетно-мышечных болей длительностью более 5 лет, ухудшение течения головной боли после коронавирусной инфекции, ухудшение течения скелетно-мышечной боли после коронавирусной инфекции, индекс массы тела (ИМТ), результат по шкале МоСА и отдельным ее доменам (праксис, называние, внимание, речь, абстракция, память, ориентация), результат теста Мюнстерберга, результат шкалы депрессии Бека, оценки ЛТ и РТ по опроснику Спилбергера-Ханина, результат субъективной шкалы оценки астении (MFI-20 общий балл) и ее субшкал (ОА-общая астения, ПА-пониженная активность, СМ-снижение мотивации, ФА-физическая астения, ПсихА-психическая астения), результат шкалы субъективного качества жизни (SF-36, РН- общий физический компонент здоровья, МН - общий психологический компонент здоровья) и отдельных субшкал (РФ-физическое функционирование, РР-ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием, ВР-

интенсивность боли, GH-общее состояние здоровья, VT-жизненная активность, SF-социальное функционирование, RE-ролевое эмоциональное функционирование, MH-психическое здоровье), результаты опросников CSI, DN4, условия лечения коронавирусной инфекции (амбулаторно или в стационаре), наличие пневмонии, потеря обоняния, тяжесть течения, длительность заболевания, проведение патогенетической терапии. Предикторы, значимость которых составляла менее 0,05, включались пошагово в полную модель в порядке снижения их значения с присутствием ковариат в виде пола и возраста. На каждом шаге добавления нового предиктора модель сравнивалась с предыдущей на основании информационных критериев (AIC, BIC) и теста отношения правдоподобия (LRT). Предиктор оставлялся в модели, если формально было показано, что его наличие значимо улучшает качество модели (снижение AIC и/или BIC при значимом различии по LRT).

Дополнительные расчеты включали в себя корреляционный анализ (метод ранговой корреляции Спирмена), дисперсионный анализ с оценкой взаимодействия предикторов (мультифакторная ANOVA). Различия считались статистически значимыми при  $p < 0,05$ .

### **3.5.1 Развитие постковидного синдрома**

В однофакторных моделях (Таблица 23) была показана значимость результатов CSI, SF-36 ОДБ, SF-36 ОСЗ, SF-36 ЖА, SF-36 ПЗ, MFI-20, MFI-20 ОА, MFI-20 ПА, MFI-20 СМ, MFI-20 ФА, MFI-20 ПсихА, опросника Спилбергера-Ханина ЛТ, шкалы Бека, MoCA, домены речевой активности, внимания, ИМТ. Для других предикторов связь с исходом была незначимая.

Таблица 23 – Статистически значимые результаты однофакторных моделей связи изучаемых предикторов с развитием ПКС

Предиктор	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение p
CSI	0,14 (1,05)	$2,2 \cdot 10^{-5}$
SF-36 МН общий	-0,07 (0,03)	0,003
SF-36 GH	-0,03 (0,01)	0,018
SF-36 VT	-0,06 (0,02)	$2,1 \cdot 10^{-4}$
SF-36 МН	-0,05 (0,02)	$5,4 \cdot 10^{-4}$
MFI-20 общий балл	0,08 (0,02)	$2,3 \cdot 10^{-4}$
MFI-20 ОА	0,18 (0,07)	0,01
MFI-20 ПА	0,23 (0,08)	0,002
MFI-20 СМ	0,21 (0,09)	0,021
MFI-20 ФА	0,2 (0,07)	0,004
MFI-20 ПсихА	0,31 (0,09)	$3,6 \cdot 10^{-4}$
Опросник Спилбергера-Ханина ЛТ	0,12 (0,04)	$5,3 \cdot 10^{-4}$
Шкала Бека	0,23 (0,05)	$2,7 \cdot 10^{-5}$
MoCA	-0,37 (0,14)	0,01
Речь (MoCA)	-0,65 (0,31)	0,038
Внимание (MoCA)	-2,12 (0,77)	0,006
ИМТ	0,12 (0,05)	0,013

В результате пошагового добавления предикторов в общую модель со сравнением на каждом шаге новой модели с предыдущей и сохранением модели, имеющей лучшие характеристики (меньшие AIC, BIC при условии статистически значимого улучшения при добавлении новых предикторов), с последующей проверкой на мультиколлинеарность была сформирована итоговая модель (Таблица 24).

Таблица 24 – Параметры итоговой модели многофакторной логистической регрессии, содержащая независимые значимые прогностические факторы развития постковидного синдрома с поправками на пол и возраст

Параметр	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение z	Значение p
Intercept (свободный член)	-6,25 (2639)	-2,61	0,009
CSI	0,16 (0,05)	3,14	0,002
Шкала Бека	0,26 (0,08)	3,12	0,002
MFI-20 OA	-0,34 (0,14)	-2,35	0,019
ИМТ	0,23 (0,09)	2,42	0,015
Мужской пол	-0,66 (0,97)	-0,68	0,496
Возраст	-0,06 (0,04)	-1,59	0,111

Таким образом, независимыми предикторами, увеличивающими шанс развития ПКС, являются балл по шкале CSI (ОШ 1,18 для каждого увеличения на 1 балл), балл по шкале Бека (ОШ 1,3), более высокий ИМТ (ОШ 1,26). Более высокий балл по субшкале MFI-20 OA уменьшает шанс развития ПКС (ОШ 0,71). Выявленная инверсия знака коэффициента в регрессии для общей астении по MFI-20 (положительный коэффициент регрессии в одиночной модели, отрицательный – в общей), указывающая на то, что при учете других переменных этот показатель меняет направление своего действия (из прогностически неблагоприятного становится фактором, уменьшающим шанс развития ПКС), заставило провести дополнительный анализ, уточняющий характер взаимодействия предикторов. Инверсия коэффициентов возникает при появлении в общей модели результата по шкале Бека и/или результата по шкале CSI. MFI-20 OA имеет достаточно сильную положительную корреляционную связь как с показателем по шкале Бека ( $\rho = 0,7$ ,  $p = 9,6 \cdot 10^{-14}$ , Рисунок 14А), так и с показателями CSI ( $\rho = 0,64$ ,  $p = 3,8 \cdot 10^{-11}$ , Рисунок 14Б), при этом два последних опросника также скоррелированы ( $\rho = 0,65$ ,

$p = 1,1 \cdot 10^{-11}$ ). Это отражает хорошо известную связь депрессии, астении и боли, однако одновременное их присутствие в модели не влекло за собой проблемы мультиколлинеарности (VIF для каждого из предикторов менее 5). Поскольку астения является частым компонентом именно депрессивной симптоматики и коррелирует с центральной сенситизацией, вероятнее всего через депрессию, то возможным объяснением является то, что при различном исходном аффективном статусе роль наличия астении в отношении риска развития ПКС может быть различной. Для этого на основании показателя шкалы Бека были выделены категории пациентов, не имеющих депрессии (результат менее 10 баллов), имеющих субдепрессивную симптоматику (10-19 баллов), умеренно выраженную депрессию (20-29 баллов). Пациентов, соответствующих критериям тяжелой депрессии (30 баллов и более), в нашей выборке не было. Распределение показателя общей астении по MFI-20 демонстрировало различную межгрупповую динамику на разных уровнях этого фактора (Рисунок 14В), аналогичная картина наблюдалась и для CSI (Рисунок 14Г).

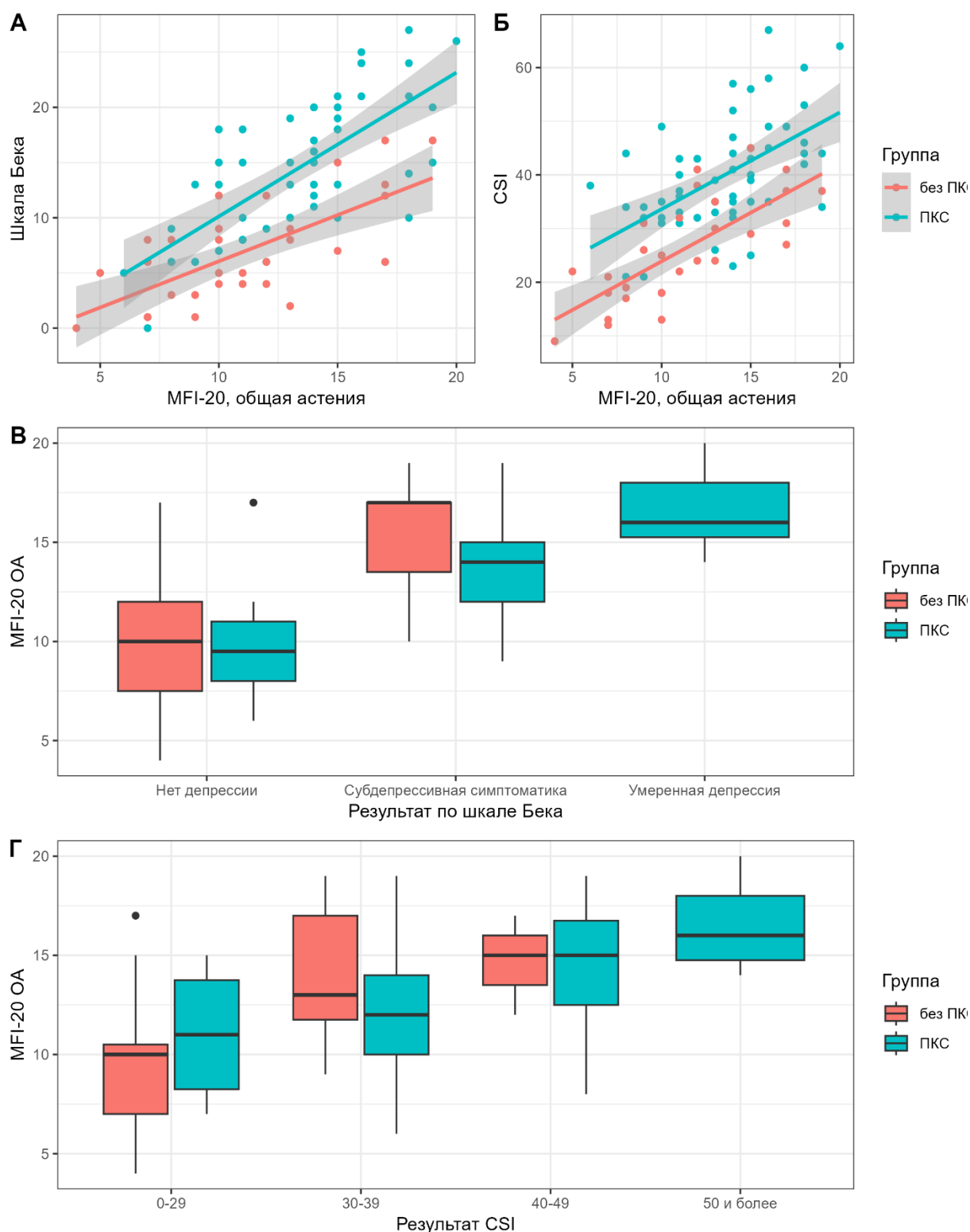


Рисунок 14 – Характер взаимодействия предикторов (результатов по шкалам MFI-20 OA, Бека, CSI)

Вывод: Выраженность общей астении (по MFI-20) увеличивает шанс развития ПКС у пациентов с хронической болью за счет тесной связи с депрессией и уровнем центральной сенситизации. Депрессия и уровень центральной

сенситизации сохраняют значимость и направление эффекта при учете других предикторов и являются факторами, ассоциированными с формированием ПКС. Фиксированный уровень депрессии/центральной сенситизации влечет за собой инверсию действия астении – более высокие ее уровни при условии равно выраженной депрессивной симптоматики/центральной сенситизации имеют обратный эффект и уменьшают вероятность развития ПКС.

### 3.5.2 Формула расчёта отношения шансов и вероятности развития постковидного синдрома на основании итоговой модели

Линейная комбинация предикторов, приведенных в Таблице 24, взвешенных по соответствующим коэффициентам регрессии, образует логарифм отношения шансов (1):

$$\log\left(\frac{p}{1-p}\right) = -6,5 + 0,16 * CSI + 0,26 * Beck - 0,34 * MFI20_{OA} + 0,23 * ИМТ - 0,66 * Муж - 0,06 * Возраст \quad (1)$$

где  $p$  – вероятность развития ПКС,  $CSI$  – балл по опроснику центральной сенситизации,  $Beck$  – результат по шкале Бека,  $MFI20_{OA}$  – результат субшкалы общей астении  $MFI20$ ,  $ИМТ$  – индекс массы тела,  $Муж$  – мужской пол (1 если пациент мужчина),  $Возраст$  – возраст в годах.

Приняв правую часть уравнения (линейную комбинацию предикторов) за  $-6,5 + \beta c * C$ , отношение шансов будет вычисляться по формуле (2):

$$\frac{p}{1-p} = \exp(-6,5 + \beta c * C) \quad (2)$$

а вероятность развития ПКС, соответственно, по формуле (3):

$$p = \frac{\exp(-6,5 + \beta c * C)}{1 + \exp(-6,5 + \beta c * C)} \quad (3)$$

Полученная формула позволяет получать предсказанные вероятности для каждого наблюдения (величину от 0 до 1). Для выбора оптимальной точки

отсечения проведен ROC-анализ (Рисунок 15). Площадь под кривой (ROC AUC) составила 0,91 (95% ДИ 0,85-0,98), оптимальная точка отсечения на основании индекса Йодена – 0,65. При таком пороговом значении чувствительность и специфичность модели на обучающей выборке составляет 85,5% и 90%, соответственно.

