

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
БУХАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

КУДРАТОВА ШАХОДАТ РАМАЗОНОВНА

**НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРЕДИКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ
НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ
ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19**

МОНОГРАФИЯ

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение	5
Глава I. Обзор литературы	
§ 1.1. Актуальные вопросы неврологических нарушений при менопаузе у женщин, перенёсших COVID -19	
§ 1.2. Причинно-следственные факторы менопаузы у женщин в период пандемии	
§ 1.3. Патогенез неврологических нарушений при менопаузе у женщин, перенёсших COVID -19	
§ 1.4. Особенности неврологических расстройств у женщин, перенесших COVID -19 в период менопаузы	
§ 1.5. Типы психоневрологических расстройств у женщин, перенесших COVID -19 в период менопаузы	
Глава II. Материалы и методы исследования	
§ 2.1. Общая характеристика клинического материала	
§ 2.2. Общеклинические методы исследования	
§ 2.3. Методы комплексного нейропсихологического анализа	
Глава III. Результаты собственных исследований	
§ 3.1. Клинико- анамнестическая характеристика обследуемых женщин	
Глава IV. Уровень цитокинового статуса у женщин в менопаузе, перенесших COVID-19	
§ 4.1. Уровень провоспалительных цитокинов у женщин в менопаузе, не болевшие COVID-19	
§ 4.2. Оценка состояния провоспалительных цитокинов у женщин с менопаузой, переболевших COVID-19	
§ 4.3. Оценка состояния противовоспалительных цитокинов у женщин с менопаузой, переболевших и не переболевших COVID-19	
Заключение	
Выводы	

Практические рекомендации

Список литературы

СПИСОК УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	-	Артериальное давление
АДГ		Антидиуретический гормон
АН		Астенические нарушения
БЦА		Брахицефальные артерия
ВМС	-	Вазомоторные симптомы
ВОЗ	-	Всемирная организация здравоохранения
ГСК	-	Гемопозитические стволовые клетки
ГЭБ	-	Гематоэнцефалический барьер
ДИ	-	Доверительный индекс
ДС		Дуплексное сканирование
ЖКТ	-	Желудочно-кишечный тракт
ИБС	-	Ишемическая болезнь сердца
ИЛ	-	Интерлейкин
ИМТ	-	Индекс массы тела
ИФА		Иммуноферментный анализ
КН		Когнитивные нарушения
КС		Климактерический синдром
ЛГ	-	Лютенизирующий гормон
МГТ		Менопаузальная гормональная терапия
ММИ	-	Модифицированный менопаузальный индекс
МС		Метаболический синдром
ОР	-	Относительный риск
ОШ	-	Относительный шанс
ПКС	-	Постковидный синдром
ПМ	-	Последняя менструация
ПМС		Постменопаузальный синдром
СК	-	Стволовые клетки
ССС		Сердечно-сосудистая система

СТГ		Соматотропный гормон
ТДР		Тревожно-депрессивные расстройства
УЗДГ		Ультразвуковая доплерография
ФСГ	-	Фолликулостимулирующий гормон
ЦДК		Цветное дуплексное картирование
ЦНС	-	Центральная нервная система
ЧМТ		Черепно-мозговая травма
COVID-19	-	Новое коронавирусное заболевание
KI		Индекс Кердо
LONG		Постковидный синдром
COVID	-	
SARS-CoV-2	-	Коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома-2
STRAW	-	Стадии репродуктивного старения (Stages of reproductive aging workshop)
E2	-	Эстрадиол

ВВЕДЕНИЕ

Во всем мире в после первых сообщений о новом коронавирусном заболевании (COVID-19) в Китае в конце 2019 года инфекция, вызванная коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), быстро распространилась, вызвав глобальную пандемию. На сегодняшний день, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) «...количество больных новой коронавирусной инфекцией во всем мире превысило 771 млн., а частота летальных исходов более 6,9 млн...»¹. В то время как клинические испытания безопасных и эффективных противовирусных агентов продолжаются, а программы разработки вакцин ускоряются, все большую озабоченность вызывают долгосрочные последствия инфекции SARS-CoV-2.

Изучение неврологических и депрессивных расстройств и их ассоциация с COVID-19 является актуальной проблемой в неврологии. В связи с эпидемией Всемирной организацией здравоохранения «...объявлена чрезвычайная ситуация международного значения в области здравоохранения, а риски на глобальном уровне оцениваются как очень высокие...»².

В настоящее время, по всему миру проводятся научные исследования по изучению механизмов развития различных расстройств в неврологической сфере, а также повышение эффективности проводимых лечебных методов. Симптоматическое проявление климактерического периода может наблюдаться у 7 из 10 женщин, которые находятся в фазе менопаузального перехода и в ранней постменопаузе. В основном, в период ранней постменопаузы изменения в качестве жизни зависят от наличия и выраженности менопаузальных симптомов. Женщины, находящиеся в постменопаузальном периоде с вазомоторными симптомами (ВМС) отмечают у себя патологические изменения в когнитивных функциях,

¹ <https://covid19.who.int>

² [https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-\(2005\)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-\(2019-ncov\)](https://www.who.int/ru/news-room/detail/30-01-2020-statement-on-the-second-meeting-of-the-international-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novel-coronavirus-(2019-ncov))

которые в основном проявляются затрудненность в планировании рабочего времени, организации труда, решения проблем, а также снижение концентрации внимания и памяти. Ассоциация таких изменений с COVID-19 остаются актуальными направлениями научных исследований по этой проблеме.

В нашей стране реализуются комплексные широкомасштабные программы по раннему выявлению, качественной диагностике и лечению неврологических заболеваний у женщин, в частности одной из основных задач современного здравоохранения является «...проведение комплексных мер по коренному улучшению качества и расширению спектра высокотехнологичной специализированной помощи больным с заболеваниями нервной системы...»³. Постановление предполагает активное внедрение в систему специализированной медицинской помощи достижений современной научно-исследовательской деятельности по всем направлениям медицины.

Для предотвращения распространения COVID-19 в Республики Узбекистан 19 марта 2020 года был принят Указ Президента от № ПФ-5969 «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия на отрасли экономики коронавирусной пандемии и глобальных кризиса явлений» и 23 марта была принято Постановление Кабинета Министров Республики Узбекистан № 176 “О дополнительных мерах против распространения коронавирусной инфекции“ и постановление от 10 ноября 2020 № ПП-4887 «О дополнительных мерах по обеспечению здорового питания населения » и № ПП-4891 от 12 ноября 2020 г. «О дополнительных мерах по обеспечению общественного здоровья путем дальнейшего повышения эффективности работ по медицинской профилактике», данное диссертационное исследование в определенной степени способствует выполнению задач,

³ Постановление Президента Республики Узбекистан, от 20.06.2017 г. № ПП-3071 «О мерах по дальнейшему развитию специализированной медицинской помощи населению Республики Узбекистан на 2017 — 2021 годы». <https://lex.uz/docs/3238682>

поставленных в этом и других нормативных документах, связанных с данной деятельностью.

В связи с этим определенный интерес представляют особенности иммунологической реактивности у женщин в пери и постменопаузе после появления COVID-19 и их связь с клиническим течением заболевания. Это позволит определить новые возможности терапии с применением иммунокорректирующих препаратов у женщин климактерического возраста.

Работа выполнена в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий Республики Узбекистан по разделу VI «Медицина и фармакология».

Перименопауза, также известная как переход к менопаузе, представляет собой период между снижением функции яичников и постоянным прекращением менструаций у женщин. Неустойчивые колебания уровня гормонов приводят к различным физическим проявлениям, включая приливы, ночную потливость, вазомоторную дисфункцию и сухость влагалища (Lee P.J., Liaw J.J., 2017).

Действительно, менопауза считается «окном уязвимости» для женщин. Кроме того, по мере перехода к менопаузе у многих женщин наблюдается снижение когнитивных функций и потеря памяти (Jahromi M., Zare A., 2015). Наиболее важным изменением во время перехода к менопаузе является колебание уровня гормонов, особенно падение уровня эстрогена. Появляется все больше доказательств того, что уровни гормонов в сыворотке влияют на познание и память во время перехода к менопаузе (Мазо Г. Э., Дубинина Е. Е., 2014).

Средний возраст наступления менопаузы во всем мире составляет 48,8 года (95% ДИ 48,3—49,2) со значительными колебаниями этого показателя в зависимости от географического региона проживания женщин.

Хотя ранее это рассматривалось как репродуктивный и психологический переход, недавнее современное исследование показало, что перименопауза в значительной степени является неврологическим переходом

по своей природе (Талалаенко Ю.А., 2015). Симптомы менопаузы, возникающие во время перименопаузы, указывают на нарушения в нескольких системах, регулируемых гормонами. Колебания сывороточных гормонов, включая половые гормоны, эстрогены, могут влиять на структуру и функцию центральной нервной системы через сеть гормональных рецепторов (Ахмедова Ж.К., Хайбуллаева Г.Ф., 2018).

Таким образом, имеет клиническое значение изучение изменений функций головного мозга и изучение связи между уровнями гормонов в сыворотке крови и функциями мозга у женщин в менопаузе.

Монография проводилось в соответствии с планом научно-исследовательских работ Бухарского государственного медицинского института (06.2022 PhD 147) в рамках темы «Раннее выявление, диагностика и разработка новых методов лечения и профилактики патологических факторов, влияющих на здоровье населения Бухарской области после периода эпидемии вирус COVID-19» (2022-2026 гг.).

Изучить структуру неврологических нарушений у женщин в период менопаузы, перенесших COVID-19, установить нейроиммунологические цитокины-предикторы развития неврологического дисбаланса в постковидном периоде.

изучить частоту неврологических осложнений постковидного периода среди женщин в менопаузе;

изучить структуру постковидных вегетативных и когнитивных изменений у женщин в менопаузе с помощью нейропсихологических шкал;

изучить состояние иммунологической реактивности у женщин на основании определения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 противовоспалительные цитокины ИЛ-4, ИЛ-10 с развитием неврологических постковидных осложнений у женщин в менопаузе;

провести корреляционную взаимосвязь между неврологическим и иммунологическим (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-10) методами у женщин с неврологическими расстройствами;

разработать прогностическую шкалу рисков развития неврологических расстройств у женщин в менопаузе и алгоритм ее профилактики.

явились данные проспективного анализа клинического обследования 131 женщин в менопаузе, которые разделены на 2 группы. I группа состояла из 89 пациенток в постковидном периоде, во II группу вошли 42 женщины в период менопаузы не болевших COVID-19 инфекцией.

явились образцы венозной крови и сыворотки крови женщин для иммунологических исследований, результаты клинических, нейропсихологических и инструментальных исследований.

В работе использованы клиничко-неврологические, гормональные, иммунологические, лабораторные методы, нейропсихологическое обследование, инструментальное (дуплексное сканирование сосудов головного мозга) и статистические методы исследования.

разработана прогностическая шкала прогнозирования риска развития неврологических расстройств для женщин менопаузального периода, перенесших COVID-19.