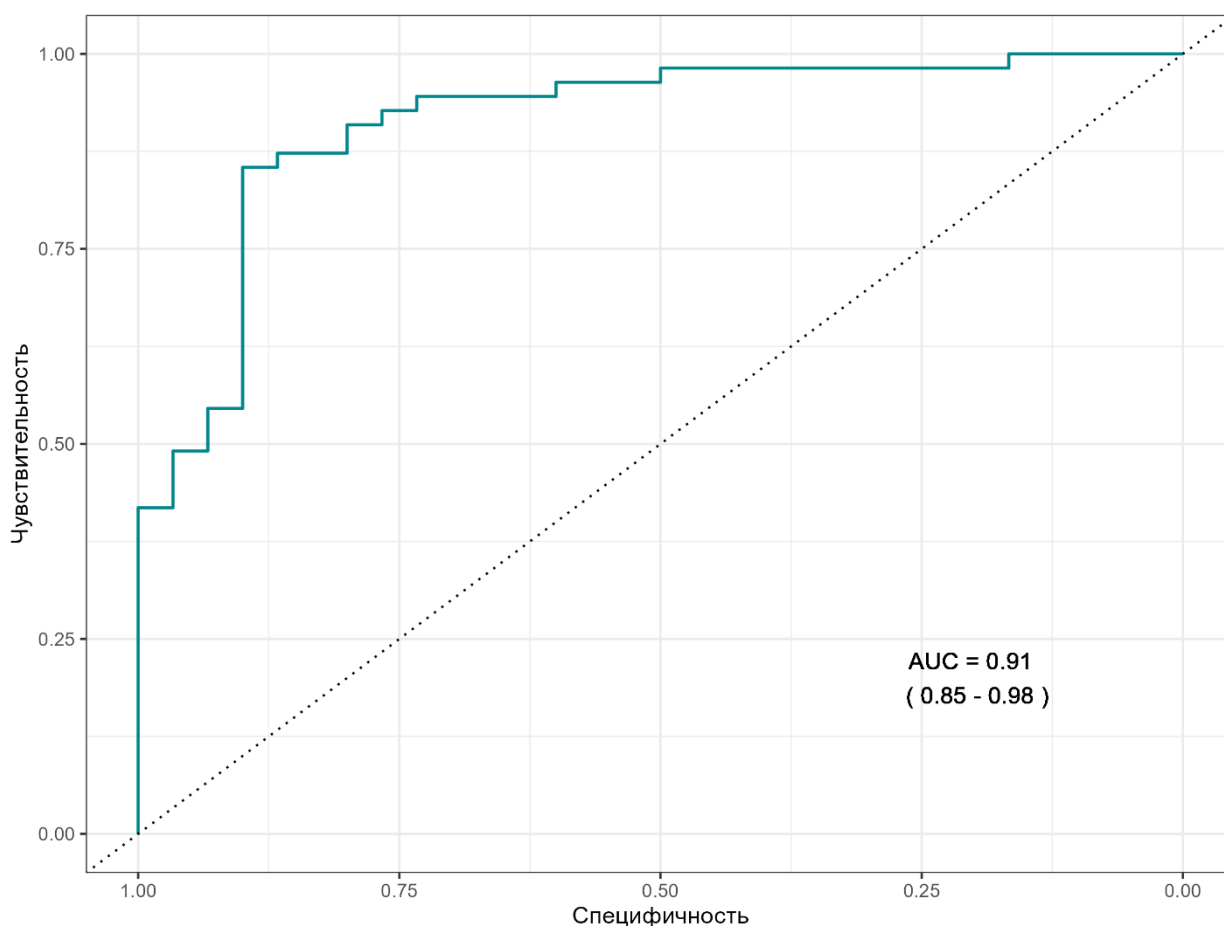


Рисунок 15 – ROC-анализ

### 3.5.3 Развитие постковидного синдрома с астенической симптоматикой

В однофакторных моделях (Таблица 25) была показана значимость наличия сердечно-сосудистой патологии, ухудшения течения головной боли после коронавирусной инфекции, результата шкалы депрессии Бека, оценки личностной и реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, результат

субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и ее субшкал (ОА, ПА, СМ, ФА, ПсихА), результат шкалы субъективного качества жизни (SF-36 ОДБ, субшкалы – ОСЗ, ЖА, СФ, ПЗ), результаты опросника CSI. Для других предикторов связь с исходом была незначимая.

Таблица 25 – Статистически значимые результаты однофакторных моделей связи изучаемых предикторов с развитием ПКС, имеющей в своей структуре астеническую симптоматику

Предиктор	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение p
Наличие ССЗ	1,06 (0,46)	0,019
Ухудшение течения головной боли после коронавирусной инфекции	1,91 (0,7)	0,006
Шкала Бека	0,23 (0,05)	$5,4 \cdot 10^{-6}$
Опросник Спилбергера-Ханина РТ	0,07 (0,03)	0,01
Опросник Спилбергера-Ханина ЛТ	0,11 (0,03)	0,001
MFI-20, общий балл	0,09 (0,02)	$6,8 \cdot 10^{-5}$
MFI-20 ОА	0,32 (0,08)	$8 \cdot 10^{-5}$
MFI-20 ПА	0,2 (0,07)	0,006
MFI-20 СМ	0,34 (0,1)	$4,2 \cdot 10^{-4}$
MFI-20 ФА	0,17 (0,06)	0,008
MFI-20 ПСА	0,21 (0,07)	0,004
SF-36 MH общий балл	-0,09 (0,03)	$2,7 \cdot 10^{-4}$
SF-36 GH	-0,04 (0,01)	0,003
SF-36 VT	-0,07 (0,02)	$4,2 \cdot 10^{-5}$
SF-36 SF	-0,03 (0,01)	0,004
SF-36 MH	-0,07 (0,02)	$2,3 \cdot 10^{-5}$
CSI	0,14 (0,03)	$2,2 \cdot 10^{-5}$

В результате пошагового добавления предикторов в общую модель со сравнением на каждом шаге новой модели с предыдущей и сохранением модели, имеющей лучшие характеристики (меньшие AIC, BIC при условии статистически значимого улучшения при добавлении новых предикторов), с последующей проверкой на мультиколлинеарность была сформирована итоговая модель (Таблица 26).

Таблица 26 – Параметры итоговой модели многофакторной логистической регрессии, содержащая независимые прогностические факторы развития ПКС, имеющего в своей структуре астеническую симптоматику, с поправками на пол и возраст

Параметр	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение z	Значение p
Intercept (свободный член)	-7,18 (2,15)	-3,34	8,4*10 <sup>-4</sup>
Шкала Бека	0,16 (0,07)	2,36	0,018
CSI	0,1 (0,04)	2,35	0,019
MFI-20 CM	0,26 (0,13)	1,97	0,049
Мужской пол	-1,77 (0,94)	-1,88	0,06
Возраст	-0,01 (0,03)	-0,5	0,61

Таким образом, факторами, ассоциированными с развитием ПКС, имеющего в своей структуре астеническую симптоматику, являются депрессия (ОШ 1,17 для каждого увеличения на 1 балл по шкале Бека), центральная сенситизация (ОШ 1,11 для каждого увеличения на 1 балл по шкале центральной сенситизации) и MFI-20 CM (ОШ 1,3 для каждого увеличения на 1 балл по субшкале).

### 3.5.4 Развитие постковидного синдрома с субъективным когнитивным снижением

В однофакторных моделях (Таблица 27) была показана значимость возраста, наличия ССЗ, ухудшения течения головной боли после КИ, балла по МоСА и оценке домена внимания по МоСА, результата шкалы депрессии Бека, оценки личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, результат субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и ее субшкал (ОА, ПА, ФА, ПсихА), результат шкалы субъективного качества жизни (SF-36 ОДБ, субшкалы –ЖА, ПЗ), результаты опросника CSI, условий лечения коронавирусной инфекции (на дому или в стационаре), наличия пневмонии. Для других предикторов связь с исходом была незначимая.

Таблица 27 – Статистически значимые результаты однофакторных моделей связи изучаемых предикторов с развитием ПКС, имеющего в своей структуре жалобы на нарушение когнитивных функций (субъективные)

Предиктор	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение p
Возраст	0,04 (0,02)	0,042
Наличие ССЗ	1,5 (0,45)	0,002
Ухудшение течения головной боли после коронавирусной инфекции	1,38 (0,7)	0,046
МоСА, общий балл	-0,28 (0,13)	0,03
МоСА, домен внимания	-1,02 (0,47)	0,032
Шкала Бека	0,12 (0,04)	0,032
Опросник Спилбергера-Ханина ЛТ	0,07 (0,03)	0,013
MFI-20, общий балл	0,06 (0,02)	0,001
MFI-20 ОА	0,15 (0,06)	0,021

## Продолжение Таблицы 27

MFI-20 ПА	0,17 (0,07)	0,013
MFI-20 ФА	0,12 (0,06)	0,041
MFI-20 ПсихА	0,32 (0,08)	$1,4 \cdot 10^{-4}$
SF-36 МН общий балл	-0,05 (0,02)	0,022
SF-36 VT	-0,04 (0,01)	0,002
SF-36 МН	-0,03 (0,01)	0,011
CSI	0,1 (0,03)	$1,3 \cdot 10^{-4}$
Лечение в стационаре	2 (0,8)	0,01
Наличие пневмонии	1,79 (0,61)	0,003

В результате пошагового добавления предикторов в общую модель со сравнением на каждом шаге новой модели с предыдущей и сохранением модели, имеющей лучшие характеристики (меньшие АИС, ВИС при условии статистически значимого улучшения при добавлении новых предикторов), с последующей проверкой на мультиколлинеарность была сформирована итоговая модель (Таблица 28).

Таблица 28 – Параметры итоговой модели многофакторной логистической регрессии, содержащая независимые прогностические факторы развития ПКС, имеющего в своей структуре жалобы на нарушение когнитивных функций (субъективные) с поправками на пол и возраст

Параметр	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение z	Значение p
Intercept (свободный член)	-2,76 (1,59)	-1,74	0,083
CSI	0,08 (0,032)	2,63	0,009
MFI-20 ПсихА	0,23 (0,1)	2,25	0,025
Наличие пневмонии	2,25 (0,75)	3,02	0,003
Мужской пол	0,09 (0,71)	0,12	0,902
Возраст	-0,01 (0,02)	-0,46	0,645

Таким образом, независимыми факторами, ассоциированными с повышением риска развития ПКС, имеющего в своей структуре субъективные когнитивные нарушения, являются в первую очередь наличие пневмонии в течении COVID-19 (ОШ 9,53 – увеличение шанса развить ПКС с субъективными когнитивными расстройствами повышается в ~9,5 раз при наличии пневмонии), центральная сенситизация (ОШ 1,09 для каждого увеличения на 1 балл по шкале центральной сенситизации) и уровень психической астении по субшкале MFI-20 ПсихА (ОШ 1,26 для каждого увеличения на 1 балл по субшкале).

### 3.5.5 Развитие постковидного синдрома с жалобами на эмоциональные нарушения

В однофакторных моделях (Таблица 29) была показана значимость возраста, наличия ССЗ, нарушения углеводного обмена, ухудшения течения головной боли после коронавирусной инфекции, оценке домена внимания по MoCA, результата шкалы депрессии Бека, оценки личностной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, результат субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и ее субшкал (ОА, ПА, СМ, ПсихА), результат шкалы субъективного качества жизни (SF-36 МН (общий балл), субшкалы – GH, VT, SF, МН), результаты опросника CSI. Для других предикторов связь с исходом была незначимая.

Таблица 29 – Статистически значимые результаты однофакторных моделей связи изучаемых предикторов с развитием ПКС, имеющего в своей структуре жалобы на эмоциональные нарушения

Предиктор	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение p
Наличие ССЗ	1,85 (0,5)	$2,1 \cdot 10^{-4}$
Наличие нарушений углеводного обмена	2,2 (0,83)	0,008

Продолжение Таблицы 29

Ухудшение течения головной боли после коронавирусной инфекции	-1,39 (0,61)	0,024
MoCA, домен внимания	-1,04 (0,44)	0,018
Шкала Бека	0,18 (0,04)	$4,9 \cdot 10^{-5}$
Опросник Спилбергера-Ханина ЛТ	0,15 (0,04)	$3,1 \cdot 10^{-4}$
MFI-20, общий балл	0,06 (0,02)	0,003
MFI-20 OA	0,16 (0,07)	0,016
MFI-20 ПА	0,19 (0,07)	0,01
MFI-20 CM	0,2 (0,08)	0,017
MFI-20 ПсихА	0,17 (0,07)	0,017
SF-36 MH общий балл	-0,09 (0,03)	$2,9 \cdot 10^{-4}$
SF-36 GH	-0,03 (0,01)	0,046
SF-36 VT	-0,04 (0,01)	0,004
SF-36 SF	-0,03 (0,01)	0,01
SF-36 MH	-0,06 (0,02)	$5,7 \cdot 10^{-5}$
CSI	0,08 (0,02)	$5,7 \cdot 10^{-5}$

В результате пошагового добавления предикторов в общую модель со сравнением на каждом шаге новой модели с предыдущей и сохранением модели, имеющей лучшие характеристики (меньшие AIC, BIC при условии статистически значимого улучшения при добавлении новых предикторов), с последующей проверкой на мультиколлинеарность была сформирована итоговая модель (Таблица 30).

Таблица 30 – Параметры итоговой модели многофакторной логистической регрессии, содержащая независимые прогностические факторы развития ПКС, имеющего в своей структуре жалобы на эмоциональные нарушения, с поправками на пол и возраст

Параметр	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение z	Значение p
Intercept (свободный член)	4,74 (2,32)	2,04	0,041
Шкала Бека	0,25 (0,06)	3,93	8,4*10 <sup>-5</sup>
Наличие ССЗ	3,23 (0,06)	3,25	0,001
Наличие нарушений углеводного обмена	2,23 (1,08)	2,06	0,039
Мужской пол	-1,92 (1,09)	-1,76	0,078
Возраст	-0,1 (0,04)	-2,54	0,011

Таким образом, независимыми факторами, ассоциированными с повышением риска развития ПКС, имеющего в своей структуре жалобы на эмоциональные нарушения, являются наличие ССЗ (ОШ 25,4), нарушений углеводного обмена (ОШ 9,3) и депрессия (ОШ 1,3 для каждого увеличения на 1 балл по шкале Бека). С увеличением возраста шанс развития ПКС с эмоциональными нарушениями уменьшается (ОШ 0,9 для увеличения возраста на 1 год).

### **3.5.6 Развитие постковидного синдрома с объективным когнитивным снижением**

Для усиления мощности и получения ответа на вопрос «Какие факторы будут способствовать развитию конкретного клинического варианта ПКС?» при подсчетах мы использовали данные пациентов из обеих групп (ОГ и ГС). В однофакторных моделях (Таблица 31) была показана значимость возраста, наличия сердечно-сосудистой патологии, цефалгического анамнеза длительностью более 5

лет, результата по шкале MoCA и ее разделов, касающихся оценки внимания, праксиса, речи, памяти, ориентации, результата теста Мюнстерберга, субшкалы MFI-20 ФА, результата опросника CSI. Для других предикторов связь с исходом была незначимая.

Таблица 31 – Статистически значимые результаты однофакторных моделей связи изучаемых предикторов с развитием ПКС с объективным когнитивным снижением

Предиктор	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение p
Возраст	0,05 (0,02)	0,027
Наличие ССЗ	1,9 (0,62)	0,002
Наличие цефалгического анамнеза длительностью более 5 лет	1,28 (0,56)	0,023
MoCA	-2,18	$6,1 \cdot 10^{-5}$
MoCA, праксис	-0,87 (0,42)	0,041
MoCA, внимание	-1,27 (0,48)	0,007
MoCA, речь	-1,09 (0,37)	0,003
MoCA, память	-1,74 (0,44)	$7,4 \cdot 10^{-5}$
MoCA, ориентация	-1,81 (0,82)	0,027
Тест Мюнстерберга	-0,15 (0,06)	0,013
MFI-20 ФА	0,15 (0,07)	0,035
CSI	0,06 (0,02)	0,009

В результате пошагового добавления предикторов в общую модель со сравнением на каждом шаге новой модели с предыдущей и сохранением модели, имеющей лучшие характеристики (меньшие AIC, BIC при условии статистически значимого улучшения при добавлении новых предикторов), с последующей проверкой на мультиколлинеарность в итоговой модели остался только предиктор в виде общего балла по MoCA (Таблица 32).

Таблица 32 – Параметры итоговой модели многофакторной логистической регрессии, содержащая независимые прогностические факторы развития ПКС с объективным когнитивным снижением

Параметр	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение z	Значение p
Intercept (свободный член)	65,98 (19,26)	3,43	$6,2 \cdot 10^{-4}$
MoCA	-2,43 (0,67)	0,67	$3 \cdot 10^{-4}$
Мужской пол	-2,56 (1,89)	1,89	0,175
Возраст	-0,07 (0,06)	0,06	0,218

Таким образом, независимым предиктором развития ПКС с объективным когнитивным снижением является исходно более низкий балл по MoCA (ОШ 0,1). Снижение показателя на 1 балл увеличивает шанс в развития ПКС в 10 раз.

### **3.5.7 Развитие постковидного синдрома с объективными эмоциональными нарушениями**

В однофакторных моделях (Таблица 33) была показана значимость результата шкалы депрессии Бека, оценки личностной и реактивной тревожности по опроснику Спилбергера-Ханина, результат субъективной шкалы оценки астении (MFI-20) и ее субшкал ОА, СМ, ФА, ПсихА, результат субшкал субъективного качества жизни SF-36 ОДБ общ., ФФ, РФФ, ОСЗ, ЖА, СФ, РФЕ, ПЗ, результаты опросников CSI. Для других предикторов связь с исходом была незначимая.

Таблица 33 – Статистически значимые результаты однофакторных моделей связи изучаемых предикторов с развитием ПКС с объективными эмоциональными нарушениями

Предиктор	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение p
Шкала Бека	0,26 (0,08)	$7,3 \cdot 10^{-4}$
Опросник Спилбергера-Ханина РТ	0,28 (0,07)	$1,1 \cdot 10^{-4}$
Опросник Спилбергера-Ханина ЛТ	0,18 (0,05)	$2,2 \cdot 10^{-4}$
MFI-20	0,08 (0,03)	0,002
MFI-20 ОА	0,24 (0,09)	0,008
MFI-20 СМ	0,45 (0,15)	0,002
MFI-20 ФА	0,26 (0,09)	0,003
MFI-20 ПсихА	0,2 (0,1)	0,039
SF-36 МН (общий балл)	-0,11 (0,04)	0,004
SF-36 PF	-0,03 (0,02)	0,049
SF-36 RP	-0,02 (0,01)	0,039
SF-36 GH	-0,08 (0,02)	0,005
SF-36 VT	-0,04 (0,02)	0,013
SF-36 SF	-0,05 (0,02)	0,002
SF-36 RE	-0,02 (0,01)	0,022
SF-36 МН	-0,06 (0,02)	0,004
CSI	0,08 (0,03)	0,006

В результате пошагового добавления предикторов в общую модель со сравнением на каждом шаге новой модели с предыдущей и сохранением модели, имеющей лучшие характеристики (меньшие AIC, BIC при условии статистически значимого улучшения при добавлении новых предикторов) с последующей

проверкой на мультиколлинеарность была сформирована итоговая модель (Таблица 34).

Таблица 34 – Параметры итоговой модели многофакторной логистической регрессии, содержащая независимые прогностические факторы развития ПКС с объективными эмоциональными нарушениями

Параметр	Коэффициент регрессии (стандартная ошибка, SE)	Значение z	Значение p
Intercept (свободный член)	-20,65 (7,05)	-2,93	0,003
Опросник Спилбергера-Ханина РТ	0,42	2,89	0,004
Шкала Бека	0,33	2,35	0,019
Мужской пол	0,81	0,76	0,45
Возраст	0,08	1,95	0,052

Таким образом, независимыми факторами, взаимосвязанными с риском развития ПКС с объективными эмоциональными нарушениями, являются реактивная тревожность (ОШ 1,5 для каждого увеличения на 1 балл по субшкале реактивной тревожности опросника Спилбергера-Ханина) и депрессия (ОШ 1,4 для каждого увеличения на 1 балл по шкале Бека).

### 3.6 Клинические наблюдения

#### Клинический случай № 1

Пациентка Р., 50 лет обратилась в КНБ им. А.Я. Кожевникова Сеченовского университета в феврале 2025 года с жалобами на частые давящие головные боли по интенсивности до 4 баллов по ВАШ, «звон» в затылочной области, быструю утомляемость, выраженную общую слабость, рассеянность, снижение памяти,

концентрации внимания, повышенную тревожность, сниженный фон настроения. Пациентка работает консультантом в сфере торговли, имеет 2 взрослых детей. Наследственность по неврологическим заболеваниям не отягощена. Вредные привычки отрицает. Хронические заболевания: Гипертоническая болезнь 2 ст., риск ССО 2. Наджелудочковая экстрасистолия. Хронический гастрит, ГЭРБ, билиарный панкреатит, вне обострения. Хронический бронхит, вне обострения. Постменопаузальный остеопороз. Варикозная болезнь нижних конечностей. Известно, что ранее наблюдалась по поводу болей в пояснице, в 2020 г перенесла оперативное вмешательство: пункционную декомпрессивную нуклеопластику с положительным эффектом. Со слов пациентки и по данным медицинской документации в феврале 2022 года перенесла КИ в легкой форме. Лечилась дома, КТ органов грудной клетки не выполняла, температура тела повышалась до 38 градусов, беспокоили кашель и общая слабость, получала симптоматическую терапию. После перенесенной инфекции она впервые начала отмечать вышеописанные жалобы, которые вызывали выраженную дезадаптацию как в ее профессиональной деятельности, так и в быту. Обращалась к неврологу, получала лечение: НПВС, карбамазепин, нейрометаболическую терапию со слабopоложительным эффектом. Ухудшение по вышеописанным жалобам в виде учащения приступов головной боли, усиления тревоги, «звона» в голове, нарушения сна, отметила в декабре 2024, когда повторно перенесла КИ в легкой форме, в связи, с чем пациентка была госпитализирована в неврологическое отделение КНБ им. А.Я. Кожевникова Сеченовского университета. В неврологическом статусе очаговой неврологической симптоматики не выявлено. Лабораторные обследования – без патологических изменений. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга: структурной патологии в веществе головного мозга не выявлено. Пациентка прошла ряд опросников. По шкале МОСА набрано 25 баллов из 30, что говорит о наличии умеренных когнитивных нарушений. Гнозис, праксис, беглость речи, номинативная функция речи, счет не нарушены. Допущены ошибки в заданиях, оценивающих концентрацию внимания и память (названо 2 слова из 5 без подсказки, 3 слова с

подсказкой). Тем не менее, в тесте Мюнстерберга набран максимальный балл. При оценке эмоциональных нарушений по шкале депрессии Бека пациентка получила 16 баллов, что говорит о наличии астено-субдепрессивной симптоматики или легкой депрессии. По шкале РТ Спилбергера-Ханина получено 59 баллов, по шкале ЛТ – 64 балла, что говорит о высоком уровне реактивной и личностной тревоги. Также, выявлен выраженный астенический синдром, общее количество баллов по шкале MFI-20 составило 60, с преобладанием общей астении, сниженной мотивации, физической и психической астении. В опроснике CSI также получен достаточно высокий балл, 57, что говорит о наличии прочной хронизации боли. Таким образом, у данной пациентки имеет место быть ПКС, представленный умеренными когнитивными нарушениями (мнестическое снижение), эмоциональными нарушениями в виде тревожно-депрессивного синдрома, выраженным астеническим синдромом. Головная боль носит характер хронической головной боли напряжения. Требуется продолжить наблюдение за пациенткой и провести ей когнитивное тестирование через год для оценки динамики. В данном случае можно выделить ряд факторов, которые, вероятно, способствовали формированию ПКС: старший возраст, наличие в анамнезе сердечно-сосудистой патологии и болезни легких, особенности психики пациентки в виде высокой личностной тревожности. Пациентке было проведено медикаментозное лечение (эсциталопрам 10 мг, тофизопам 50 мг 3 раза в сутки), лечебная физкультура, массаж и физиотерапевтическое лечение. Выписана из стационара с улучшением, даны рекомендации по образу жизни, физической активности.

Для расчета вероятности развития ПКС у данной пациенткой применена формула, выведенная нами выше.

$$p = \frac{\exp(-6,5 + 0,16 * 57 + 0,26 * 16 + 0,34 * 14 + 0,23 * 27,6 - 0,66 * 0 - 0,06 * 50)}{1 + \exp(-6,5 + 0,16 * 57 + 0,26 * 16 + 0,34 * 14 + 0,23 * 27,6 - 0,66 * 0 - 0,06 * 50)}$$

$p=0,9954$ , что говорит об очень высокой вероятности развития у пациентки ПКС.

Говоря о когнитивных нарушениях данной пациентки, несомненно, нельзя в полной мере утверждать, что это лишь проявление ПКС, поскольку такие изменения могут быть дебютом нейродегенеративного заболевания, что продемонстрирует следующий клинический случай.

### **Клинический случай № 2**

Пациентка К., 68 лет, обратилась в КНБ им. А.Я. Кожевникова октябре 2024 г. в сопровождении дочери с жалобами на снижение памяти на текущие события, трудности при расчетах и при ориентировке в малознакомой местности. Из анамнеза жизни известно, что пациентка имеет высшее образование, работала врачом-педиатром, однако на текущий момент из-за снижения памяти перешла на должность специалиста по профилактическим осмотрам в школах. Разведена, живет одна, имеет взрослую дочь. Вредные привычки отрицает. Имеет отягощенную наследственность по нейродегенеративным заболеваниям: у матери пациентки в 60 лет дебютировали выраженные КН. Хронические заболевания: Гипертоническая болезнь в течение 10 лет (находится на антигипертензивной терапии).