проведено комплексное исследование центральной и вегетативной нервной системы у женщин менопаузального периода на фоне перенесенного COVID-19.

изучена корреляционная взаимосвязь неврологического дефицита с иммунологическими и гормональными изменениями у женщин менопаузального периода, перенесших коронавирусную инфекцию.

на основе полученных данных были установлены иммунологические маркеры диагностики неврологического дефицита для ранней терапии, реабилитации и профилактики различных осложнений.

разработан комплекс мероприятий, направленных на усовершенствование диагностики, прогнозирование развития и лечебно-профилактические мероприятия неврологических нарушений у женщин менопаузального периода, перенесших коронавирусную инфекцию;

научно обоснована значимость влияние коронавирусной инфекции развития неврологических и депрессивных расстройств у женщин менопаузального периода и разработаны методические рекомендации;

на основе полученных результатов исследования разработано прогностическая шкала для комплексной оценки риска развития неврологических осложнений у женщин менопаузального периода, перенесших COVID-19.

Исследования основана на подходе и методах, использованных в работе, совместимости теоретических данных с полученными результатами, методологической правильности проведенных исследований, достаточном количестве пациентов, обработке результатов с использованием статистических методов, сопоставление результатов исследования с зарубежными и отечественными данными, а также вывод и его обоснование с подтверждением полученных результатов компетентными структурами.

Объясняется тем, что возникновение неврологических осложнений у женщин менопаузального периода перенесших COVID-19, а также возникновение неврологических нарушений изменением функционального состояния центральной нервной системы, активности показателей биохимической и иммунной системы, и их взаимосвязь, раскрывают новые аспекты патогенеза данной патологии.

Практическая значимость результатов исследования объясняется представленной возможностью использовать методологические подходы к интерпретации результатов опросников выявляемых неврологических нарушений, а также гормональных показателей, параметров провоспалительных цитокинов у женщин менопаузального периода, перенесших коронавирусную инфекцию.

Внедрение результатов исследования. На основании результатов исследования по влиянию коронавирусной инфекции на течения тяжести климактерического синдрома, а также на развития неврологических и депрессивных расстройств у женщин менопаузального периода:

утверждены методические рекомендации «Способы прогнозирования неврологических расстройств у женщин в менопаузе перенесших COVID-19» (Справка экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23- m/045 от 9 июня 2023 года) «Оптимизация методов диагностики когнитивных расстройств у женщин в менопаузе перенёсших COVID-19» (утверждено в Министерстве здравоохранения 15.06.2023 г. 23- m/047)

Полученные научные результаты, клинико-патогенетическое обоснование принципов постановки индивидуального прогноза развития климактерических расстройств у женщин менопаузального периода, перенесших коронавирусную инфекцию внедрены в практическую деятельность здравоохранения, в частности:

Вобкентского, Бухарского районных медицинских объединений Бухарской области и городская больница города Бухары (Заключение экспертного совета Бухарского государственного медицинского института № 23-х/011 от 14 июля 2023 года). Внедрение полученных результатов в практику дает возможность использовать данный метод для постановки индивидуального прогноза развития климактерических расстройств. Индивидуальный прогноз развития климактерического синдрома позволит врачам различных специальностей выделить группу женщин менопаузального периода с высоким риском развития данной патологии для своевременного проведения комплекса лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение частоты и тяжести климактерических нарушений.

ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

§ 1.1. Актуальные вопросы неврологических нарушений при менопаузе у женщин перенесших COVID -19

Пандемия COVID–19 уже более 1,5 лет не снижает своей актуальности, создавая постоянную нагрузку для системы здравоохранения во всем мире [3; С. 35-39, 6; С. 9, 50; С. 201-209]. Согласно данным ВОЗ, количество женщин климактерического возраста составляет около 10% от всего населения земного шара [34; С. 65-67]. С каждым годом, количество женщин климактерического периода в среднем возрастает на 25 млн. Исходя из этих данных, на сегодняшний день в мире колоссальное значение имеет состояние здоровья и сохранение трудоспособности женщин «эlegantного возраста». По данным многочисленных исследований, у женщин репродуктивного возраста отмечается более низкая смертность от коронавирусной инфекции, по сравнению с представителями мужского пола, однако следует отметить, у женщин в период постменопаузы данное преимущество частично теряется [14; С. 43, 20; С. 101-103, 46; С. 36-40, 105; Р. 3-16].

На организм человека в распространении вирусной инфекции значительное влияние оказывает стрессовые ситуации, которые способствуют поиску и разработке новых современных эффективных способов защиты. При пандемии COVID-19, особенно на самых начальных ее этапах, терапия была направлена на лечение респираторных симптомов, однако спустя некоторое время, после проведения дальнейших наблюдений, было установлено, что COVID-19 несет целый спектр различных расстройств в неврологической сфере. К основным неврологическим нарушениям относятся anosmia, судороги, инсульты, спутанность сознания, энцефалопатия и полный паралич [11; С. 54-60, 59; С. 213-216, 115; Р. 725-733].

В настоящее время, наиболее актуальным и востребованным темой изучения считается определение патологического влияния вируса COVID-19

на функциональную активность ЦНС. На сегодняшний день, научно доказанным фактом является то, что у людей, у которых ранее отмечались нарушения в психической сфере, во время вынужденной изоляции в период пандемии COVID-19 выявлялись более высокий уровень тревожности, депрессивных расстройств и одиночества в отличие от условно-здоровых лиц [29; С. 1-12, 47; С. 363, 50; С. 201-209].

У всех пациентов, которые ранее перенесли коронавирусную инфекцию независимо от степени тяжести COVID-19 может наблюдаться развитие постковидного синдрома (ПКС), которая имеет довольно разнообразную клиническую картину. Следует отметить, что наиболее распространенными клиническими картинами ПКС в настоящее время являются астенические нарушения (АН), тревожно-депрессивные расстройства (ТДР) и когнитивные нарушения (КН) [21; С. 14-22, 22; С. 97-105, 64; С. 137].

T. Greenhalgh и соавт. [65; С. 95-96] провели исследование и впервые определили ПКС как заболевание, связанное с COVID-19, развитие которой наблюдается в среднем после трех недель после появления его первых признаков. Остаточные симптомы, сохраняющиеся после выздоровления от COVID-19 были выделены со стороны E.M. Amenta и соавт. [69; С. 1-7, 74; P. 545-550, 79; P. 211-212].

Частота заболеваемости ПКС составляет от 10 до 35%, а для пациентов, которые были госпитализированы может достигать около 85% [15; С. 89-93]. Исходя из этого, наиболее актуальным в настоящее время считается изучение у представительниц женского пола физиологических и патологических процессов при переходе от репродуктивного возраста к старости и обеспечение здоровья, повышения качества жизни, в том числе в профессиональной и социальной деятельности. Ученых различных специальностей в настоящее время особое внимание направлено на изучение комплекса проблем, которые возникают у женщин в постменопаузный период [28; С. 11-14, 36; С. 85-90]. В результате инволюции репродуктивной

системы у женщин происходит гормональная перестройка, которая в свою очередь сопровождается изменением композиционного состава тела и способствует формированию постменопаузального синдрома (ПМС) [3; С. 35-39, 28; С. 11-14].

В течении определенного времени женщин, наиболее всего беспокоят «переходные» симптомы, такие как вегето-сосудистые и психоэмоциональные расстройства, а затем они сменяются нарушениями в обменно-эндокринной сфере, которые представляют собой более серьезную опасность для здоровья женщин данного периода, так как отмечается высокая вероятность развития таких заболеваний, как остеопороз, инсульт, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца (ИБС), инфаркт, а вместе с тем нередко способствуют потере трудоспособности, нарушению психосоциальной адаптации в семейной, профессиональной и интеллектуальной сферах жизни, а в некоторых случаях возможно и инвалидизация [37; С. 82-84, 42; С. 317-326, 69; С. 1-7, 71; С. 79-83, 77; Р. 889-891, 89; Р 2825-2826].

В развитых странах частота летальных исходов от поздних осложнений ПМС составляет около 26%, а в Российской Федерации более 60% [87; Р 114-115, 111; Р 88-90]. Даже на сегодняшний день, изучается взаимосвязь между половыми стероидами и регуляцией иммунной системы, а также проводятся исследования по выявлению их потенциального защитного эффекта при COVID-19 [12; С. 65-72, 96; Р. 2555-2568]. Согласно результатам некоторых научных трудов, посредством связывания половых гормонов со специфическими рецепторами, которые экспрессируются в макрофагах, дендритных клетках, лимфоцитах и в лимфоидных тканях могут влиять на функцию иммунной системы [97; Р. 13013, 103; Р. 24403].

В женском цикле менопаузальный период считается особым периодом, которая сопровождается различными изменениями в гормональном статусе, физическом и психологическом развитии. Симптоматическое проявление климактерического периода может наблюдаться у 7 из 10 женщин, которые

находятся в фазе менопаузального перехода и в ранней постменопаузе. Необходимо подчеркнуть, что от наличия и степени выраженности симптомов менопаузального перехода зависят изменения в качестве жизни женщин, находящихся на ранней постменопаузе [28; С. 11-14, 92; Р. 393-394].

Стероидный половой гормон - эстроген считается наиболее изученным гормоном и имеет широкий спектр применения в лечении инфекционных агентов. По всему миру на сегодняшний день в различных лабораториях активно изучается иммуномодулирующая эффективность применения эстрогена в лечении SARSCoV-2. По данным литературы известно, что гормон эстроген обладает противовирусным действием, в отношении таких вирусов как гриппа, гепатита С и SARS [12; С. 65-72, 88; Р. 944-949].

Усиление синтеза интерферона I и III типов при повышении концентрации эстрогена и/или активация рецептора эстрогена α (ER α) было доказано еще до пандемии коронавирусной инфекции, в результате чего значительно снижается титр вируса [34; С. 65-67, 118; Р. 4081]. Выявлено также, что в результате активации ER α происходит ингибирование воспалительного ответа и продукцию воспалительных белков посредством регуляции лимфоцитами, макрофагами и нейтрофилами [117; Р. 291-303].

Имелись предположения, о том, что у женщин более молодого возраста острая фаза COVID-19 протекает значительно легче, но согласно данным недавно проведенных исследований, было установлено, что случаи затяжного течения COVID-19 чаще встречаются у женщин моложе 50 лет [94; Р. 3559-3567], а также в данных обзорах подчеркивается особая тяжесть и полиморфность проявлений ПКС. В особую группу риска развития ПКС после перенесения COVID-19 входят женщины, находящиеся в период пери- и постменопаузы [72; С. 163-165, 129; Р.2406-2415].

В постменопаузальном периоде у женщин с ВМС чаще всего выявляются когнитивные нарушения, которые выражаются в затруднении планировании рабочего времени, организации труда и решения проблем, а

также в снижении концентрации внимания и памяти [10; С. 88-93, 31; С. 23-27].

Тесная корреляционная взаимосвязь согласно результатам исследования здоровья женщин среднего возраста в Сиэтле была выявлена между такими основными предъявляемыми жалобами, как нарушение сна, рассеянностью, сложностью с концентрацией внимания и степенью выраженности приливов жара, тревожности, депрессивных нарушений, стрессоустойчивости [87; P.114-115, 112; P. 679-680]. Около 50% женщин с менопаузальным синдромом предъявляют жалобы на выполнение трудовых обязанностей, а у 5% женщин воздействие чрезвычайно тяжелое [89; P. 2825-2826].

Следует отметить, что в эпоху пандемии COVID-19 стало ясно о жизненно важной роли эстрогена в иммунной системе, в результате истощения которого происходят патологические изменения во всех системах организма, в том числе сердечно-сосудистая (ССС), нервная, мочеполовая системы, а также кишечник и костно-двигательный аппарат [4; С. 572-575, 35; С. 82].

Таким образом, у лиц, перенесших SARS-CoV-2 наблюдается неврологическая и психоневрологическая симптоматика, которая в свою очередь приводит к снижению качества жизни, работоспособности, а также инвалидизации, в результате чего возрастает необходимость повторных обращений за медицинской помощью. Исходя из вышперечисленного, актуальной задачей представляется неврологическая реабилитация пациентов, перенесших COVID-19.

§ 1.2. Причинно-следственные факторы менопаузы у женщин в период пандемии

На сегодняшний день, глобальной проблемой всего человечества считается пандемия COVID-19, масштаб и воздействия которого на мировую

экономическую и социальную сферу, а также на человеческое здоровье до сих пор остаются неизвестными [16; С. 277-281].

Средним возрастом, согласно классификации ВОЗ (2021), является возраст в период от 45 до 59 лет [34; С. 65-67]. У женщин, вступление в средний возрастной период совпадает с ее социальной зрелостью и экономической независимостью, а также с появлением первых проявлений КС [43; С. 198-202].

Необходимо подчеркнуть, что важность создания условий сохранения здоровья и качества жизни представительниц женского пола преимущественно диктуется увеличением количества женщин, находящихся в постменопаузе и удлинением продолжительности их жизни. В результате увеличения числа пожилых людей значительно расширился список причин смертельных исходов, в том числе произошло уменьшение количества смертей от инфекционных и острых заболеваний, а увеличение от хронических и дегенеративных заболеваний [28; С. 11-14, 111; Р. 88-90].

Согласно данным многочисленных эпидемиологических исследований, в репродуктивной системе женщин и других физиологических функций очень большое значение имеют эстрогены [92; Р. 393-394].

Следует отметить, что в результате развития молекулярной биологии, у исследователей появилась возможность подробного изучения генетических факторов, участвующих в процессе старения человеческого организма. Вместе с тем, полученные знания, позволили рассматривать старение как гетерогенный продукт генетических факторов, которые в свою очередь отражаются на фоне влияния факторов окружающей среды, многие из которых подвержены значительному влиянию лечебных стратегий [17; С. 87-93].

На сегодняшний день, здоровье женщины, находящиеся в менопаузе и постменопаузе являются предметом особого внимания специалистов различных областей. В медицинской науке и практике отмечается интенсивное изучение патогенетических механизмов развития у женщин

менопаузы, так как она имеет большое социальное и медицинское значение. В период менопаузы у женщин могут наблюдаться различные расстройства, которые по времени своего развития совпадают с угасанием функции яичников, в результате чего данный процесс влияет нервную, костно-мышечную, выделительную систему, кожу и молочные железы [7; С. 73-79, 22; С. 97-105].

В период пандемии COVID-19, одним из важных аспектов являлся высокий уровень стресса в обществе [51; С. 117-153, 55; С. 72-81]. Известно, что в результате стресса в организме человека истощаются резервы и это в свою очередь может привести к уменьшению когнитивных функций и вегетативным психосоматическим реакциям [1; С. 56-58, 18; С. 65-70]. Необходимо подчеркнуть, что у женщин менопаузального периода с повышенными стрессовыми ситуациями, предъявление основных жалоб, таких как снижение концентрации внимания и памяти у женщин в постменопаузальном периоде, единственной причиной не является менопаузальный период.

Во время пандемии COVID-19, при самоизоляции большая часть работы по дому, уход за детьми и внуками легла на плечи женщин. Wenham et al. [23; С. 54-57] при проведении исследования у женщин среднего возраста описали важные факторы, которые в период пандемии COVID-19 приводят к значительному снижению у них социально-экономического положения и здоровья в целом, затрудняющие процесс восстановления после COVID-19 и проявления ПКС [85; Р. 1355-1359, 104; Р. 560-562].

Выраженность стрессовых реакций у женщин зависит от времени наступления менопаузального периода. Чувство несправедливости может возникать у женщин, достигших менопаузального периода в то же время или раньше, чем их матери [37; С. 82-84].

Согласно результатам проведенных различных исследований в данной сфере, стресс является одним из самых важных психологических факторов, связанный с менопаузой, который обусловлен осознанием своего отличия от

сверстниц, независимые от уровня образования, семейного положения и детей [41; С. 101-103, 67; С. 65-73, 81; Р. 102-188].

Следует упомянуть, что у больных с гипергонадотропной формой аменореи основными психологическими проблемами является внезапное прекращение менструации с яркими симптомами недостатка гормона эстрогена и отсутствием способности у них к зачатию. Разнообразные проявления эстрогендефицитного состояния может отмечаться у большинства беременных женщин при ПМС. У значительного количества женщин при ПМС наблюдается бессимптомное или малосимптомное течение обменных нарушений с прогрессирующим течением эстрогендефицитного состояния [25; С. 21-24, 41; С. 101-103].

Таким образом, у женщин с симптомами менопаузы в стрессовых условиях пандемии COVID-19 для лечения использовать менопаузальную гормональную терапию (МГТ) позволяет достичь отличных результатов.

У представительниц женского пола, проблема менопаузального периода помимо медицинской и социальной значимости несет и сугубо личностный характер, так как каждая женщина проходит через данный этап. Следует отметить, что в последнее время она проявляется особенно, это связано с тем, в обществе значение представительниц женского пола становится все более активным.

§ 1.3. Патогенез неврологических нарушений при менопаузе у женщин, перенёсших COVID -19

Луиза Ньюсон, британский врач-терапевт, специализирующийся на проблемах женского здоровья, была одной из первых, кто обратил внимание, на то, что такие симптомы затяжного течения COVID-19, как головокружение, утомляемость, спутанность сознания является и симптомами менопаузального периода [119; Р. 3491-3502]. Согласно результатам наблюдения Ньюсон, люди в возрасте 50 лет наиболее всего страдают длительным течением COVID-19, исходя из этого менопауза или

пременопауза могут быть их симптомами. Ньюсон подчеркивала необходимость выяснить, есть ли на самом деле связь между этими явлениями, поражения яичников связано с вирусным агентом или это защитная реакция организма человека в результате возникшей угрозы здоровья [26; С. 5-10, 65; С. 95-96].

Окислительный стресс при COVID-19, как предиктор развития ПКС – исследование процессов свободно-радикального окисления, недостаточности антиоксидантных факторов в зависимости от воспалительного процесса у женщин в климактерическом периоде с COVID-19 и ПКС. Выбор этой возрастной группы обусловлен тем, что люди старшего возраста подвержены большему влиянию новой коронавирусной инфекции, отмечается высокая заболеваемость и летальность [59; С. 213-216]. Известно, что женщины в менопаузе страдают эстроген-дефицитом. Гипотезой исследования является предположение, что эстрогеновая недостаточность у женщин в менопаузе может способствовать развитию окислительных повреждений при COVID-19. По словам Даренской, у пациентов отмечаются постковидные осложнения – сосудистые, нарушения циркадных ритмов, нарушения цикла «сон-бодрствование» и т.д., в генезе которых большую роль играют реакции окислительного стресса [29; С. 1-12, 38; С. 99].

На сегодняшний день, при изучении вируса COVID-19 было установлено, что он связан с альвеолоцитами 2-го типа и энтероцитами. Внутриклеточное проникновение вируса происходит в результате присоединения S-белка пепломера, после попадания которого, он преактивируется сериновыми протеазами, а затем осуществляется процесс репликации РНК вируса. Далее везикулы, которые в своем составе содержат вирион начинают сливаться с плазматической мембраной, вследствие чего отмечается выделение вируса [75; Р. 39-44, 83; Р. 767-783].

Следует выделить, что выделение большого количества воспалительных белков происходит на фоне активации сериновых протеаз. Выброс цитокинов и ИЛ-2 запускает процесс активации CD4-лимфоцитов, а

они активируют Th1-лимфоциты. Иммунная система человека в результате мимикрии вируса не может своевременно распознать количество вирусных антигенов, вероятно, на фоне включения иммунного контроля и запуска Th-супрессоров, что является возможной причиной развития лейкопении. Данная гипотеза объясняет высокую контагиозность вируса в латентный период заболевания. Вирус COVID-19 после этого выделяется из альвеоцитов 2-го типа, которые считаются «первичными» клетками и при помощи кровяного русла попадают в энтероциты тонкого кишечника, считающиеся вторым органом мишенью [93; P. 671-691, 99; P. 4422-4428].

Такой же механизм проникновения вируса и в энтероциты. Активация В-лимфоцитов происходит в результате локального ответа, в свою очередь запускается процесс активации Th2-лимфоцитов, которые выбрасывают в кровяное русло ИЛ-4 и ИЛ-5 и на 3-8 сутки начинает вырабатываться IgM, свидетельствующий о формировании гуморального ответа. Далее отмечается активация системы комплемента: со стороны тучных клеток происходит улавливание иммунных комплексов в кровотоке, при этом повышается количество выделяемого в кровь гистамина и серотонина, в результате чего запускается местный воспалительный ответ. Вместе с тем, после определенного количества времени отмечается метаболические изменения в клетках-мишенях, в конце концов запускается процесс апоптоза. Затем происходит активация альвеолярных макрофагов, а также выброс ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО- α . В крови отмечается выброс хемоаттрактантов, при этом стимулируя перемещение через эндотелий и альвеолярный эпителий моноцитов и нейтрофилов. В конце концов вызывается процесс нарушения обмена воздуха между внешней средой и альвеолами легких, а также перфузии с накоплением жидкости в альвеолах легких. В дальнейшем в результате присоединения бактериальной инфекции происходит прогрессирование дыхательной недостаточности [47; С. 363, 63; С. 140-143].

Таким образом, на основании имеющихся на данный период результатов научных исследований, вероятно предположить, что быстрое

развитие, мультисистемное поражение, быстрое нарастание синдрома системного воспалительного ответа и цитокинового шторма обусловлено заведомо компрометированными состояниями иммунной системы. Поскольку запускается каскадный механизм, носящий молниеносный характер, иммунная система не успевает среагировать своевременно и адекватно.