Пациентка перенесла КИ в ноябре 2021 г в легкой форме. Во время острого периода отмечала общую слабость, ГБ, повышение температуры тела до 38 °С. Лечилась дома (симптоматическая терапия), КТ органов грудной клетки не выполняла. Через некоторое время стала отмечать снижение памяти на текущие и недавние события. Пациентка стала забывать названия лекарственных препаратов, что вызывало трудности в работе. При обращении к неврологу по месту жительства ей был установлен диагноз: «Постковидный синдром. Хроническая ишемия головного мозга». В качестве лечения получала сосудистые и ноотропные препараты без эффекта, после чего обратилась в КНБ им. А.Я. Кожевникова. В неврологическом статусе обращало на себя внимание оживление хоботкового рефлекса. По Краткой шкале оценки психического статуса набрано 24 из 30 баллов. Гнозис, номинативная функция речи, счет не нарушены. Тест соединения цифр (часть А) – 75 с (норма до 60 с), тест соединения цифр и букв (часть В) – 140 с (норма до 90 с). Тест «12 слов» на проверку памяти: непосредственное

воспроизведение – 8 слов (5 слов назвала самостоятельно, 3 – с подсказкой), отсроченное воспроизведение – 5 слов (3 слова назвала самостоятельно, 2 – с подсказкой). Также, обращает на себя внимание снижение эффективности семантических подсказок. Выявлено упрощение программы в пробе «кулак-ребро-ладонь». Несколько нарушен конструктивный праксис (стрелки на циферблате расположены неправильно). Беглость речи снижена, названо 10 слов на букву «с» (норма – более 11 слов). По госпитальной шкале тревоги и депрессии получены субклинические уровни тревоги и депрессии (8 и 7 баллов соответственно). Таким образом, у пациентки выявлена деменция легкой степени, характеризующаяся выраженным снижением мнестических функций по «гиппокампальному типу», умеренными нарушениями конструктивного праксиса и управляющих лобных функций. Лабораторные обследования – без патологических изменений (в том числе, уровень гормонов щитовидной железы, цианкобаламина, фолиевой кислоты). По данным МРТ головного мозга выявлена атрофия коры (2-я степень по шкале глобальной кортикальной атрофии), а также церебральная микроангиопатия (Fazekas II). По данным дуплексного сканирования брахиоцефальных артерий выявлены признаки стенозирующего атеросклероза бифуркации левой общей сонной артерии и левой внутренней сонной артерии до 45%, бифуркации правой общей сонной артерии – 40%, правой внутренней сонной артерии – до 45%. Кроме того, пациентке была проведена люмбальная пункция с исследованием цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) с помощью электрохемилюминесцентного анализа (Elecsys  $\beta$ Amyloid (1-42) CSFII, Elecsys Phospho-Tau (181P) CSF, Elecsys Total-Tau CSF; Roche Diagnostics) на анализаторе cobase 601: снижение уровня  $A\beta_{1-42}$  до 612,2 пг/мл (норма  $>1030$  пг/мл), повышение уровня общего тау-протеина (tTau) – 1037,0 (норма  $\leq 300$  пг/мл) и фосфорилированного тау-протеина (pTau) – 104,6 (норма  $\leq 27$  пг/мл), отношение tTau/ $A\beta_{1-42}$  – 1,694 (норма  $\leq 0,28$ ), отношение pTau/ $A\beta_{1-42}$  – 0,171 (норма  $\leq 0,023$ ). Заключение: изменения ЦСЖ характерны для болезни Альцгеймера (БА). Пациентке в качестве медикаментозного лечения назначен препарат донепезил (Алзепил) в дозе 10 мг/сутки, даны рекомендации по когнитивной и физической активности. В данном

клиническом случае мы столкнулись с гипердиагностикой ПКС, под маской которого скрывалась БА.

Не всегда в полной мере можно разграничить проявления ПКС и основного заболевания, что в целом демонстрирует следующее клиническое наблюдение. На наш взгляд, проблема данного случая больше заключается не в наличии или отсутствии диагноза ПКС, а в отсутствии комплексного и эффективного лечения.

### **Клинический случай № 3**

Пациентка М., 58 лет обратилась в КНБ им. А.Я. Кожевникова в мае 2024 г с жалобами на боль во всех отделах спины, иногда с иррадиацией в левую ногу до 5 баллов по ВАШ, общую слабость, быструю утомляемость, снижение работоспособности. Наследственность по неврологическим заболеваниям не отягощена. Работает воспитателем в детском саду. Вредных привычек нет. Хронические заболевания: гипертоническая болезнь (компенсированная), язвенная болезнь желудка в стадии ремиссии. В ноябре 2022 г. перенесла новую КИ. В остром периоде болезни отмечала следующие симптомы: снижение обоняния и вкуса, повышение температуры тела до 38.5 градусов, выраженную общую слабость, диффузную боль в мышцах, боль в пояснице. Пациентка лечилась на дому, КТ органов грудной клетки не выполнялась, получала симптоматическую терапию. После выздоровления и возвращения к работе пациентка отметила постоянную боль во всех отделах позвоночника, которая усиливалась к концу дня и периодически распространялась в левую ногу. При обращении к неврологу по месту жительства был установлен диагноз: «Постковидный синдром. Цервикалгия. Торакалгия. Люмбалгия». Было назначено лечение в виде НПВС, витаминов группы В, тиоктовой кислоты и миорелаксантов с минимальным эффектом. Осенью 2023 года пациентка отметила усиление болевого синдрома и самостоятельно выполнила МРТ всех отделов позвоночника. По данным МРТ пояснично-крестцового позвоночника у нее была выявлена протрузия LV–SI до 4 мм, грыжа диска LIV–V размером 6 мм без признаков невральной компрессии. В неврологическом статусе очаговых неврологических нарушений не выявлено. В нейроортопедическом статусе отмечены асимметрия ягодичных складок,

болезненность при пальпации в проекции крестцово-подвздошного сочленения (КПС) и грушевидной мышцы слева, болезненность при пальпации трапецевидных мышц, положительная проба Патрика и проба Пьедаля слева. Симптомы натяжения нервных корешков были отрицательными. В лабораторных исследованиях крови и мочи патологии не выявлено. Электронейромиография левого малоберцового нерва: проведение по двигательным волокнам в дистальных отделах, проведение по быстропроводящим сенсорным волокнам, параметры амплитуд М- и S-ответов – в пределах нормы. При оценке эмоциональных нарушений по шкале депрессии Бека пациентка набрала 6 баллов, что говорит об отсутствии депрессии. По шкале РТ Спилбергера-Ханина получено 38 баллов, по шкале ЛТ – 43 балла, что говорит об умеренном уровне реактивной и личностной тревоги. Выявлен астенический синдром средней выраженности, общее количество баллов по шкале MFI-20 составило 44 балла. В опроснике CSI получено 34 балла, что свидетельствует о легкой хронизации боли. Пациентке был установлен диагноз: «Хроническая неспецифическая скелетно-мышечная боль: люмбаишиалгия, обусловленная дисфункцией левого КПС и синдромом грушевидной мышцы; цервикалгия, обусловленная миофасциальным синдромом. Астенический синдром. Тревожные нарушения». В качестве медикаментозного лечения пациентке дважды проведены лечебные инъекции с дексаметазоном 8 мг и новокаином 0,5% – 10 мл в проекцию КПС и грушевидной мышцы слева, применялся тизанидин 4 мг на ночь. Во время госпитализации пациентке был подобран комплекс лечебных упражнений, проведен курс физиотерапевтического лечения и массажа. Через 10 дней боль в спине и ноге регрессировала. Пациентка продолжила выполнять лечебные упражнения дома и начала соблюдать рекомендации по двигательному режиму во время рабочего дня. Таким образом, в данном клиническом случае COVID-19 мог послужить триггером для формирования хронической скелетно-мышечной, астенического и тревожного синдрома. Именно комплексный подход к лечению пациентки поспособствовал ее выздоровлению.

## ГЛАВА 4. ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

ПКС – социально значимое явление и, как показало наше исследование, способное сохраняться у пациентов даже в течение 2 лет после перенесенной КИ. Для оптимизации ранней диагностики неврологических осложнений КИ и выработки полноценных подходов к лечению важно научиться прогнозировать развитие ПКС.

В исследование было включено 105 пациентов в возрасте от 18 до 70 лет, перенесших COVID- 19. 20 пациентов были выделены нами в отдельную группу, поскольку они обратились в клинику по поводу неэффективного лечения ПКС. В результате дообследования им были установлены их реальные диагнозы. Во всех этих случаях мы столкнулись с актуальной проблемой гипердиагностики ПКС и как следствие отсутствием эффективного лечения. Так, клинический случай № 2 наглядно продемонстрировал, как под маской ПКС скрывалась БА. Ряд исследований указывают на общность патогенетических механизмов поражения головного мозга при КИ и развитием БА: эндотелиальная дисфункция, оксидативный стресс, гипоперфузия в веществе головного мозга, нарушение проницаемости гематоэнцефалического барьера и нейровоспаление [155, 156]. Пациенты с когнитивными нарушениями, выявленными в рамках ПКС, требуют дальнейшего тщательного наблюдения в динамике для исключения у них нейродегенеративных заболеваний.

Сочетание несистемного головокружения, эмоциональных нарушений в виде тревоги и депрессии нередко встречается у пациентов с ПКС. Однако здесь стоит проводить дифференциальную диагностику с персистирующим постурально-перцептивным головокружением (ПППГ), которое представляет собой наиболее частую причину хронического несистемного головокружения. Пациенты с ПППГ зачастую в качестве сопутствующей патологии имеют тревожные и депрессивные расстройства, которые усиливают головокружение [145, 157]. Еще до пандемии КИ многие пациенты с первичными головными болями получали ошибочные диагнозы, такие как: вегето-сосудистая дистония, дисциркуляторная

энцефалопатия, а пациенты с болью шее и спине - остеохондроз позвоночника, из-за чего получали неэффективное лечение, а после нее наиболее распространенным диагнозом стал ПКС [158, 159]. Зачастую в стратегиях лечения ПКС присутствуют нейрометаболические и вазоактивные препараты, микроэлементы и витамины, не приводящие к необходимому эффекту [160]. После установления реальных диагнозов пациенты данной группы начали получать эффективное лечения в рамках своего заболевания с улучшением.

85 пациентов на момент исследования проходил стационарное или амбулаторное лечению в рамках своего основного заболевания: СМБ в шее и спине, ГБН, мигрень. Все эти пациенты имели хронический болевой синдром. На наш взгляд, данная особенность этого исследования представляет определенный научный интерес, поскольку в ранее проводимых исследованиях формирование ПКС рассматривалось у неврологически здоровых пациентов.

Обе группы были сопоставимы по половому составу и преобладали среди них женщины. Вероятно, это можно объяснить тем, что женщины в целом чаще обращаются за медицинской помощью. Пациенты ОГ были статистически достоверно старше пациентов ГС. Средний возраст пациентов ОГ составил 48 лет, ГС - 41 год. При изучении анамнеза по хроническим заболеваниям были выделены 3 группы основных заболеваний: сердечно-сосудистые заболевания, нарушения углеводного обмена, а также заболевания легких. Заболевания сердечно-сосудистой системы статистически достоверно преобладали у пациентов ОГ.

В целом, течение КИ у пациентов обеих группах было статистически сопоставимым и достоверно не отличалось ни по клинической картине, ни по длительности и тяжести острого периода, ни по лечению. КИ у большинства пациентов обеих групп протекала в легкой форме, без признаков вирусной пневмонии, проводилось симптоматическое лечение. Лишь 2 пациентам ОГ понадобилось лечение в отделении реанимации из-за их тяжелого состояния и развившейся дыхательной недостаточности.

В целом, более старший возраст пациентов можно выделить в качестве фактора, повышающего риск формирования ПКС, что подтверждают данные других исследований [57, 58, 59, 60, 83].

По поводу таких факторов как женский пол, тяжесть и длительность течения имеются противоречивые данные. В нашей работе они не нашли своего влияния на формирование ПКС, что частично также отмечалось в ранее проводимых исследованиях [27,28].

КН в рамках ПКС у пациентов с хроническим болевым синдромом были представлены в основном субъективными когнитивными нарушениями. Они включали в себя снижение концентрации внимания, нарушение речевых функций в виде снижения беглости речи, нарушения повторения сложных синтаксических конструкций. КН нарушения зачастую встречались даже у молодых пациентов (младше 50 лет), однако их выраженность все же коррелировала с более старшим возрастом пациентов. Данное утверждение также было подтверждено коллегами ранее [56].

Наличие в анамнезе хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы и болезней легких являлись факторами, взаимосвязанными с риском развития КН в рамках ПКС, что было отмечено и другими коллегами [61]. Пол, потеря обоняния, патогенетическая терапия в остром периоде, наличие в анамнезе нарушений углеводного обмена, не продемонстрировали своего влияния на показатели МОСА. Эмоциональные, общие астенические нарушения также не подтвердили своего влияния на когнитивные функции.