§ 1.4. Особенности неврологических расстройств у женщин, перенесших COVID-19 в период менопаузы

Начиная с конца 2019 года, все человечество земного шара находится в состоянии пандемии COVID-19, которая в значительной мере повлияла на жизнь людей и организации врачебной помощи [107; P. 90-111, 124; P. 2574-2576]. На сегодняшний день, особое внимание специалистов разных областей направлено не только на острое течение заболевания, который протекает попаданием инфекционных агентов в респираторный путь, но и на отдаленные последствия [13; С. 138-147, 121; P. 179-196].

Для определения последствий COVID-19, в медицинскую терминологию был введен термин постковидный синдром, который встречается в среднем у каждого второго из десяти больных COVID-19, а в 2,3% случаев отмечается характер затяжного течения. Основными проявлениями ПКС считаются долгосрочные и персистирующие симптомы до 12 нед. и дольше. В МКБ-10 был введен код U09.9 для классификации ПКС [10; С. 88-93, 78; P. 219-225].

Согласно результатам исследования Moreno-Pérez et al. [82; P. 294-300], у 50% больных, перенесших COVID-19, остаточные явления выявлялись через две недели с момента начала патологического процесса. У данной группы больных, при проведении анализа клинической картины, было выявлено, что основными жалобами были общая слабость, утомляемость, одышка и проявления неврологической симптоматики. У одного из четырех

обследованных наблюдались патологические изменения в рентгенограмме и спирометрических показателях [6; С. 9, 48; С. 49-51, 108; Р. 3104-3120].

Довольно разнообразную симптоматику можно при ПКС, это связано с тем, что вирус COVID-19 тропен ко многим тканям. Последствия данного вируса можно разделить на 4 основные группы, которые показаны в таблице 1.1.

Половые различия в течении COVID-19 и ее последствия в настоящее время являются предметом особого интереса. Но в связи с множеством исследовательских работ по изучению COVID-19, было обнаружено о взаимосвязи между половой принадлежностью больного и клиническими исходами, но эти данные являются довольно противоречивыми, что подчеркивает проведения дальнейшего исследований [123; Р. 815-827, 125; Р. 17-35].

Таблица 1.1.

Основные группы последствий коронавирусной инфекции

Группа	Последствия	Симптом
1.	Гипоксический синдром	дыхательная и кислородная недостаточность
2.	Астенический синдром	общая слабость, низкая толерантность к физическим нагрузкам
3.	Синдром психоневрологических нарушений	снижение настроения, депрессия, ухудшение когнитивных способностей, anosmia, нарушения сна
4.	Гастроинтестинальные симптомы	диспепсия, дисбактериоз, повышение печеночных ферментов, искажение и снижение вкусовых ощущений

В жизненном цикле у представительниц женского пола менопаузальный переход считается особым периодом, при котором

происходят важные изменения в гормональных, физических и психологических аспектах [109; P. 2144-2153].

В России количество женщин периода пери- и постменопаузе составляет более 21 млн, а в условиях дефицита эстрогенов проживают около 1/3 своей жизни [5; С. 179, 19; С. 167-170]. Климактерическая симптоматика выявляется у 7 из 10 женщин, фазы менопаузального перехода [87; P. 114-115, 92; P. 393-394].

В развитых странах, согласно результатам крупных эпидемиологических исследований, у представительниц женского пола, средний возраст наступления периода естественной менопаузы колеблется от 48 до 52 лет. У 50-75% женщин в период менопаузы выявляются ВМС, а умеренная и тяжелая степень выраженности выявляется в 28,5% случаев. Следует отметить, что именно в менопаузальном периоде чаще всего возникают ВМС и в половине случаев могут продолжаться в течении четырех лет, а примерно в 12% случаев отмечается персистирование ВМС в течении 11-12 лет [3; С. 35-39, 14; С. 43, 89; P. 2825-2826].

Zelege В.М. в своем исследовании сообщал о том, что сохранение менопаузальных расстройств можно наблюдать у 1 из 3 женщин, чей возраст достигает от 65 до 79 лет. У женщин периода менопаузы, снижение качества жизни в результате часто встречающихся симптомов, таких как приливы жара и ночная потливость [49; С. 182, 52; С. 117-133].

Результаты исследования Avis N.E. и соавт. (2015) показали, что у женщин периода менопаузы, в результате более раннего возникновения ВМС при сравнении с последней менструации, средняя продолжительность его составила 7,4 года [7; С. 73-79].

Newson et al. [54; С. 127-129] провели исследование и отмечали, что текущая пандемия COVID-19 в значительной степени усугубила проявления в клинической практике типичных симптомов менопаузального и постменопаузального периода. Более того, такие жалобы, как усталость, утомляемость, снижение выносливости, головные боли, головокружения,

приливы жара и другие ВМС, плохой сон, снижение внимания и мышечные боли, могут быть проявлением не только климактерического синдрома (КС), но и ПКС [56; С. 227-230, 120; Р. 758-763]. Следует отметить, что для постановки точного диагноза данные совпадения создают трудности, в результате чего клиницистам потребуется проведение дополнительных обследований [57; С. 129-131].

Безусловно, в данной ситуации, наиболее важное значение имеет возраст больных женщин, наличие нарушений в менструальном цикле, увеличение в сыворотке крови концентрации гонадотропных гормонов.

Однако, по данным литературных источников известно, что у некоторых групп женщин, может отмечаться раннее наступление менопаузального периода, а симптомы климактерического периода могут наступить еще до развития клинической аменореи [34; С. 65-67].

Поэтому при установке диагноза затяжного течения COVID-19 и ПКС, врачам необходимо быть особенно внимательным, так как женщинам с симптомами менопаузального периода может быть поставлен ошибочный диагноз [91; Р. 77-84].

Необходимо подчеркнуть, что изнурительные симптомы возникают вследствие неспособности диагностировать такие состояния и несвоевременного назначения МГТ, которые в свою очередь влияют на физическое и психическое здоровье, а также повышается риск развития заболеваний ССС, СД 2-го типа, остеопороза, ожирения и деменции, которые связаны с прогрессирующим дефицитным состоянием гормона эстрогена [69; С. 1-7, 122; Р. 416-427].

Установлено, что у женщин, фактором риска наиболее тяжелого течения COVID-19 является период постменопаузы. У женщин с коронавирусной инфекцией защитным фактором может выступать гормон эстрадиол, при этом регулируются факторы клеточного и гуморального иммунитета, а именно ИЛ-2, -6, -8, ФНО- α и С3 [70; С. 125, 79; Р. 211-212].

По данным литературы, при гендерном сравнении, у женского пола отмечается затяжное течение COVID-19, персистирование его симптомов и развитие тяжелого ПКС, особенно в период пери- и постменопаузы. Необходимо подчеркнуть, что симптомы эстроген-дефицитного состояния и климакса схожи с клиническими проявлениями ПКС, и эти состояния могут сосуществовать и усугублять друг друга [5; С. 179, 44; С. 62, 114; Р. 332-333].

Согласно данным крупного китайского исследования, важная роль в степени тяжести течения и прогнозирования COVID-19 уделяется именно менструальному статусу. У пациенток с пременопаузой наблюдалась значительно меньшее пребывание в стационаре, по сравнению с пациентками, находящимися в менопаузальном периоде [82; Р. 294-300, 92; Р. 393-394, 128; Р. 1479-1487].

По мнению международных экспертов, применение МГТ значительно может улучшить самочувствие женщин, повысить их качество жизни, кроме того может наблюдаться купирование симптомов, которые наиболее всего характерны для климакса и ПКС [98; Р. 683-690, 101; Р. 268].

Наиболее неспецифическими симптомами COVID-19 являются головная боль, головокружение, миалгия и быстрая утомляемость [102; Р. 1-16, 116; Р. 650-656, 126; Р. 728-731].

Как указывают ряд авторов, у женщин в перименопаузальном периоде головокружение считалась наиболее частым неврологическим симптомом, которая выявлялась в 17% случаев, а затем головная боль, выявляемая в 13% случаев и нарушение вкуса и обоняния в 8% случаев. У пациентов, страдающих тяжелой формой COVID-19 чаще всего, выявлялись неврологические симптомы в 45,5% случаев, а при легкой форме лишь в 30% [99; Р. 4422-4428, 100; Р. 51-64].

Таким образом, наиболее высокий риск длительного проявления патологических симптомов наблюдается у женщин, перенесших COVID-19 и находящиеся в перименопаузальном периоде, а также отмечается значимое снижение качества их жизни. Особое значение таким ситуациям придает тот

факт, что многие врачи затрудняются при диагностировании ПКС, а также при названии МГТ.

Учитывая высокую частоту встречаемости ВМС у женщин в период менопаузы и постменопаузы, представляется важным изучить патогенетические механизмы ВМС и COVID-19, вместе с тем и разработать эффективные методы их коррекции.

§ 1.5. Типы психоневрологических расстройств у женщин, перенесших COVID-19 в период менопаузы

Ученые предполагают, что на сегодняшний день после заражения COVID-19 значительно увеличилось количество пациентов, имеющих психические и когнитивные проблемы. У пациентов, перенесших COVID-19 средней или тяжелой формы наиболее чаще всего, можно выявить расстройства в психической деятельности. Но следует отметить, что пациентам, имеющим сопутствующую патологию, требуется оказания особого внимания, в связи с тем, у данных лиц отмечается более высокая вероятность тяжелого течения COVID-19 и проявлению расстройств психики [40; С. 2-23, 68; С. 28-35, 70; С. 125, 127; Р. 733-753].

В основном у больных с тяжелым течением COVID-19 можно определить неврологические проявления данной инфекции. Вирус COVID-19 способен неинвазивно поражать нейроны и глиальные клетки мозга, вызывая тем самым широкий спектр неврологических патологий. На начальном периоде пандемии COVID-19, в период тотальной изоляции негативное влияние наиболее всего было выражено в психическом здоровье [2; С. 87-88, 8; С. 140-144, 18; С. 65-70].

В настоящее время имеется довольно мало сведений о патологических изменениях в неврологической сфере при инфекционном процессе. Однако целесообразно ожидать последствий для психического здоровья даже без прямого воздействия на мозговые клетки. У большинства пациентов с COVID-19, после проведения лечения в отделении интенсивной терапии

можно выявить проявления психических и когнитивные нарушений. Кроме того, имеются высокие риски развития посттравматических стрессов, депрессии и стойкой усталости [22; С. 97-105, 33; С. 106, 44; С. 62-64].

Согласно результатам исследования Медицинской школы при Бостонском университете, риск развития инсульта возрастает на 6% при заражении COVID-19. На сегодняшний день медицинское сообщество ввело понятие ковидассоциируемые инсульты [24; С. 19-22, 59; С. 213-216].

Группа исследователей из Великобритании совместно с BBC2 Horizon, провели исследование по оценке влияния новой коронавирусной инфекции на когнитивные способности и выявили, что у пациентов, которые перенесли COVID-19 отмечается, что в течении последующих несколько месяцев восстановление когнитивного дефицита семантического решения проблем, пространственной памяти, избирательного внимания и эмоциональности. Авторы связывают степень когнитивных расстройств с тяжестью легочной недостаточности, вследствие которого в мозге наблюдается нарушение в кислородном обеспечении [19; С. 167-170, 30; С. 313-318, 61; С. 18-26].