Астенический синдром является ключевым в рамках ПКС. По полученным нами данным он достаточно ярко выражен и включает в себя как физическую астению со сниженной активностью, так и психическую астению с пониженной мотивацией. У пациентов с депрессивными и тревожными эмоциональными нарушениями астенический синдром выражен сильнее, однако данная корреляция не зависит от перенесенной КИ, так как была получена у пациентов обеих групп. Тем не менее, в ОГ и астенический синдром, и эмоциональные нарушения были выражены гораздо сильнее в рамках опросников. Пол, возраст, тяжесть течения КИ,

патогенетическая терапия в остром периоде, наличие в анамнезе хронических заболеваний сердечно-сосудистой системы, легких, эндокринной системы, эмоциональных нарушений не продемонстрировали своего влияния на формирование астенического синдрома в рамках ПКС. Полученные нами результаты лишь частично сопоставимы с данными других исследований. Исключение составляет зафиксированная нами корреляция выраженности астении в зависимости от наличия эмоциональных нарушений, а также отсутствие влияния тяжести перенесенной КИ на выраженность астенического синдрома [26, 86, 87]. Эмоциональные нарушения в рамках ПКС у пациентов с хроническим болевым синдромом представлены депрессией легкой степени выраженности и достаточно ярко выраженной реактивной тревогой.

Нельзя в полной мере быть уверенными в том, что депрессивные и тревожные нарушения у всех пациентов четко сформировались после перенесенной КИ. Однако большинство из этих пациентов не имели ранее характерных жалоб и не наблюдались у неврологов, психиатров по поводу эмоциональных нарушений. По-видимому, достаточно сильное влияние на формирование тревожно-депрессивных расстройств в рамках ПКС имеют личностные особенности психики пациентов, в частности высокая личностная тревожность, выявленная по шкале Спилбергера-Ханина. Таким образом, преморбидные особенности личности могут играть определённую роль в возникновении и выраженности эмоциональных нарушений в рамках ПКС. В исследованиях соотечественников, отмеченных ранее, содержится схожая информация [92, 98]. Пол, возраст, тяжесть течения КИ, наличие патогенетической терапии в остром периоде, не нашли своего влияния на формирование эмоциональных нарушений в рамках ПКС. Болевые синдромы в рамках ПКС представлены СМБ и первичными ГБ. Перенесенная КИ способствует как возникновению новых болевых синдромов, так и ухудшению течения ранее существовавших СМБ и первичных головных болей. Несмотря на то, что в обеих группах около половины пациентов имели длительный анамнез болевого синдрома (более 5 лет), пациенты ОГ группы имели статически более высокие уровни

центральной сенситизации. Вероятно, КИ способствует усилению явления центральной сенситизации, что отмечалось в других работах [117, 118]. Пол, тяжесть течения КИ, патогенетическая терапия в остром периоде, наличие хронических соматических и психических заболеваний не нашли своего влияния на выраженность центральной сенситизации. Старший возраст пациентов способствует более выраженной центральной сенситизации. Пациенты с особенностью в виде высокой личностной тревожности, а также с когнитивным снижением демонстрируют более высокий уровень центральной сенситизации. По данным литературы, у пациентов с хроническим болевым синдромом в головном мозге происходят некоторые нейрохимические и нейропластические изменения, выраженность которых зависит от длительности болевого синдрома. Общие структуры головного мозга, задействованные в процессах когниции и ноцицепции, а также связанные с ними нейрохимические и нейропластические механизмы способны вызывать как структурные, так и нейродинамические изменения, лежащие в основе формирования хронической боли и когнитивных нарушений [161, 162].

ПКС способствует снижению качества жизни пациентов. Больше всего страдает физическое функционирование, общее состояние здоровья, жизненная активность и психическое здоровье. Общий психологический компонент здоровья также статистически значимо ниже в ОГ, что было выявлено во многих других исследованиях [138, 139, 140, 141]. Такие факторы как пол, тяжесть течения КИ, наличие в анамнезе болезней легких, не продемонстрировали своего влияния на КЖ пациентов с ПКС. Наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушения углеводного обмена, более старший возраст пациентов указывают на более низкие баллы физического компонента здоровья. Наличие астенического синдрома, эмоциональных нарушений, хронического болевого синдрома несомненно нашли свою статически достоверную связь с более низкими показателями качества жизни. Поскольку такая связь была обнаружена в обеих группах, можно сделать вывод лишь о том, что КЖ у пациентов из ОГ ниже именно

из-за более яркой выраженности у этих пациентов астении, тревоги, депрессии и болевого синдрома.

При построении нами модели логистической регрессии и последующей разработке формулы прогнозирования ПКС в качестве непосредственных прогностических предикторов развития ПКС у пациентов, страдающих хронической болью, выделены: уровень депрессии по шкале Бека, уровень центральной сенситизации по шкале CSI, ИМТ. Также нами были получены данные о том, что выраженность общей астении (по шкале MFI-20) увеличивает шанс развития ПКС за счет тесной связи с депрессией и уровнем центральной сенситизации.

При построении модели логистической регрессии в качестве факторов, ассоциированных с формированием ПКС с субъективными когнитивными нарушениями у пациентов с хроническим болевым синдромом, выделены: наличие пневмонии в остром периоде заболевания, уровень центральной сенситизации, выраженность психической астении по шкале MFI-20. Развитие ПКС с объективным когнитивным снижением определялось исключительно исходно более низким баллом по шкале MoCA, что подчёркивает значение преморбидного когнитивного резерва.

При построении модели логистической регрессии факторами, ассоциированными с формированием ПКС с астеническими нарушениями у пациентов, страдающих хронической болью, выступили: выраженность депрессии, центральной сенситизации и снижение мотивации по шкале MFI-20.

При построении модели логистической регрессии в качестве факторов, ассоциированных с формированием ПКС с жалобами на эмоциональные нарушения у пациентов, страдающих хронической болью, выделены наличие в анамнезе нарушения углеводного обмена и ССЗ, уровень депрессии по шкале Бека, с объективными эмоциональными нарушениями – только уровень выраженности тревоги и депрессии.

## **Заключение**

Таким образом, проведённое исследование, подтвердило, что клинические проявления ПКС у пациентов, страдающих хронической болью, не отличаются от общепопуляционных в неврологической практике и состоят из астенического синдрома, субъективных когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств в виде легкой депрессии и выраженной тревоги. Большое значение в формировании того или иного синдрома постковидных неврологических нарушений имеют преморбидные особенности личности. Учитывая наблюдающуюся в современной клинической практике гипердиагностику ПКС, использование установленных факторов риска развития ПКС с возможностью математического подсчёта шансов его развития после КИ, сократит количество пациентов с ошибочными диагнозами и неадекватными схемами лечения.

## ВЫВОДЫ

1. В реальной клинической практике отмечается гипердиагностика постковидного синдрома, что сопровождается назначением неэффективного лечения.

2. Клинические проявления постковидных нарушений у пациентов, страдающих хронической болью, состоят из астенического синдрома, преимущественно субъективных когнитивных и эмоциональных расстройств в виде легкой депрессии и выраженной тревоги.

3. У четверти пациентов после перенесенной КИ отмечалось ухудшение течения имевшихся ранее хронических болевых синдромов. Скелетно-мышечные боли в спине и шее, возникшие впервые во время или после КИ, встречались в 3,6%, головные боли - в 7,3% наблюдений. 89,1 % пациентов с постковидным синдромом отличались повышенным уровнем центральной сенситизации. Значение личностной тревожности по шкале тревоги Спилбергера-Ханина и более низкие результаты по шкале МОСА ассоциированы с более высоким баллом по шкале CSI.

4. У пациентов с постковидным синдромом отмечается снижение уровня качества жизни, в особенности страдает его психологический компонент. Факторами, взаимосвязанными со снижением физического компонента качества жизни являются: наличие в анамнезе заболеваний сердечно-сосудистой системы, нарушений углеводного обмена, более старший возраст пациентов. Шанс развития постковидного синдрома снижается при каждом увеличении на 1 балл показателя общего состояния здоровья по субшкале SF-36 GH.

5. Увеличение шанса развития постковидного синдрома у пациентов, страдающих хронической болью, ассоциировано с повышением индекса массы тела (ОШ 1,26), показателем депрессии по шкале Бека (ОШ 1,3) и уровнем центральной сенситизации по шкале CSI (ОШ 1,18 для каждого увеличения на 1 балл). Выраженность общей астении по шкале MFI-20 увеличивает шанс развития постковидных нарушений за счет тесной связи с депрессией и уровнем центральной сенситизации.

6. А. Развитие астенического симптомокомплекса в рамках постковидного синдрома у пациентов, страдающих хронической болью, взаимосвязано с наличием депрессии, уровнем центральной сенситизации и снижением мотивации по шкале MFI-20.

Б. Субъективные когнитивные нарушения в рамках постковидного синдрома у пациентов, страдающих хронической болью, ассоциированы с наличием пневмонии в течении COVID-19, уровнем центральной сенситизации и показателями психической астении по шкале MFI-20.

В. Эмоциональные нарушения в рамках постковидного синдрома у пациентов, страдающих хронической болью, ассоциированы с наличием в анамнезе сердечно-сосудистых заболеваний, нарушением углеводного обмена и депрессии. С увеличением возраста шанс развития постковидного синдрома с эмоциональными расстройствами уменьшается.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При установлении причинно-следственной связи клинической симптоматики пациента с перенесённой коронавирусной инфекцией необходимо анализировать преморбидные особенности личности и перечень имевшихся ранее заболеваний.

2. Установлены клинические проявления ПКС, у лиц, страдающих хроническими болевыми синдромами, не отличающиеся от известных общепопуляционных проявлений, на которые рекомендовано ориентироваться при анализе клинической картины заболевания.

3. У пациентов, страдающих болевыми синдромами, КИ может спровоцировать усиление явления центральной сенситизации, тем самым ухудшив течение заболевания, что необходимо учитывать при определении терапевтической тактики.

4. Создана математическая формула прогноза развития ПКС, использование которой позволит объективизировать риски развития постковидных нарушений и своевременно определить объём лечебных мероприятий.

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ**

АК – антикоагулянты

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ГБ – головная боль

ГБН – головная боль напряжения

ГС – группа сравнения

ИЛ – интерлейкин

КЖ – качество жизни

КИ – коронавирусная инфекция

КН – когнитивные нарушения

КТ ОГК – компьютерная томография органов грудной клетки

ЛИГБ – лекарственно-индуцированной головной боли

ЛТ – личностная тревожность

МРТ – магнитно-резонансная томография

ОГ – основная группа

ПВ – противовирусные препараты

ПКС – постковидный синдром

ПППГ – персистирующее постурально-перцептивное головокружение

ПЦР – полимеразная цепная реакция

РНК – рибонуклеиновая кислота

РТ – реактивной тревожность

СМБ – скелетно-мышечная боль

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ФНО- $\alpha$  – фактор некроза опухоли альфа

ЦСЖ – цереброспинальная жидкость

CSI – опросник центральной сенситизации (Central Sensitization Inventory)

DN4 – опросник нейропатической боли (Douleur Neuropathique)

MFI-20 – субъективная шкала оценки астении (Multidimensional Fatigue Inventory)

MoCA – монреальская когнитивная шкала (Montreal Cognitive Assessment)

NICE – Национальный институт здоровья и клинического совершенствования (The National Institute for Health and Care Excellence)

SF-36– опросник качества жизни (Short Form Medical Outcomes Study)

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Временные методические рекомендации. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (covid-19). Версия 19 (27.05.2025). – 247 с.
2. World Health Organization. Mental health and psychosocial considerations during the COVID-19 outbreak, 18 March 2020 // World Health Organization. – 2020. – 6 p.
3. World Health Organization. World health statistics 2024: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals, 21 May 2024 // World Health Organization. – 2024. – 86 p.
4. World Health Organization. COVID-19 Cases, World // World Health Organization. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases?m49=001&n=c>.
5. Long COVID: A proposed hypothesis-driven model of viral persistence for the pathophysiology of the syndrome / D. Buonsenso, M. Piazza, A. L. Boner, J. A. Bellanti // Allergy and asthma proceedings. – Vol. 43. – № 3. – P. 187-193. – DOI: 10.2500/aap.2022.43.220018.
6. Scharf, R. E. Post-COVID Syndrome in Adults-An Overview / R. E. Scharf, J. M. Anaya // Viruses. – 2023. – Vol. 15. – № 3. – P. 675. – DOI: 10.3390/v15030675.
7. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме / А. Н. Боголепова, Н. А. Осинковская, Е. А. Коваленко, Е. В. Махнович // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13. – № 4. – С. 88-93. – DOI: 10.14412/2074-2711-2021-4-88-93.
8. Association between acute disease severity and one-year quality of life among post-hospitalisation COVID-19 patients: Coalition VII prospective cohort study / R. G. Rosa, A. B. Cavalcanti, L. C. P. Azevedo [et al.] // Intensive Care Med. – 2023. – Vol. 49. – № 2. – P. 166-177. – DOI:10.1007/s00134-022-06953-1.
9. Post-Hospitalisation COVID-19 Rehabilitation (PHOSP-R): a randomised controlled trial of exercise-based rehabilitation / E. Daynes, R. A. Evans, N. J. Greening [et al.] // Eur Respir J. – 2025. – Vol. 65. – № 5. – P. 2402152. – DOI: 10.1183/13993003.02152-2024.

10. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records / M. Taquet, J. R. Geddes, M. Husain [et al.] // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8. – № 5. – P. 416-427. – DOI: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
11. Болевые синдромы у пациентов, перенесших новую коронавирусную инфекцию / М. В. Деева, Ф. Р. Агаева, О. А. Кичерова [и др.] // *Эффективная фармакотерапия*. – 2024. – Т. 20. – № 40. – С. 52-54.
12. Постковидный мышечно-суставной синдром и связь COVID-19 с ревматоидным артритом / Л. А. Камышникова, Д. С. Писанкина, А. Н. Паюдис [и др.] // *Уральский медицинский журнал*. – 2023. – Т. 22. – № 1. – С. 104-110.
13. Скелетно-мышечные проявления новой коронавирусной инфекции: фокус на артралгии и миалгии / Н. А. Шостак, А. А. Клименко, Н. А. Демидова [и др.] // *Клиницист*. – 2021. – Т. 15. – № 1-4. – С. К650.
14. Long COVID headache / C. Tana, E. Bentivegna, S. J. Cho [et al.] // *J. Headache Pain*. – 2022. – Vol. 23. – P. 93.
15. Postdischarge symptoms and rehabilitation needs in survivors of COVID-19 infection: A cross-sectional evaluation / S. J. Halpin, C. McIvor, G. Whyatt [et al.] // *J. Med. Virol.* – 2021. – Vol. 93. – № 2. – P. 1013-1022. – DOI: 10.1002/jmv.26368.
16. Attal, N. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic / N. Attal, V. Martinez, D. Bouhassira // *Pain Rep*. – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. e884. – DOI: 10.1097/PR9.0000000000000884.
17. Considering the potential for an increase in chronic pain after the COVID-19 pandemic / D. J. Clauw, W. Häuser, S. P. Cohen, M. A. Fitzcharles // *Pain*. – 2020. – Vol. 161. – № 8. – P. 1694-1697. – DOI: 10.1097/j.pain.0000000000001950.
18. Головные боли при новой коронавирусной инфекции / М. И. Карпова, О. В. Сероусова, В. В. Соленов, В. И. Карпова // *Российский журнал боли*. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 31-36. – DOI: 10.17116/pain20211904131.
19. Путилина, М. В. Боль в нижней части спины у пациента с постковидным синдромом. Клиническое наблюдение / М. В. Путилина // *Лечебное дело*. – 2023. – № 1. – С. 143-148. – DOI:10.24412/2071-5315-2023-12963.

20. World Health Organization. WHO COVID-19 dashboard // World Health Organization. – URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19/deaths?m49=001&n=c>.
21. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. 18 Dec 2020. – URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188>.
22. World Health Organization. A Clinical Case Definition of Post COVID-19 Condition by a Delphi Consensus. 6 October 2021. – URL: [https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post\\_COVID-19\\_condition-Clinical\\_case\\_definition-2021.1](https://www.who.int/publications-detail-redirect/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1)
23. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis / C. Fernandez-de-Las-Peñas, K. I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // *J Infect.* – 2024. – Vol. 88. – № 2. – P. 77-88. – DOI: 10.1016/j.jinf.2023.12.004.
24. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis / S. Lopez-Leon, T. Wegman-Ostrosky, C. Perelman [et al.] // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11. – № 1. – P. 16144. – DOI: 10.1101/2021.01.27.21250617.
25. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review / C. Chen, S. R. Hauptert, L. Zimmermann [et al.] // *J Infect Dis.* – 2022. – Vol. 226. – № 9. – P. 1593-1607. – DOI: 10.1093/infdis/jiac136.
26. Pavli, A. Post-COVID syndrome: Incidence, clinical spectrum, and challenges for primary healthcare professionals / A. Pavli, M. Theodoridou, H. C. Maltezou // *Arch Med Res.* – 2021. – Vol. 52. – № 6. – P. 575-581.
27. Persistent symptoms 3 months after a SARS-CoV-2 infection: the post-COVID-19 syndrome? / Y. M. J. Goërtz, M. van Herck, J. M. Delbressine [et al.] // *ERJ Open Res.* – 2020. – Vol. 6. – № 4. – P. 00542-2020. – DOI: 10.1183/23120541.00542-2020.
28. Закиров, Д. Р. Поражения нервной системы на разных стадиях течения COVID-19 у коморбидных больных / Д. Р. Закиров, О. Л. Арямкина // *Вестник СурГУ. Медицина.* – 2022. – № 1 (51). – С. 58-66. – DOI: 10.34822/2304-9448-2022-1-58-66.

29. Баздырев, Е. Д. Коронавирусная инфекция – актуальная проблема XXI века / Е. Д. Баздырев // Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. – 2020. – Т. 9. – № 2. – С. 6-16. – DOI: 10.17802/2306-1278-2020-9-2-6-16.
30. Преображенская, И. С. COVID-ассоциированные когнитивные нарушения / И. С. Преображенская // Consilium Medicum. – 2022. – Т. 24. – № 2. – С. 96-102. – DOI: 10.26442/20751753.2022.2.201512.
31. Екушева, Е. В. Неврологические осложнения COVID-19 и постковидный синдром / Е. В. Екушева, В. В. Ковальчук, И. А. Щукин. – Москва: ООО «АСТ 345», 2022. – 104 с.
32. Захаров, В. В. Постковидный синдром глазами невролога / В. В. Захаров // Поведенческая неврология. – 2021. – № 2. – С. 14-22. – DOI: 10.46393/2712-9675\_2021\_2\_14\_22.
33. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS / J. Gu, E. Gong, B. Zhang [et al.] // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202. – № 3. – P. 415-524. – DOI: 10.1084/jem.20050828.
34. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series / J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel [et al.] // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19. – № 11. – P. 919-929. – DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2.
35. Neuropathologic findings of patients with COVID-19: a systematic review / A. T. Pajo, A. I. Espiritu, A. D. A. O. Apor, R. D. G. Jamora // Neurol Sci. – 2021. – Vol. 42. – № 4. – P. 1255-1266. – DOI: 10.1007/s10072-021-05068-7.
36. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S. E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383. – № 2. – P. 120-128. – DOI: 10.1056/NEJMoa2015432.
37. Koralnik, I. J. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System / I. J. Koralnik, K. L. Tyler // Ann Neurol. – 2020. – Vol. 88. – № 1. – P. 1-11. – DOI: 10.1002/ana.25807.
38. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 / Z. Varga, A. J. Flammer, P. Steiger [et al.] // Lancet. – 2020. – Vol. 395. – № 10234. – P. 1417-1418. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.

39. Gustine, J. N. Immunopathology of hyperinflammation in COVID-19 / J. N. Gustine, D. Jones // *Am. J. Pathol.* – 2021. – Vol. 191. – № 1. – P. 4-17.
40. COVID-19 – neuropathological point of view, pathobiology, and dilemmas after the first year of the pandemic struggle / J. Sieracka, P. Sieracki, G. Kozera [et al.] // *Folia Neuropathol.* – 2021. – Vol. 59. – № 1. – P. 1-16.
41. Østergaard, L. SARS CoV-2 related microvascular damage and symptoms during and after COVID-19: Consequences of capillary transit-time changes, tissue hypoxia and inflammation / L. Østergaard // *Physiol Rep.* – 2021. – Vol. 9. – № 3. – P. e14726. – DOI: 10.14814/phy2.14726.
42. The impact of SARS-CoV-2 on skeletal muscles / M. R. De Giorgio, S. Di Noia, C. Morciano [et al.] // *Acta Myol.* – 2020. – Vol. 39. – № 4. – P. 307-312. – DOI: 10.36185/2532-1900-034.
43. Инвазия и персистенция SARS-CoV-2 в центральной нервной системе: взгляд нейроморфолога / А. Н. Евдокименко, П. Л. Ануфриев, А. А. Каниболоцкий, Е. И. Келли // *Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений.* – 2022. – № 2. – С. 49-55.
44. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 18-22.
45. Endothelial cell damage is the central part of COVID-19 and a mouse model induced by injection of the S1 subunit of the spike protein / G. J. Nuovo, C. Magro, T. Shaffer [et al.] // *Ann Diagn Pathol.* – 2021. – Vol. 51. – P. 151682. – DOI: 10.1016/j.anndiagpath.2020.151682.
46. COVID-19 cognitive deficits after respiratory assistance in the subacute phase: A COVID-rehabilitation unit experience / F. Alemanno, E. Houdayer, A. Parma [et al.] // *PLOS ONE.* – 2021. – Vol. 16. – № 2. – DOI: 10.1371/journal.pone.0246590.
47. Prevalence of mental health conditions and brain fog in people with long COVID: A systematic review and meta-analysis / C. Van der Feltz-Cornelis, F. Turk, J. Sweetman [et al.] // *Gen Hosp Psychiatry.* – 2025. – Vol. 92. – P. 112. – DOI: 10.1016/j.genhosppsy.2024.09.006.

48. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment / M. Almeria, J. C. Cejudo, J. Sotoca [et al.] // *Brain Behav Immun Health*. – 2020. – Vol. 9. – P. 100163. – DOI: 10.1016/j.bbih.2020.100163.
49. The landscape of cognitive function in recovered COVID-19 patients / H. Zhou, S. Lu, J. Chen [et al.] // *J Psychiatr Res*. – 2020. – Vol. 129. – P. 98-102. – DOI:10.1016/j.jpsychires.2020.06.022.
50. Neurologic Features in Severe SARS-CoV-2 Infection / J. Helms, S. Kremer, H. Merdji [et al.] // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382. – № 23. – P. 2268-2270. – DOI: 10.1056/NEJMc2008597.
51. Changes in cognitive functioning after COVID-19: A systematic review and meta-analysis / L. Crivelli, K. Palmer, I. Calandri [et al.] // *Alzheimers Dement*. – 2022. – Vol. 18. – № 5. – P. 1047-1066. – DOI: 10.1002/alz.12644.
52. Assessment of Cognitive Function in Patients After COVID-19 Infection / J. H. Becker, J. J. Lin, M. Doernberg [et al.] // *JAMA Netw Open*. – 2021. – Vol. 4. – № 10. – P. e2130645. – DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.30645.
53. Amalakanti, S. Cognitive assessment in asymptomatic COVID-19 subjects / S. Amalakanti, K. V. R. Arepalli, J. P. Jillella // *Virusdisease*. – 2021. – Vol. 32. – № 1. – P. 146-149. – DOI: 10.1007/s13337-021-00663-w.
54. Когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 / Е. В. Дьякова, Н. С. Спиридонова, Л. И. Мингазова [и др.] // *Практическая медицина*. – 2021. – Т. 19. – № 4. – С. 99-103.
55. Перетечикова, А. В. Нарушения когнитивных функций у пациентов, перенесших COVID19 / А. В. Перетечикова, О. Н. Воскресенская // *Поведенческая неврология*. – 2024. – № 2. – С. 36-40. – DOI: 10.46393/27129675\_2024\_2\_36–40.
56. Вишнева, Е. М. Неврологические аспекты COVID-19 и его влияние на формирование деменции у пожилых людей / Е. М. Вишнева, Н. С. Веснина // *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. – 2021. – № 5. – С. 140-149. – DOI 10.37882/2223-2966.2021.05.07.

57. Age, gender, and territory of COVID-19 infections and fatalities / A. Goujon, F. Natale, D. Ghio [et al.]. – Luxembourg: Publications Office of the European Union, 2020.
58. Undurraga, E. A. COVID-19 case fatality risk by age and gender in a high testing setting in Latin America: Chile, March–August 2020 / E. A. Undurraga, G. Chowell, K. Mizumoto // *Infect Dis Poverty*. – 2021. – Vol. 10. – № 1. – P. 11. – DOI: 10.1186/s40249-020-00785-1.
59. Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // *J Clin Invest*. – 2020. – Vol. 130. – № 5. – P. 2620-2629. – DOI: 10.1172/JCI137244.
60. Cognitive and neuropsychiatric manifestations of COVID-19 and effects on elderly individuals with dementia / S. Alonso-Lana, M. Marquie, A. Ruiz, M. Boada // *Front Aging Neurosci*. – 2020. – Vol. 12. – P. 588872. – DOI: 10.3389/fnagi.2020.588872.
61. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19 / Y. H. Liu, Y. R. Wang, Q. H. Wang [et al.] // *Mol Neurodegeneration*. – 2021. – Vol. 16. – № 1. – P. 48. – DOI: 10.1186/s13024-021-00469-w.
62. Clinical presentation of COVID19 in dementia patients / A. Bianchetti, R. Rozzini, F. Guerini [et al.] // *J. Nutr. Health Aging*. – 2020. – Vol. 24. – P. 560-562.
63. Open SAFELY: factors associated with COVID-19 death in 17 million patients / E. J. Williamson, A. J. Walker, K. Bhaskaran [et al.] // *Nature*. – 2020. – Vol. 584. – P. 430-436.
64. Neurological manifestations and COVID-19: Experiences from a tertiary care center at the Frontline / P. Pinna, P. Grewal, J. P. Hall [et al.] // *J Neurol Sci*. – 2020. – Vol. 415. – P. 116969. – DOI: 10.1016/j.jns.2020.116969.
65. Течение постковидного синдрома легкой степени тяжести у молодых пациентов / Г. С. Ивченко, Н. Н. Лобжанидзе, Д. С. Русина [и др.] // *Терапевтический архив*. – 2023. – Т. 95. – № 8. – С. 674-678.
66. Савченко, Д. В. Особенности нейродинамических показателей психической деятельности студентов с постковидным синдромом / Д. В. Савченко // *Вопросы студенческой науки*. – 2023. – Т. 9. – № 85. – С. 82-86.