Патогенетический механизм возникновения психических расстройств считается еще неясным и полиэтиологичным. У пациентов с вирусными инфекциями механизмы развития нарушений в психике являются неточными, однако необходимо подчеркнуть, что они могут быть связаны со структурными и функциональными нарушениями гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), которые в свою очередь опосредованы цитокинами, продуцируемыми в ответ на попадание вирусных агентов [38; С. 99, 39; С. 95-97, 48; С. 49-51].

Имеются следующие предполагаемые пути проникновения вируса COVID-19 в ЦНС: гематогенный – в результате поражения лейкоцитов или эндотелиальных клеток; транснейрональный – проникновение через обонятельный тракт или другие черепные нервы; в результате аномального иммуноопосредованного ответа, вызывающего вторичное неврологическое поражение [45; С. 4-11, 58; С. 27-41, 62; С. 69-73, 66; С. 13-18].

Гематогенные и транснейрональные механизмы проникновения вируса отвечают за развитие таких неврологических симптомов у больных инфицированным COVID-19, как головная боль, головокружение, гипогевзия, гипосмия, а третий механизм может являться причиной приводящим к тяжелым последствиям в период болезни или после перенесенной инфекции. В число серьезных осложнений такие дизиммунные нарушения, как миелит, рассеянный склероз, синдром Гийена – Барре, энцефалит [76; P. 2265-2274, 80; P. 569-574, 84; P. 767-783].

В результате продукции воспалительных медиаторов макрофагами, альвеолярным эпителием, лейкоцитами способствуют развитию воспалительного процесса в эндотелиальном слое сосудистой стенки, а также повышения их проницаемости и усиления обменных факторов свертывающей системы крови [24; С. 19-22, 82; P. 294-300, 86; P. 3-19].

У больных с острой стадией COVID-19 высокая вероятность развития делирия на фоне патофизиологических механизмов SARS-CoV-2, вместе с тем прямого вторжения и индукции воспалительных медиаторов в ЦНС. Повышенная проницаемость сосудов может привести к нарушению микроциркуляции, а также ГЭБ. Необходимо подчеркнуть, что разрушение последнего может привести к развитию другого механизма, который включает в себя облегченный перенос NMDAR-направленных антител в ЦНС. В отделении интенсивной терапии, наличие системного воспаления и применения искусственной вентиляции легких значительно ухудшают повреждение головного мозга воспалительными белками и способствуют гематогенному распространению SARS-CoV-2 в нее [25; С. 21-24, 60; С. 59-64, 65; С. 95-96].

По мнению учёных N. Rouiadji и соавт., в научной работе описывали случай развития у 58-летней больной острой геморрагической некротизирующей энцефалопатии, которая обратилась в стационар, с такими жалобами, как длительный кашель, лихорадка и изменение психического статуса. В основе механизма возникновения данной патологии лежит

цитокиновый шторм, нарушение целостности ГЭБ и повреждение паренхимы мозга [25; С. 21-24, 73; С. 160-162, 95; Р. 120-130].

В некоторых случаях отмечается быстрое и бесследное исчезновение психотических симптомов без органического повреждения в ЦНС, а в других случаях имеется вероятность сохранения, то есть стать хроническими в результате нейроинвазии и нейровоспаления вируса. У пациентов с энцефалопатией и COVID-19, в настоящее время психоневрологический прогноз еще не выяснен, у некоторых пациентов на момент выписки оставалась некоторые когнитивные нарушения. У части пациентов с COVID-19 сохраняется эмоциональная лабильность и тревожность, но возможен и другой исход [100; Р. 51-64, 106; Р. 103795, 113; Р. 3339-3347].

Таким образом, частые психопатологические проявления длительного ПКС, включая астеническую, посттравматическую, стрессовую и тревожнодепрессивную симптоматику, когнитивную дисфункцию, служат новым вызовом для всей психиатрической службы нашей страны, прежде всего в отношении организации своевременной диагностики, лечения и реабилитации пациентов с затянувшимися последствиями острой SARS-CoV-2.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

§ 2.1. Общая характеристика клинического материала

Исследовательская работа основана на анализе клиническо-неврологических, нейропсихологических, иммунологических, гормональных и инструментальных методов исследования 131 пациентов, которые проходили лечение в стационарных и амбулаторных условиях частной неврологической клиники " АЗИЗМЕД ШИФО " и " Кахрамон-Рахимжон ", многопрофильной областной больницы в городе Бухара в 2021-2023 годах. Возраст больных составляет 45-59 лет.

Объекты исследования: женщины от 45 до 59 лет непосредственно перенесшие коронавирусную инфекцию в менопаузальным периоде и женщины от 45 до 59 лет не перенесшие коронавирусную инфекцию в менопаузальным периоде. Возраст больных разделен по классификации ВОЗ 2021 года. По данной классификации молодого возраста (18-44 лет) в нашем исследовании не были, пациентки среднего возраста составили (131) который варьировал от 45 до 59 лет

Первичная статистическая обработка информации была проведена с использованием программного обеспечения, алгоритм которого специально был разработан автором для настоящего исследования.

Критерии **включения** в исследование:

1. Возраст: от 45 до 59 лет включительно;
2. Пол: Женщины;
3. Пациенты, получающие лечение амбулаторно и стационарно.
4. Больные, страдающие неврологическими расстройствами у женщин в менопаузе перенёвших COVID-19.

5. Пациенты, которые смогут, по мнению исследователя, соблюдать протокол в течение необходимого времени (комплаентные больные).

Критерии **исключения**:

1. Возраст больных менее 40 и более 65 лет;

2. Серьезные неврологические заболевания, включая подтвержденную медицинскими документами в анамнезе: эпилепсии, деменции, рассеянного склероза, тяжелой или средней степени черепно-мозговой травмы (ЧМТ), острого ЧМТ, опухоли ЦНС, острый психоз и т.д.;

3. Наличие в последние два года злокачественного новообразования.

4. Алкоголизм, наркомания;

5. Наличие у больных ВИЧ-инфекции, сифилиса, вирусных гепатитов, туберкулеза в активной фазе.

Для изучения клинической характеристики неврологических нарушений, факторов риска была выделена основная группа из 89 женщин непосредственно перенесшие коронавирусную инфекцию или контактирующие с вирусом в возрасте от 45 до 59 лет, находившихся на лечении в неврологическом отделении в период с 01.01.2021 по 01.01.2023г. и соответствующих критериям включения в исследование. В группу сравнения вошли женщины лет не перенесшие коронавирусную инфекцию в возрасте с 45 до 59 лет в количестве 42 женщины.

Для полноты регистрации автором настоящего исследования была разработана анкета №1 (приложение 1). В нее были включены данные клиничко-anamnestический метод, включающий изучение жалоб, анамнеза, репродуктивной функции, проведение общего и неврологического осмотра.

Оценка тяжести климактерических расстройств с помощью модифицированного менопаузального индекса (ММИ) по 4-х балльной системе (от 0 до 3 баллов), шкалы Грина, вегетативных тестов (индекс Кердо, опросник Вейна) и нейропсихологических шкал (вопросника Мено-D, тест на запоминание 10 слов). Определения продукции провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-2 и ИЛ-6 и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4, ИЛ-10 с развитием неврологических постковидных осложнений у женщин в менопаузе, разработать прогностическую матрицу рисков развития неврологических постковидных расстройств у женщин в менопаузе и алгоритм ее профилактики, статистические методы исследования;

§ 2.2. Общеклинические методы исследования

В состав общеклинических методов исследования входил: сбор анамнестических данных, анкетирование, при заполнении которого особое внимание было направлено на анамнестические данные, такие как возраст обследуемых, уровень образованности, семейное положение, менструальная функция, наличие или отсутствие профессиональных вредностей, вредных привычек, соматические заболевания, а также аллергические реакции. Вместе с тем, провели оценку субъективных жалоб пациенток и их осмотр.

§ 2.3. Методы комплексного нейропсихологического анализа

Согласно результатам опубликованных работ, которые показывают, что применение нейропсихологических методов повышает достоверность и эффективность как дифференциально-диагностического, прогностического, профилактического и коррекционного инструмента [100; P. 51-64, 106; P. 103795, 113; P. 3339-3347].

Следует отметить, что для каждого обследуемого пациента проведение нейропсихологической методики основывалась на их возрастных особенностях. Проводили разделение и бальную оценку результатов согласно их возрасту.

Исследование опиралось на существующую традиционную схему комплексного нейропсихологического исследования.

Для оценки тяжести климактерических расстройств использовали ММИ по 4-х бальной системе.

Таблица 2.1.

Нейровегетативные проявления индекса ММИ

Симптомы, баллы	0 балл	1 балл	2 балла	3 балла
Повышенное АД, мм Hg				
Пониженное АД, мм Hg				
Головные боли				
Вестибулопатии				
Сердцебиения в покое				
Непереносимость высокой Т				
Судороги/онемение				
Гусиная кожа				
Дермографизм				
Сухость кожи				
Потливость				
Отечность				
Аллергические реакции				
Экзофтальм, блеск глаз				
Повышенная возбудимость				
Сонливость				
Нарушения сна				
Приливы жара/день				
Приступы удушья/нед				
Симпатоадреналовые кризы				

Таблица 2.2.

Метаболические и эндокринные проявления индекса ММИ

Симптомы, баллы	1 балл	2 балла	3 балла	Нет
Ожирение, степень				
Тиреоидная дисфункция				
Сахарный диабет				
Гиперплазия мол.желез				
Мышечно-суставные боли				
Жажда				
Атрофия гениталий				

Таблица 2.3.

Психоземональные проявления ММИ

Симптомы, баллы	1 балл	2 балла	3 балла	Нет
Утомляемость				
Снижение памяти				
Слезливость, возбудимость				
Изменение аппетита				
Навязчивые идеи				
Настроение				
Либи́до				
Результат				

Степень тяжести общего состояния у женщин с менопаузой суммировали по обобщенности баллов вышеуказанных таблиц по каждому симптому. Степени тяжести по баллам измеряли по нижеуказанному нормативу (ММИ).

Мы использовали модифицированный менопаузальный индекс Куппермана-Уваровой для того, чтобы определить степень тяжести КС.

Таблица 2.4.

Определение степени тяжести климактерического синдрома

	Степень выраженности		
	Слабая	Умеренная	Тяжелая
Нейровегетативные	> 10-20	21-30	> 30
Метаболические	1-7	8-14	> 14
Психоэмоциональные	1-7	8-14	> 14
ММИ	12-34	35-58	≥ 58

Были определены следующие нейровегетативные симптомы, такие как нестабильное АД, ЧСС, головные боли, потливость, вестибулопатии, отечность, возбудимость, сонливость или нарушение сна, приступы удушья. Из метаболических и психоэмоциональных симптомов определяли повышенную утомляемость и плаксивость, снижение памяти, аппетита и депрессия.