67. Sasannejad, C. Long-term cognitive impairment after acute respiratory distress syndrome: a review of clinical impact and pathophysiological mechanisms / C. Sasannejad, E. W. Ely, S. Lahiri // *Crit Care*. – 2019. – Vol. 23. – № 1. – P. 352. – DOI: 10.1186/s13054-019-2626-z.
68. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 / M. S. Woo, J. Malsy, J. Pöttgen [et al.] // *Brain Commun*. – 2020. – Vol. 2. – № 2. – P. fcaa205. – DOI: 10.1093/braincomms/fcaa205.
69. COVID-19 и постковидный синдром. Руководство для невролога / А. П. Рачин, А. В. Котова, И. В. Бородулина [и др.]. – Москва, 2023. – 96 с.
70. Post-COVID-19 Fatigue: Potential Contributing Factors / T. Rudroff, A. C. Fietsam, J. R. Deters [et al.] // *Brain Sci*. – 2020. – Vol. 10. – № 12. – P. 1012. – DOI: 10.3390/brainsci10121012.
71. Перетечикова, А. В. Клинические проявления и вероятные предикторы формирования постковидного синдрома в неврологической практике / А. В. Перетечикова, О. Н. Воскресенская // *Медицинский совет*. – 2023. – Т. 17. – № 21. – С. 168-173. – DOI: 10.21518/ms2023-427.
72. Physical and mental health complications post-COVID-19: Scoping review / S. Shanbehzadeh, M. Tavahomi, N. Zanjari [et al.] // *J Psychosom Res*. – 2021. – Vol. 147. – P. 110525. – DOI: 10.1016/j.jpsychores.2021.110525.
73. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact / H. E. Davis, G. S. Assaf, L. Mccorkell [et al.] // *EClinicalMedicine*. – 2021. – Vol. 38. – P. 101019. – DOI: 10.1101/2020.12.24.20248802.
74. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis / C. Fernandez-de-Las-Reñas, K. I. Notarte, R. Macasaet [et al.] // *J Infect*. – 2024. – Vol. 88. – № 2. – P. 77-88. – DOI: 10.1016/j.jinf.2023.12.004.
75. Астеновегетативный синдром у перенесших COVID-19 / К. Н. Мельников, И. Е. Повереннова, М. А. Качковский [и др.] // *Саратовский научно-медицинский журнал*. – 2022. – Т. 18. – № 1. – С. 128-132.

76. Астенический синдром у пациентов, перенесших COVID-19 / И. А. Золотовская, П. Р. Шацкая, И. Л. Давыдкин, О. А. Шавловская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121. – № 4. – С. 25-30.
77. Wood, E. Role of mitochondria, oxidative stress and the response to antioxidants in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome: a possible approach to SARS-CoV-2 ‘long-haulers’? / E. Wood, K. Hall, W. Tate // *Chronic. Dis. Transl. Med.* – 2021. – Vol. 7. – № 1. – P. 14-26.
78. Fatigue Symptoms Associated With COVID-19 in Convalescent or Recovered COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis / S. Rao, T. Benzouak, S. Gunpat [et al.] // *Ann Behav Med.* – 2022. – Vol. 56. – № 3. – P. 219-234. – DOI: 10.1093/abm/kaab08.
79. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection / L. Townsend, A. H. Dyer, K. Jones [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15. – № 11. – P. e0240784. – DOI: 10.1371/journal.pone.0240784.
80. Systematic review and meta-analysis of the prevalence of chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis (CFS/ME) / E. Lim, Y. Ahn, E. Jang [et al.] // *J Transl Med.* – 2020. – Vol. 18. – № 1. – P. 100. – DOI: 10.1186/s12967-020-02269-0.
81. Глущенко, В. В. Некоторые аспекты постковидного синдрома у пациентов неврологического отделения / В. В. Глущенко, П. В. Стариков, Е. К. Леушин // Вестник НовГУ. Сер.: Медицинские науки. – 2022. – № 2(127). – С. 89-93. – DOI: 10.34680/2076-8052.2022.2(127).89-93.
82. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population-Based Study / K. Stavem, W. Ghanima, M. K. Olsen [et al.] // *Int J Environ Res Public Health.* – 2021. – Vol. 18. – № 4. – P. 2030. – DOI: 10.3390/ijerph18042030.
83. Fatigue outcomes following COVID-19: a systematic review and meta-analysis / K. Poole-Wright, I. Guennouni, O. Sterry [et al.] // *BMJ Open.* – 2023. – Vol. 13. – № 4. – P. e063969. – DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063969.
84. Prevalence and Predictors of Prolonged Cognitive and Psychological Symptoms Following COVID-19 in the United States / J. A. Frontera, A. Lewis, K. Melmed [et al.]

// *Front Aging Neurosci.* – 2021. – Vol. 13. – P. 690383. – DOI: 10.3389/fnagi.2021.690383.

85. Неврологические проявления постковидного синдрома / П. Р. Камчатнов, Р. А. Черемин, Л. А. Скипетрова, А. В. Чугунов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122. – № 3. – С. 7-15.

86. Ludvigsson, J. F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19 / J. F. Ludvigsson // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110. – № 3. – P. 914-921. – DOI: 10.1111/apa.15673.

87. Prevalence and factors associated with symptom persistence: A prospective study of 429 mild COVID-19 outpatients / A. Faycal, A. L. Ndoadoumgue, B. Sellem [et al.] // *Infect Dis Now.* – 2022. – Vol. 52. – № 2. – P. 75-81. – DOI: 10.1016/j.idnow.2021.11.003.

88. COVID-19 psychosis: A potential new neuropsychiatric condition triggered by novel coronavirus infection and the inflammatory response? / S. J. Ferrando, L. Klepacz, S. Lynch [et al.] // *Psychosomatics.* – 2020. – Vol. 61. – P. 551-555. – DOI: 10.1016/j.psym.2020.05.01.

89. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study / A. Parra, A. Juanes, C. P. Losada [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 291. – P. 113254. – DOI: 10.1016/j.psychres.2020.113254.

90. Psychiatric and neuropsychiatric presentations associated with severe coronavirus infections: a systematic review and meta-analysis with comparison to the COVID-19 pandemic / J. P. Rogers, E. Chesney, D. Oliver [et al.] // *Lancet Psychiatry.* – 2020. – Vol. 7. – P. 611-627. – DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30203-0.

91. Depression, anxiety, and acute stress disorder among patients hospitalized with coronavirus disease 2019: a prospective cohort study / C. Parker, D. Shalev, I. Hsu [et al.] // *J Acad Consult Liaison Psychiatry.* – 2021. – Vol. 62 (2). – P. 211-219. – DOI: 10.1016/j.psym.2020.10.001.

92. Мосолов, С. Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARSCoV-2 / С. Н. Мосолов // *Современная*

терапия психических расстройств. – 2021. – № 3. – С. 2-23. – DOI: 10.21265/PSYPH.2021.31.25.001.

93. Patient symptoms and experience following COVID-19: results from a UK-wide survey / S. Buttery, K. E. J. Philip, P. Williams [et al.] // *BMJ Open Resp Res.* – 2021. – Vol. 8. – P. e001075. – DOI: 10.1136/ bmjresp-2021-001075.

94. Post traumatic stress disorder among patients who survived COVID-19 / I. Trabelsi, R. Youssef, O. Hwichi [et al.] // *European Psychiatry.* – 2023. – № 66. – P. 151-155. – DOI: 10.1192/j.eurpsy.2023.372.

95. Дороженок, И. Ю. Соматизированные расстройства аффективного и невротического регистров в условиях пандемии COVID-19 (разборы клинических случаев) / И. Ю. Дороженок // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2020. – Т. 12. – № 6. – С. 137-143. – DOI: 10.14412/20742711-2020-6-137-143.

96. Cutaneous manifestations in hospitalized patients diagnosed as COVID-19 / O. Askin, R. N. Altunkalem, D. D. Altinisik [et al.] // *Dermatol Ther.* – 2020. – Vol. 33. – № 6. – P. e13896. – DOI: 10.1111/dth.13896.

97. Urinary Frequency as a Possibly Overlooked Symptom in COVID-19 Patients: Does SARSCoV-2 Cause Viral Cystitis? / J. N. Mumm, A. Osterman, M. Ruzicka [et al.] // *Eur Urol.* – 2020. – Vol. 78. – № 4. – P. 624-628. – DOI: 10.1016/j.eururo.2020.05.013.

98. Особенности личности как факторы риска развития когнитивных нарушений и аффективной симптоматики у перенесших COVID-19 / А. А. Земляная, В. В. Калинин, И. В. Дамулин [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова.* – 2022. – Т. 122. – № 12. – С. 79-84. – DOI: 10.17116/jnevro202212212179.

99. Тревожность: феноменология, эпидемиология и факторы риска на фоне пандемии, вызванной новым коронавирусом SARS-CoV-2 (COVID-19) / А. Г. Меркин, С. С. Акинфиева, А. В. Мартюшев-Поклад [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2021. – Т. 13. – № 1. – С. 107-112.

100. Влияние психических расстройств на исход COVID-19 / Н. Н. Петрова, В. Э. Пашковский, М. С. Сивашова [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2021. – Т. 13. – № 5. – С. 40-47.

101. COVID-19 and implications for eating disorders / F. Fernández-Aranda, M. Casas, L. Claes [et al.] // *Eur Eat Disord Rev.* – 2020. – Vol. 28. – № 3. – P. 239-245. – DOI: 10.1002/erv.2738.
102. Current and Future Challenges in the Delivery of Mental Healthcare during COVID-19 / M. Gautam, A. Thakrar, E. Akinyemi, G. Mahr // *SN Compr Clin Med.* – 2020. – Vol. 2. – № 7. – P. 865-870. – DOI: 10.1007/s42399-020-00348-3.
103. Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors / M. G. Mazza, R. De Lorenzo, C. Conte [et al.] // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 89. – P. 594-600. – DOI: 10.1016/j.bbi.2020.07.037.
104. Постковидный синдром в психиатрической практике / Н. Н. Петрова, Е. В. Пряникова, Ю. Л. Пустотин [и др.] // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика.* – 2022. – Т. 14. – № 6. – С. 49-54. – DOI: 10.14412/2074-2711-2022-6-49-54.
105. Влияние COVID-19 на мозг: психические и неврологические аспекты / А. Б. Гехт, Р. Г. Акжигитов, М. С. Зинчук [и др.] // *Московская медицина.* – 2021. – № 3(43). – С. 82-89.
106. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA / M. Taquet, S. Luciano, J. R. Geddes, P. J. Harrison // [published correction appears in *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol. 8. – № 1. – P. e1. – DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30509-5.]. *Lancet Psychiatry.* – 2021. – Vol. 8. – № 2. – P. 130-140. – DOI: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
107. Wang, Q. Increased risk of COVID-19 infection and mortality in people with mental disorders: analysis from electronic health records in the United States / Q. Wang, R. Xu, N. D. Volkow // *World Psychiatry.* – 2021. – Vol. 20. – № 1. – P. 124-130. – DOI: 10.1002/wps.20806.
108. Post-acute COVID-19 syndrome in patients after 12 months from COVID-19 infection in Korea / Y. Kim, Bitna-Ha, S. W. Kim [et al.] // *BMC Infect Dis.* – 2022. – Vol. 22. – № 1. – P. 93. – DOI: 10.1186/s12879-022-07062-6.

109. Huang, Y. Generalized anxiety disorder, depressive symptoms and sleep quality during COVID-19 outbreak in China: a web-based cross-sectional survey / Y. Huang, N. Zhao // [published correction appears in *Psychiatry Res.* – 2021. – Vol. 299. – P. 113803. – DOI: 10.1016/j.psychres.2021.113803.]. *Psychiatry Res.* – 2020. – Vol. 288. – P. 112954. – DOI: 10.1016/j.psychres.2020.112954.
110. Psychological Distress and Its Correlates Among COVID-19 Survivors During Early Convalescence Across Age Groups / X. Cai, X. Hu, I. O. Ekumi [et al.] // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2020. – Vol. 28. – № 10. – P. 1030-1039. – DOI: 10.1016/j.jagp.2020.07.003.
111. Weng, L. M. Pain Symptoms in Patients with Coronavirus Disease (COVID-19): A Literature Review / L. M. Weng, X. Su, X. Q. Wang // *J. Pain Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 147-159. – DOI: 10.2147/JPR.S269206
112. Pain during and after COVID-19 in Germany and worldwide: a narrative review of current knowledge / C. H. Meyer-Frießem, J. Gierthmühlen, R. Baron [et al.] // *Pain Rep.* – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. e893. – DOI: 10.1097/PR9.0000000000000893.
113. Determinants of Persistent Post COVID-19 symptoms: Value of a Novel COVID-19 symptoms score / I. Galal, A. A. R. Mohamed Hussein, M. T. Amin [et al.] // *The Egyptian Journal of Bronchology.* – 2021. – Vol. 15. – P. 10. – DOI: 10.1186/s43168-020-00049-4.
114. Persistence of symptoms and quality of life at 35 days after hospitalization for COVID-19 infection / L. Jacobs, E. Paleoudis, D. Bari [et al.] // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 11. – № 15(12). – P. e0243882. – DOI: 10.1371/journal.pone.0243882.
115. Karaarslan, F. Long COVID: rheumatologic/musculoskeletal symptoms in hospitalized COVID-19 survivors at 3 and 6 months / F. Karaarslan, F. D. Guneri, S. Kardes // *Clin Rheumatol.* – 2022. – Vol. 41. – P. 289-296. – DOI: 10.1007/s10067-021-05942-x.
116. Characteristics and influence on quality of life of new-onset pain in critical COVID-19 survivors / A. Ojeda, A. Calvo, T. Cuñat [et al.] // *Eur J Pain.* – 2022. – Vol. 26. – № 3. – P. 680-694. – DOI: 10.1002/ejp.1897.