Степень выраженности того или иного симптома определялась по 4-балльной шкале (таб.2.5.).

Таблица 2.5.

Степень выраженности симптомов

Балл		Степень выраженности
0 баллов	-	норма
1 балл	-	неярко выраженная легкая степень
2 балла	-	симптомы средней степени выраженности
3 балла	-	выраженная степень проявления климакса

По трем группам симптомов проводили подсчет баллов и оценивали ее общую сумму (таб.2.6.).

Таблица 2.6.

Определение степени тяжести климактерического синдрома

Балл		Результат
Нейровегетативные симптомы		
до 10 баллов	-	отсутствие КС
от 10 до 20 баллов	-	КС легкой степени
от 21 до 30 баллов	-	КС средней степени
от 31 балла	-	КС тяжелой степени
Метаболические и психоэмоциональные нарушения		
1-7 баллов	-	КС легкой степени
8-14 баллов	-	КС средней степени
свыше 14 баллов	-	КС тяжелой степени
Суммарное значение ММИ		
12-34 балла	-	легкая степень КС
35-58 баллов	-	средняя степень КС
более 58 баллов	-	тяжелая степень КС

Климактерическую шкалу Грина использовали для оценки тяжести КС, которая состояла из 21 вопроса, затрагивающих психологическое и соматическое состояние женщины, а также ВМС и снижение сексуального влечения. Испытуемые отмечали разные симптомы, беспокоившие в течении последнего месяца, обозначали их наличие и степень тяжести по 3-балльной шкале [9; С. 92-97, 57; С. 129-131].

Таблица 2.7.

Исследование по шкале Грина

Симптомы	
Серцебиение и тахикардия	<input type="checkbox"/> Нет
	<input type="checkbox"/> Слабые
	<input type="checkbox"/> Умеренные
	<input type="checkbox"/> Тяжелые

Чувство напряжения, нервозность	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Нарушение сна	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Возбудимость	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Панические атаки	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Нарушение концентрации	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Усталость	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Потеря интереса ко многим вещам	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Депрессии	<input type="checkbox"/> Нет

	<input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Плаксивость	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Раздражительность	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Головокружение, обмороки	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Напряжение и сдавливание в голове и теле	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Чувство онемения и дрожь в теле	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Головные боли	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Мышечные и суставные боли>	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые

	<input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Слабость в конечностях	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Затруднения дыхания	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Приливы	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Ночная потливость	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Потеря желания к интимной жизни	<input type="checkbox"/> Нет <input type="checkbox"/> Слабые <input type="checkbox"/> Умеренные <input type="checkbox"/> Тяжелые
Результат	<input type="checkbox"/>

1-11 вопросы применяются для оценки эмоционально-психического состояния, 12-18 вопросы для оценки соматических проявлений, 19-20 вопросы для определения ВМС, 21 вопрос для выявления сексуальных проблем.

Как и при оценке индекса Куппермана, также и в данной шкале имеется 4 варианта ответа для каждого отдельного вопроса:

I вариант ответа - симптомы вовсе не беспокоят— практически здоровые,

II вариант ответа – симптомы слегка беспокоят—легкой степени

III вариант ответа – симптомы беспокоят достаточно сильно—средней степени

IV вариант ответа – симптомы крайне выражены— тяжелой (или крайне тяжелой) степени

Показатели, характерные для наличия тревожности или депрессии— 10 баллов и больше, набранные в первых 11 вопросах.

Наличие соматических расстройств — 6 и более баллов в 12-18 вопросах.

Наличие ВМС — 4 и более балла в 19 и 20 вопросах.

Исследование по индексу Кердо

Индекс Кердо, как интегральный показатель вегетативного баланса. Исследования преварьировала разновидности вегетативного статуса (симпатический и парасимпатический). Индекс Кердо (KI) вычисляли, исходя из результатов определения диастолического давления и частоты сердечных сокращений, используя формулу:

$$\mathbf{KI=(1 - d/p) \times 100}$$

где d –диастолическое давление, p – частота пульса.

В соответствии с состоянием вегетативной нервной (ВНС) системы выделяют 5 тонусов (таблица 2.9.):

Положительное значение свидетельствует о преобладании симпатических влияний, отрицательное – парасимпатических влияний. По симпатикотонии характеризовали преобладание процессов диссимилиации, экстравертированности, большей активности, т.е. эрготропию. При парасимпатикотонии оценивали процессы ассимиляции, снижение активности, интровертированности, т.е. трофотропию.

Таблица 2.9.

Виды тонусов

№	Результат		Значение
1.	выраженная парасимпатикотония	преобладание парасимпатического тонуса	> -31
2.	парасимпатикотония	промежуточное состояние между нормой и парасимпатическим тонусом	от -16 до -30;
3.	норма	уравновешенность симпатических и парасимпатических влияний	от -15 до +15;
4.	симпатикотония	промежуточное состояние между нормой и симпатическим тонусом	от +16 до +30;
5.	выраженная симпатикотония	преобладание симпатического тонуса	>+31

Вопросник для выявления признаков вегетативных изменений предназначен для скрининговых исследований по выявлению синдрома вегетативной дисфункции (СВД). С целью диагностики СВД использовали опросник, предложенный А.М Вейном (1998).

Исследование по опроснику Вейна.

Опросник	Да	Нет	Баллы
Отмечаете ли Вы (при любом волнении) склонность к: а) покраснению лица? б) побледнению лица?	3 балл		
Бывает ли у Вас онемение или похолодание: а) пальцев кистей, стоп? б) целиком кистей, стоп?	4 балл		

<p>Бывает ли у Вас изменение окраски (побледнение, покраснение, синюшность):</p> <p>а) пальцев кистей, стоп?</p> <p>б) целиком кистей, стоп?</p>	5 балл		
<p>Отмечаете ли Вы повышенную потливость? В случае ответа «да» подчеркните слово «постоянно» или «при волнении»</p>	4 балл		
<p>Бывают ли у Вас часто ощущения сердцебиения, «замирания», «остановки сердца»?</p>	7 балл		
<p>Бывают ли у Вас часто ощущения затруднения при дыхании: чувство нехватки воздуха, учащенное дыхание? В случае ответа «да» уточните: при волнении, в душном помещении (подчеркните нужное слово)</p>	7 балл		
<p>Характерно ли для Вас нарушение функции желудочно-кишечного тракта: склонность к запорам, поносам, «вздутиям» живота, боли?</p>	6 балл		
<p>Бывают ли у Вас обмороки (потеря внезапно сознания или чувство, что можете его потерять?)</p> <p>Если «да», то уточните условия: Душное помещение, длительность пребывания в вертикальном положении (подчеркнуть нужное слово)</p>	7 балл		
<p>Бывают ли у Вас приступообразные головные боли? Если «да», уточните: диффузные или только в половине головы, «вся голова», сжимающие или пульсирующие (нужное подчеркнуть)</p>	7 балл		
<p>Отмечаете ли Вы в настоящее время снижение работоспособности, быструю утомляемость?</p>	5 балл		

Отмечаете ли Вы нарушения сна? В случае ответа «да», уточните: а) трудность засыпания, б) поверхностный, неглубокий сон с частыми пробуждениями, в) чувство невыспанности, усталости при пробуждении утром	5 балл		
Результат			

Баллы указываются как числовое значение каждой возможной области симптома (AL) – затем суммируется общее количество.

Минимальный балл 0, максимальный 48 баллов.

Считается, что от 20 до 24 баллов указывают на легкую перименопаузальную депрессию, требующую дальнейшего наблюдения.

24-32 балла указывают на умеренную перименопаузальную депрессию, требующую лечения.

При 32 баллах и выше считается, что у женщины тяжелая перименопаузальная депрессия, требующая лечения.

Исследования по опроснику Мено-D.

Вопросник Мено-D - Эта рейтинговая шкала направлена на выявление депрессии в период менопаузы. (Professor J. Kulkarni at al. – 2018 - Monash Alfred Psychiatry Research Centre, Melbourne, Australia). В результате разработки Мено-D было создано 12 изделий. Всего в базовом обследовании приняли участие 93 участницы с перименопаузальной депрессией, 82 прошли Мено-D. Факторный анализ выявил пять подшкал Мено-D: «соматическая; когнитивная; самооценка; сон; сексуальная» с высокой внутренней согласованностью; дискриминантная валидность, хорошая конструкция и конвергентная валидность. Мено-D предоставляет врачам и исследователям уникальный инструмент для измерения наличия депрессии в перименопаузе.

A – НИЗКАЯ ЭНЕРГИЯ

За последние 2 недели вы заметили снижение уровня энергии?

Ответьте на вопросы: чувствовали ли вы себя более уставшим после занятий, чем обычно? Ваша активность снизилась из-за усталости?

Чувствовали ли вы усталость большую часть времени, несмотря на снижение активности? Вы постоянно чувствовали усталость, так что даже небольшие задачи, такие как расчесывание волос, истощали вас?

0	Никаких изменений в энергии, чувствую себя активным весь день
1	Усталость после занятий больше, чем раньше
2	Снижение активности из-за усталости
3	Чувство усталости большую часть времени, несмотря на отдых, снижение активности Постоянное чувство усталости, даже небольшие задачи, такие как расчесывание волос, вызывают чувство усталости.
4	истощение «Кости устали, ум устал»

В – ПАРАНОИДНОЕ МЫШЛЕНИЕ

Испытывали ли вы усиление параноидального мышления за последние 2 недели?

Ответьте на вопросы: Вы чувствовали себя виноватым? Вас беспокоило, что другие думают о вас плохо? Вы подозревали, что другие думают о вас плохо? Были ли вы убеждены, что другие имеют о вас невысокое мнение или пытаются заменить вас?

0	Без параноидального мышления
1	Растущее беспокойство о том, что другие думают о вас плохо
2	Подозрение, что люди на работе или дома думают о вас плохо
3	Убежден, что окружающие невысокого мнения о вас и пытаются заменить вас

С – РАЗДРАЖИМОСТЬ

Чувствовали ли вы себя более раздражительным за последние 2 недели?

Ответьте на вопросы: чувствовали ли вы себя более раздражительным, чем обычно? Срывались ли вы на кого-нибудь или ругались с кем-нибудь из-за мелких происшествий? Испытывали ли вы настоящую ярость и были ли у вас серьезные вспышки по поводу незначительных происшествий?

0	Нет раздражительности
1	Легкая раздражительность
2	Повышенная раздражительность в ответ на незначительные инциденты
3	Гнев, выраженный «огрызками», словесными вспышками по поводу незначительных происшествий
4	Ярость, громкие словесные выпады из-за незначительных происшествий

D – САМОУВАЖЕНИЕ

За последние 2 недели снизилась ли ваша самооценка.