117. A Review of Persistent Post-COVID Syndrome (PPCS) / B. Oronsky, C. Larson, T. C. Hammond [et al.] // *Clin. Rev. Allergy Immunol.* – 2023. – Vol. 64. – № 1. – P. 66-74. – DOI: 10.1007/s12016-021-08848-3.
118. Walitt, B. A clinical primer for the expected and potential post-COVID-19 syndromes / B. Walitt, E. Bartrum // *Pain Rep.* – 2021. – Vol. 6. – № 1. – P. e887. – DOI: 10.1097/PR9.0000000000000887.
119. Prevalence and characteristics of new-onset pain in COVID-19 survivors, a controlled study / F. H. C. Soares, G. T. Kubota, A. M. Fernandes [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2021. – Vol. 25. – № 6. – P. 1342-1354. – DOI: 10.1002/ejp.1755.
120. Каратеев, А. Е. Хроническая скелетно-мышечная боль, ассоциированная с перенесенной инфекцией SARS-CoV-2 / А. Е. Каратеев, А. М. Лиля, Л. И. Алексеева // *Доктор.Ру.* – 2021. – Т. 20. – № 7. – С. 7-11. – DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-7-7-11.
121. Bolay, H. COVID-19 is a Real Headache! / H. Bolay, A. Gül, B. Baykan // *Headache.* – 2020. – Vol. 60. – № 7. – P. 1415-1421. – DOI: 10.1111/head.13856.
122. Strong associations and moderate predictive value of early symptoms for SARS-CoV-2 test positivity among healthcare workers, the Netherlands, March 2020 / A. Tostmann, J. Bradley, T. Bousema [et al.] // *Euro Surveill.* – 2020. – Vol. 25. – № 16. – P. 2000508. – DOI: 10.2807/1560-7917.ES.2020.25.16.2000508.
123. Headache as an acute and post-COVID-19 symptom in COVID-19 survivors: A meta-analysis of the current literature / C. Fernández-de-Las-Peñas, M. Navarro-Santana, V. Gómez-Mayordomo [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28. – № 11. – P. 3820-3825. – DOI: 10.1111/ene.15040.
124. Factors associated with the presence of headache in hospitalized COVID-19 patients and impact on prognosis: a retrospective cohort study / J. Trigo, D. García-Azorín, Á. Planchuelo-Gómez [et al.] // *J Headache Pain.* – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 94. – DOI: 10.1186/s10194-020-01165-8.
125. Нестеровский, Ю. Е. Головная боль и другие неврологические симптомы в структуре клинической картины новой коронавирусной инфекции (COVID-19) /

Ю. Е. Нестеровский, Н. Н. Заваденко, А. А. Холин // Нервные болезни. – 2020. – № 2. – С. 60-68. – DOI: 10.24411/2226-0757-2020-12181.

126. Headache: A striking prodromal and persistent symptom, predictive of COVID-19 clinical evolution / E. Caronna, A. Ballvé, A. Llauroadó [et al.] // Cephalalgia. – 2020. – Vol. 40. – № 13. – P. 1410-1421. – DOI: 10.1177/0333102420965157.

127. Post-COVID-19 persistent headache: a multicentric 9-months follow-up study of 905 patients / D. Garcia-Azorin, A. Layos-Romero, J. Porta-Etessam [et al.] // Cephalalgia. – 2022. – Vol. 42. – № 8. – P. 804-809.

128. Sampaio Rocha-Filho, P. A. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management / P. A. Sampaio Rocha-Filho // Headache. – 2022. – Vol. 62. – № 6. – P. 650-656. – DOI: 10.1111/head.14319.

129. Characteristics of headache attributed to COVID-19 infection and predictors of its frequency and intensity: A cross sectional study / R. Magdy, M. Hussein, C. Ragaie [et al.] // Cephalalgia. – 2020. – Vol. 40. – № 13. – P. 1422-1431. – DOI: 10.1177/0333102420965140.

130. Al-Hashel, J. Y. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic on patients with migraine: a web-based survey study / J. Y. Al-Hashel, I. I. Ismail // J Headache Pain. – 2020. – Vol. 21. – № 1. – P. 115. – DOI: 10.1186/s10194-020-01183-6.

131. Migraine care in the era of COVID-19: clinical pearls and plea to insurers / C. L. Szperka, J. Ailani, R. Barmherzig [et al.] // Headache. – 2020. – Vol. 60. – № 5. – P. 833-842. – DOI: 10.1111/head.13810.

132. The impact of COVID-19 pandemic on headache symptoms and drug withdrawal among patients with medication overuse headache: a cross-sectional study / C. Li, Y. Li, M. Ma [et al.] // J Headache Pain. – 2021. – Vol. 22. – № 1. – P. 41. – DOI: 10.1186/s10194-021-01256-0.

133. Post-acute COVID-19 syndrome (PCS) and health-related quality of life (HRQoL)- A systematic review and meta-analysis / P. Malik, K. Patel, C. Pinto [et al.] // J Med Virol. – 2022. – Vol. 94. – № 1. – P. 253-262. – DOI:10.1002/jmv.27309.

134. Качество жизни и психические расстройства в постковидном периоде (систематический обзор) / А. В. Семакин, С. В. Федосенко, В. А. Малиновский [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2023. – Т. 22. – № 4. – С. 188-200. – DOI: 10.20538/1682-0363-2023-4-188-200.
135. Quality of life and ability to work of patients with Post-COVID syndrome in relation to the number of existing symptoms and the duration since infection up to 12 months: a cross-sectional study / C. Lemhöfer, C. Sturm, D. Loudovici-Krug [et al.] // Qual Life Res. – 2023. – Vol. 32. – № 7. – P. 1991-2002. – DOI: 10.1007/s11136-023-03369-2.
136. Clinical characterization and factors associated with quality of life in Long COVID patients: Secondary data analysis from a randomized clinical trial / M. Samper-Pardo, S. León-Herrera, B. Oliván-Blázquez [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18. – № 5. – P. e0278728. – DOI: 10.1371/journal.pone.0278728.
137. Seven Months after Mild COVID-19: A Single-Centre Controlled Follow-Up Study in the District of Constance (FSC19-KN) / E. Haberland, J. Haberland, S. Richter [et al.] // Int J Clin Pract. – 2022. – Vol. 2022. – P. 8373697. – DOI: 10.1155/2022/8373697.
138. Козубенко, О. В. Гигиеническая оценка питания и качество жизни пациентов с постковидным синдромом / О. В. Козубенко, А. В. Ерина // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2024. – Т. 12. – № 1. – С. 55-66.
139. Оценка качества жизни, связанного со здоровьем, у пациентов с постковидным синдромом / С. И. Филиппченкова, Е. А. Евстифеева, Л. А. Мурашова [и др.] // Международный журнал медицины и психологии. – 2022. – Т. 5. – № 5. – С. 24-29.
140. Клинико-психологический профиль и качество жизни пациентов с постковидным синдромом / Л. В. Чичановская, Т. А. Слюсарь, Ю. В. Абраменко [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2023. – Т. 123. – № 4. – С. 53-58. – DOI: 10.17116/jnevro202312304153.
141. Перетечикова, А. В. Факторы, влияющие на качество жизни пациентов при неврологических проявлениях постковидного синдрома / А. В. Перетечикова, О. Н.

- Воскресенская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124. – № 9. – С. 44-50. – DOI: 10.17116/jnevro202412409144.
142. Impaired health-related quality of life in long-COVID syndrome after mild to moderate COVID-19 / S. Malesevic, N. A. Sievi, P. Baumgartner [et al.] // SciRep. – 2023. – Vol. 13. – № 1. – P. 7717. – DOI: 10.1038/s41598-023-34678-8.
143. Качество жизни пожилых пациентов с постковидным синдромом / Е. А. Евстифеева, С. И. Филиппченкова, П. А. Воробьев [и др.] // Клиническая геронтология. – 2022. – Т. 28. – № 11-12. – С. 6-11.
144. Long-Term Symptoms and Quality of Life in Persons with COVID-19 / N. Yalçın-Çolak, Ç. Kader, Ş. Eren-Gök [et al.] // Infect Dis Clin Microbiol. – 2023. – Vol. 5. – № 3. – P. 212-220. – DOI: 10.36519/idcm.2023.248.
145. Парфенов, В. А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию / В. А. Парфенов, А. А. Кулеш // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14. – № 3. – С. 4-11. – DOI: 10.14412/2074-2711-2022-3-4-11.
146. Аронова, Е. С. Ревматологические маски постковидного синдрома / Е. С. Аронова, Б. С. Белов, Г. И. Гриднева // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18. – № 8. – С. 42-46. – DOI: 10.33978/2307-3586-2022-18-8-42-46.
147. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment / Z. S. Nasreddine, N. A. Phillips, V. Bédirian, S. Charbonneau [et al.] // Journal of the American Geriatrics Society. – 2005. – Vol. 53. – № 4. – P. 695-699.
148. Касьянов, С.А. Психологические тесты / С.А. Касьянов. – Москва : Эксмо, 2006. – 336 с. – ISBN 978-5-699-03239-6. – Текст: непосредственный
149. Spielberger, C. D. Manual for the State-Trait Anxiety Inventory / C. D. Spielberger, R. L. Gorsuch, R. E. Lushene // Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1970. – Spielberger C.D. Test Anxiety Inventory: Preliminary professional manual. – Menlo Park, 1980. – Адаптация методики Ю.Л. Ханина. Ханин Ю.Л. Краткое руководство к шкале реактивной и личностной тревожности Ч.Д. Спилбергера. – Ленинград, 1976. – 18 с.

150. Beck, A. T. Beck Depression Inventory–II / A. T. Beck, R. A. Steer, G. Brown // Institution: American Psychological Association. – 2011. – URL: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/t00742-000> (date accessed: 23.08.2024). – Text : electronic.
151. The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue / E. M. Smets, B. Garssen, B. Bonke, J. C. De Haes // *Journal of Psychosomatic Research*. –1995. – Vol. 39. – № 3. – P. 315-325.
152. The development and psychometric validation of the central sensitization inventory / T. G. Mayer, R. Neblett, H. Cohen [et al.] // *Pain Pract.* – 2012. – Vol. 12. – № 4. – P. 276-285. – DOI:10.1111/j.1533-2500.2011.00493.x.
153. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). (DN4 - Douleur Neuropathique en 4 Questions) / D. Bouhassira, N. Attal, H. Alchaar [et al.] // *Pain.* – 2005. – Vol. 114. – № 1-2. – P. 29-36. – DOI: 10.1016/j.pain.2004.12.010.
154. SF-36 Health Survey. Manual and interpretation guide. SF-36 (Medical Outcomes Study Short-Form 36) / J. E. Ware, K. K. Snow, M. Kosinski, B. Gandek. – The Health Institute, New England Medical Center. Boston, Mass. – 1993.
155. Links between COVID-19 and Alzheimer's Disease-What Do We Already Know? / E. Rudnicka-Drożak, P. Drożak, G. Mizerski [et al.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2023. – Vol. 20. – № 3. – P. 2146. – DOI: 10.3390/ijerph20032146.
156. COVID-19 and Alzheimer's Disease / M. Ciaccio, B. Lo Sasso, C. Scazzone [et al.] // *Brain Sci.* – 2021. – Vol. 11. – № 3. – P. 305. – DOI: 10.3390/brainsci11030305.
157. The Impact of Coronavirus Disease 2019 Epidemic on Dizziness/Vertigo Outpatients in a Neurological Clinic in China / C. Li, D. Guo, X. Ma [et al.] // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 12. – P. 663173. – DOI: 10.3389/fneur.2021.663173.
158. Типичная практика лечения пациентов с хронической мигренью / В. А. Головачева, А. А. Головачева, А. Р. Таршилова, В. В. Осипова // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2024. – Т. 16. – № 1S. – С. 31-37. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-1S-31-37.

159. Головачева, В. А. Хроническая скелетно-мышечная боль в спине: ошибки при ведении пациентов и вопросы оптимизации / В. А. Головачева, А. А. Головачева, А. Р. Таршилова // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16. – № 3. – С. 103-109. – DOI: 10.14412/2074-2711-2024-3-103-109.
160. Неврологические маски постковидного синдрома / О. Н. Воскресенская, А. А. Кулеш, А. В. Перетечикова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2025. – Т. 17. – № 3. – С. 4-10.
161. Осипова, Д. В. Когнитивные нарушения у пациентов с хронической болью в спине: возможные подходы к терапии / Д. В. Осипова, Е. Г. Филатова, Н. В. Латышева // Фарматека. – 2019. – № 13 (26). – С. 40-46.
162. Осипова, Д. В. Нарушение памяти и внимания у пациентов с хронической мигренью: недооцененные симптомы / Д. В. Осипова, Н. В. Латышева, Е. Г. Филатова // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 2019. – №2 (119). – С. 39-43.