Ответьте на вопросы: Вы чувствовали себя хуже, чем обычно? Вы чувствовали себя очень плохо о себе? Вы чувствовали себя бесполезным и делали негативные комментарии о себе? Верили ли вы, что без вас мир станет лучше? Вы как-то навредили себе? Испытывали ли вы суицидальные мысли? Вы пытались покончить жизнь самоубийством?

0	Хорошая самооценка или отсутствие изменений в самооценке
1	Незначительное снижение самооценки
2	Плохая самооценка без реальной основы
3	Очень низкая самооценка во всех сферах жизни с выраженными самоуничижительными комментариями.
4	Никакой самооценки, вплоть до веры в то, что мир был бы

	лучше без тебя. (Примечание: этот рейтинг должен привести к дальнейшим вопросам о планировании самоубийства, действиях и преднамеренном членовредительстве)
--	---

Е – ИЗОЛЯЦИЯ

Отстранялись ли вы от общества за последние 2 недели?

Ответьте на вопросы: Вы общались как обычно? Стало ли у вас меньше интереса к общению? Вы стали социально замкнутым? Чувствовали ли вы себя изолированным, даже находясь с другими?

0	Общайтесь нормально
1	Снижение социализации
2	Не заинтересован в общении
3	Социальная и профессиональная изоляция
4	Чувство изоляции, «в пузыре», даже когда с другими

Ф – ТРЕВОГА

Испытывали ли Вы повышенный уровень тревожности за последние 2 недели?

Ответьте на вопросы: испытывали ли вы особую тревогу или нервозность, находясь на публике? Испытывали ли вы сильную тревогу при выполнении новых задач? Испытывали ли вы сильную тревогу при выполнении рутинных или знакомых вам задач? Были ли у вас приступы паники, и вы чувствовали сильную тревогу, занимаясь обычными повседневными делами?

0	Нет новой тревоги
1	Повышенная тревожность при выступлении на публике
2	Сильное волнение при выполнении новых задач
3	Повышенная тревожность при выполнении рутинных и знакомых задач
4	Панические атаки, сильное беспокойство при выполнении

G – СОМАТИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ

Испытывали ли Вы физические симптомы за последние 2 недели?

Ответьте на вопросы: были ли у вас какие-либо физические жалобы?

Например, i) усиливать физическую боль при небольшом усилии, ii) частые головные боли или iii) боли в суставах и мышцах, которые ограничивают вашу активность? Испытывали ли вы сильные и изнурительные боли, которые мешали вам заниматься какой-либо деятельностью?

0	Нет физических симптомов
1	Усиление мышечных болей, болей в суставах при физических нагрузках
2	Усиление болей в ногах, спине и суставах при небольшом усилии
3	Частые головные боли, боли в мышцах и суставах, ограничивающие активность
4	Сильные боли, требующие обезболивания и предотвращения активности

H – НАРУШЕНИЕ СНА

Испытывали ли Вы нарушения сна за последние 2 недели?

Ответьте на вопросы: как прошел твой сон? Ваш сон ненадолго прервался, но вы могли бы легко заснуть? Ваш сон прерывался несколько раз каждую ночь, и вам было трудно снова заснуть? Вы просыпаетесь более 2-3 раз за ночь из-за приливов жара, потоотделения? Спали ли вы большую часть ночей всего 2 часа или меньше из-за потливости, приливов и ночного озноба?

0	Нет проблем со сном
1	Сон прерывается краткими пробуждениями один или два раза за ночь, но легко возвращается ко сну
2	Нарушение сна из-за пробуждения несколько раз за ночь, но легкое возвращение ко сну

3	Пробуждение три или более раз за ночь из-за приливов и потливости, а также трудности с возвращением ко сну.
4	Постоянно спать два или меньше часа в сутки. Потливость, приливы жара, ощущение жара, затем холода, прерывание сна всю ночь

I - ВЕС

Вы набрали вес (по сравнению с весом до менопаузы)?

Ответьте на вопросы: Ваш вес вообще изменился? Вы набрали умеренное количество веса, несмотря на отсутствие изменений в диете или физических упражнениях? Продолжали ли вы набирать вес, несмотря на строгую диету или повышенные физические нагрузки? Была ли у вас значительная прибавка в весе на 6 кг и более?

0	Без изменения веса
1	Умеренная прибавка в весе (1-2 кг)
2	Умеренное увеличение веса, несмотря на отсутствие изменений в диете или физических упражнениях (3-6 кг)
3	Продолжающееся увеличение веса и отложение абдоминального жира, несмотря на диетические ограничения
	и увеличение физических упражнений
4	Значительное увеличение веса (> 6 кг) с отложением жира в области живота, груди, бедер и бедер

J – СЕКСУАЛЬНЫЙ ИНТЕРЕС

Испытываете ли Вы снижение либидо за последние 2 недели??

Ответьте на вопросы: было ли у вас снижение либидо? Ваше либидо значительно уменьшилось? Испытывали ли вы дискомфорт при сексуальной активности в дополнение к снижению либидо? Вы потеряли всякий интерес к сексуальной активности?

0	Без изменений либидо
1	Легкое снижение либидо
2	Снижение либидо
3	Снижение либидо и дискомфорт при сексуальной активности
4	Потеря интереса ко всей сексуальной активности

К – ПАМЯТЬ

За последние 2 недели замечали ли вы какие-либо трудности, связанные с памятью?

Ответьте на вопросы: были ли у вас легкие проблемы с запоминанием простых вещей, таких как имена и числа? Вам нужно было составлять списки, чтобы функционировать на работе или дома? Приводили ли проблемы с памятью к дисфункциям или нарушениям каким-либо образом?

0	Нет проблем с памятью
1	Легкие проблемы с запоминанием имен и чисел
2	Нужно составить списки для работы на работе или дома
3	Нарушение памяти, приводящее к дисфункции
4	Тяжелая потеря памяти, приводящая к неспособности функционировать

L – КОНЦЕНТРАЦИЯ

Испытывали ли Вы за последние 2 недели проблемы с концентрацией внимания?

Ответьте на вопросы: были ли у вас трудности с чтением или поддержанием разговора? Насколько серьезными были эти проблемы? Были ли вы не в состоянии сосредоточиться на какой-либо задаче в течение подходящего периода времени?

0	Нет проблем с концентрацией
1	Легкие проблемы с концентрацией внимания на чтении

2	Легкая проблема с концентрацией внимания на чтении и просмотре телевизора/фильмов
3	Выраженные проблемы с концентрацией внимания на чтении и просмотре ТВ/фильмов
4	Невозможно сосредоточиться на каких-либо задачах

Баллы указываются как числовое значение каждой возможной области симптома (AL) – затем суммируется общее количество.

Минимальный балл 0, максимальный 48 баллов.

Считается, что от 20 до 24 баллов указывают на легкую перименопаузальную депрессию, требующую дальнейшего наблюдения.

24-32 балла указывают на умеренную перименопаузальную депрессию, требующую лечения.

При 32 баллах и выше считается, что у женщины тяжелая перименопаузальная депрессия, требующая лечения.

Запоминание 10 слов

Исследования по запоминание 10 слов

Слова	1 раз	2 раз	3 раз	4 раз	5 раз	6 раз
Число						
Хор						
Камень						
Гриб						
Кино						
Зонт						
Море						
Шмель						
Лапша						
Рис						

Тест на заучивание списка из 10 слов из батареи А.Р.Лурия является примером неспецифического мнестического теста, выполнение которого

нарушается при недостаточности запоминания, дефиците воспроизведения. Согласно данной методике, исследуемому пациенту 5 раз предъявляются в одном порядке 10 слов для запоминания; необходимо подчеркнуть, что после каждого предъявления необходимо воспроизведение слова, а затем-однократно, после интерферирующего задания, -отсроченное воспроизведение. После 1-ого заучивания исследуемому пациенту в норме необходимо воспроизвести минимум 5 слов, а после 5-ого минимум 9 слов.

Заполнение протокола необходимо проводить на всех этапах. Под каждым воспроизведенным словом в строчке, которая соответствует номеру попытки, ставится крестик. Если пациент называет «лишнее» слово, то необходимо фиксировать в соответствующей графе. Через час по просьбе исследователя испытуемому необходимо воспроизвести запомнившиеся слова без предварительного зачитывания, а результат фиксируются в протоколе кружочками.

Во время осмотров выяснялись жалобы, динамика их изменения, осуществлялась оценка соматического статуса, оценка характера и степени выраженности вегетативных проявлений КС.

Определение уровня сывороточных цитокинов

При использовании метода твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) определяли в сыворотке крови концентрацию интерлейкинов (ИЛ). Использован тест набор АО «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ). Принцип работы набора заключается в использовании «сэндвич»-варианта твердофазного ИФА. Для реализации этого варианта использованы по два моноклональных антитела с различной эпитопной специфичностью к ИЛ- 1 β , 2 и 6. Одно из них иммобилизовано на твердой фазе (внутренняя поверхность лунок), второе конъюгировано с пероксидазой. На первой стадии анализа, содержащийся в калибровочных и исследуемых пробах, связывается с антителами, иммобилизованными на внутренней поверхности лунок. На второй стадии анализа иммобилизованный ИЛ взаимодействует с

конъюгатом вторых антител – пероксидаза. Количество связавшегося конъюгата прямо пропорционально количеству ИЛ в исследуемом образце.

Во время инкубации с субстратной смесью происходит окрашивание раствора в лунках. Степень окраски прямо пропорциональна количеству связавшихся меченых антител. После измерения оптической плотности раствора в лунках на основании калибровочной кривой рассчитывается концентрация соответствующего ИЛ. Использован тест набор АО «Вектор Бест» (Новосибирск, РФ).

Ультразвуковое исследование брахиоцефальных сосудов проводилось по стандартной методике в объеме ультразвуковой доплерографии (УЗДГ), дуплексного сканирования (ДС) брахиоцефальных артерий (БЦА).

УЗДГ проводилась на аппарате «РН ИЛИPS Affiniti 70С» ТС на ультразвуковом сканере SONOACE (Medison 8000, Южная Корея) с использованием линейного датчика частотой 7–9 МГц, конвексного с частотой 3–5 МГц, в режимах В, М, цветного дуплексного картирования (ЦДК) Аппарат дает возможность проводить сканирование у технически сложных пациентов благодаря датчикам с высокой проникающей способностью. Стенозы вычислялись с помощью васкулярной программы по площади и диаметру.

Статистические методы. Статистическая обработка проводилась в программе JAMOVI version 1.1.9. Для представления качественных данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (n, %). Количественно определяли: среднее значение(mean) стандартное отклонение (standarddeviation), медиана (median), 25-й и 75-й перцентиль. Так как выборка характеризовалась преимущественно непараметрическим распределением (был использован тест Шапиро - Уилка для определения нормальности распределения каждого количественного признака).

В связи с этим, для сравнения групп были использованы непараметрические тесты – критерий Манна-Уитни. По таблицам

сопряженности χ^2 вычисляли достоверность различий качественных величин. Выбранный критический уровень значимости – 5% (0,05).

Также, графическое изображение формировали с использованием статистической платформы Office for Research Development and Education с формированием Skewness-KurtosisPlot (v.1.0.2).

ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

§ 3.1. Клинико-anamnestическая характеристика обследуемых женщин

В нашем исследовании, как в 1-й группе обследованных женщин, так и во 2-й группе, возраст наступления первой менструации соответствовал среднестатистическому и достоверно не различался, в 1-й группе составил 13 (12—14) лет, а во 2-й группе 13 (13—14) лет ($p > 0,05$).

В 1-й группе исследуемых женщин, среди соматической патологии наиболее часто выявляли гипертоническую болезнь, которая встречалась у 65 (73%), а во 2-й группе у 24 (42%) женщин. ИБС в 1-й группе встречалась у 10 (8,9%) и 7 (5,8%) во 2-й группе; метаболический синдром — у 60 (67,4%) и 19 (45,2%); остеохондроз позвоночника у 80 (51,6%) и 30 (39%); соответственно. Всем обследуемым больным, проводили мониторинг АД, а при необходимости и его коррекция.

Для определения значимости степени тяжести, перенесенной коронавирусной инфекции в возникновении неврологических расстройств, I группа была разделена на 3 подгруппы в зависимости от степени тяжести перенесенной COVID-19 инфекции, в Ia подгруппу вошло 58 пациенток с легкой степенью тяжести, во Ib подгруппу – 21 пациентка со средней степенью тяжести, в Iv подгруппу 10 пациенток с тяжелой степенью тяжести заболевания.

В исследовании была выполнена сравнительная характеристика показателей шкал оценки климактерических расстройств и опросников пациентов, перенесших COVID-19 различной степени тяжести. Сравнительный анализ показал (таблица 3.1.), что у пациенток Ib и Iv подгрупп отмечалось сравнительно большее число случаев с высокой оценкой (>58 баллов) по шкале ММИ в сравнении с показателями пациенток Ia подгруппы ($P < 0,001$) (табл. 3.1).

Таблица 3.1.

Сравнительная характеристика показателей Шкалы ММИ

Ia подгруппа а (n=58)		Iб подгруппа (n=21)		Iв подгруппа (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
Абс	%	абс	%	абс	%						
53	91,4	3	14,3	1	10	44,4	<0,001	34,55	<0,001	0,11	0,739
5	8,6	18	85,7	9	90	44,4	<0,001	34,55	<0,001	0,11	0,739

Оценка по климактерической шкале Грина также продемонстрировала, что у женщин, перенесших COVID-19 инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме отмечалось значимо большее число случаев высокой (>29 баллов) оценкой в сравнении с женщинами, перенесшими COVID-19 в легкой форме (P<0,001) (табл. 3.2).

Таблица 3.2.

Сравнительная характеристика показателей Шкалы Грина

Ia подгруппа а (n=58)		Iб подгруппа а (n=21)		Iв подгруппа а (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
Абс	%	абс	%	абс	%						
52	89,7	2	9,5	1	10	45,77	<0,001	31,48	<0,001	0	0,967
6	10,3	19	90,5	9	90	45,77	<0,001	31,48	<0,001	0	0,967

Оценка индекса Кердо показала, что среди пациенток перенесших коронавирусную инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме статистически значимо преобладало наличие симпатикотонии (KI<10) в сравнении с

пациентками, перенесших легкую форму COVID-19 ($P < 0,001$), при этом в Ia подгруппе напротив преобладало проявление нормотонии в сравнении с Ib, Iv подгруппами ($P < 0,001$; $P < 0,01$) (табл.3.3).

Таблица 3.3.

Сравнительная характеристика показателей Индекса Кердо (КИ)

Ia подгруппа (n=58)		Ib подгруппа (n=21)		Iv подгруппа (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
Абс	%	абс	%	абс	%						
31	53,4	1	4,8	0	0	15,16	<0,001	9,82	0,002	0,49	0,483
4	6,9	0	0	0	0	1,53	0,217	0,73	0,392	-	-
23	39,7	20	95,2	10	100	19,2	<0,001	12,43	<0,001	0,49	0,483

Обследование согласно опроснику Вейна продемонстрировало, что наиболее характерным признаком у пациенток Ib, Iv подгрупп явилось наличие выраженных вегетативных нарушений (30 и более баллов), что было значимо больше в сравнении со Ia подгруппой ($P < 0,001$), а у пациенток Ia подгруппы доминирующим было преобладание случаев с умеренными вегетативными нарушениями (87,9%) (табл. 3.4).

Таблица 3.4.

Сравнительная характеристика показателей Опросника Вейна

Ia подгруппа (n=58)		Ib подгруппа (n=21)		Iv подгруппа (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
Абс	%	абс	%	абс	%						

7	12,1	20	95,2	10	100	47,41	<0,001	35,17	<0,001	0,49	0,483
51	87,9	1	4,8	0	0	47,41	<0,001	35,17	<0,001	0,49	0,483
0	0	0	0	0	0	-	-	-	-	-	-

Сравнительный анализ оценки согласно нейропсихологическому вопросу Меню-Д показало, что среди пациенток, перенесших коронавирусную инфекцию в среднетяжелой и тяжелой форме преобладало число тяжелых перименопаузальных депрессий, что отразилось в значимо большем числе случаев с высокой оценкой (>32 баллов) по данной шкале в сравнении со Ia подгруппой (P<0,001), при этом достоверных различий у пациенток Ib и Iv подгрупп обнаружено не было (табл. 3.5).

Таблица 3.5.

Сравнительная характеристика показателей Вопросника Меню-Д

а подгруппа (n=58)		Ib подгруппа а (n=21)		Iv подгруппа а (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
абс	%	абс	%	абс	%						
8	13,8	1	4,8	0	0	1,25	0,264	1,56	0,211	0,49	0,483
46	79,3	2	9,5	0	0	31,49	<0,001	24,51	<0,001	1,02	0,313
4	6,9	19	90,5	10	100	52,19	<0,001	45,22	<0,001	1,02	0,313

Тест на запоминание 10 слов показал, что у пациенток, перенесших COVID-19 в среднетяжелой и тяжелой форме, были значительно более

худшие показатели в запоминании слов в 1 раза в сравнении с пациентками, перенесшими COVID-19 в легкой форме ($P < 0,001$) (табл. 3.6).

Таблица 3.6

Сравнительная характеристика показателей запоминание 10 слов

Ia подгруппа (n=58)		Iб подгруппа (n=21)		Iв подгруппа (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
abc	%	abc	%	abc	%						
3	5,2	18	85,7	10	100	51,25	<0,001	49,6	<0,001	1,58	0,209

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий согласно критерию согласия Пирсона у пациентов Ia и Iб, Ia и Iв, Iб и Iв подгрупп соответственно

Таким образом, проведенный сравнительный анализ показал высокую значимость определения степени тяжести COVID-19 инфекции в диагностике постковидных неврологических расстройств.

В таблице 3.7. приведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса у пациенток обследованных групп.

Таблица 3.7.

Сравнительная характеристика гормонального статуса у обследованных 1-группы

Кри тер ий	Ia подгрупп а (n=58)		Iб подгрупп а (n=21)		Iв подгрупп а (n=10)		χ^2	P1	χ^2	P2	χ^2	P3
	abc	%	abc	%	Abc	%						
ЛГ< 28	52	89,7	18	85,7	9	90,0	0,24	0,62	0,00	0,97	0,11	0,73
ЛГ>	6	10,3	3	14,3	1	10,0	0,24	0,62	0,00	0,97	0,11	0,73

28								6		4		9
ФС Г<4								0,02		0,06		0,81
0	30	51,7	5	23,8	2	20,0	4,87	7	3,45	3	0,06	3
ФС Г>4								0,02		0,06		0,81
0	28	48,3	16	76,2	8	80,0	4,87	7	3,45	3	0,06	3
ФС Г/ ЛГ>										<0,0		
2,0	45	77,6	17	81,0	2	20,0	0,10	0,74	13,2		10,6	0,00
								8	5		1	1
ФС Г/ ЛГ										<0,0		
<2,0	13	22,4	4	19,0	8	80,0	0,10	0,74	13,2		10,6	0,00
								8	5		1	1

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий согласно критерию согласия Пирсона у пациентов Ia и Ib, Ia и Iv, Ib и Iv подгрупп соответственно

Анализ показал у пациенток сравниваемых подгрупп не было значимых различий в показателе ЛГ (<28) в (P=0,626-0,974). Обследование ФСГ в обследованных подгруппах показало значимую разницу в показателе, так у пациенток перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме наблюдалось большее число случаев повышенного уровня ФСГ (>40) в сравнении с Ia подгруппой, также было выявлено значимо более частая встречаемость соотношения ФСГ к ЛГ (<2) в Iv группе как в сравнении с Ia подгруппой (<0,001), так и в сравнении с Ib подгруппой (P<0,01).

Проведенный сравнительный анализ показателей цитокинового статуса среди обследованных подгрупп пациенток показал (таблица 3.8.), что в Ib подгруппе наиболее часто встречались высокие значения ИЛ-2 (>18) в

сравнении со Ia подгруппой ($P < 0,02$). Однако, при изучении показателей ИЛ-1 β , ИЛ-6 не было выявлено достоверных различий у пациенток сравниваемых подгрупп.

Таблица 3.8.

Сравнительная характеристика цитокинового статуса у обследованных подгрупп

Критерий	Ia подгруппа (n=58)		Iб подгруппа (n=21)		Iв подгруппа (n=10)		χ^2_{12}	P1	χ^2_{22}	P2	χ^2_{32}	P3
	abc	%	Аbc	%	abc	%						
	ИЛ-1 β <60	7	12,1	4	19,0	1						
ИЛ-1 β >60	51	87,9	17	81,0	9	90,0	0,63	0,429	0,04	0,851	0,41	2
ИЛ-2<18	31	53,4	5	23,8	2	20,0	5,46	0,019	3,82	0,051	0,06	3
ИЛ-2>18	27	46,6	16	76,2	8	80,0	5,46	0,019	3,82	0,051	0,06	3
ИЛ-6<45	13	22,4	3	14,3	1	10,0	0,63	0,427	0,80	0,370	0,11	9
ИЛ-6>45	45	77,6	18	85,7	9	90,0	0,63	0,427	0,80	0,370	0,11	9

Примечание: P1, P2, P3 – достоверность различий согласно критерию согласия Пирсона у пациентов Ia и Iб, Ia и Iв, Iб и Iв подгрупп соответственно

Нами был проведен сравнительный анализ показателей менструального цикла у пациенток обследованных групп. Анализ показал, что при сравнении, не отмечалось достоверных различий в показателях менопаузы, так приблизительно с одинаковой частотой отмечалась как перименопауза, так и

постменопауза ($\chi^2=2,05$; $P=0,152$). Сравнительное обследование начала менструаций показало, что во II группе отмечалась более раннее время начала менструаций, так более половины обследованных отмечали возраст 12 лет, что и нашло свое подтверждение в статистически значимой разнице ($\chi^2=4,68$; $P=0,031$; $OR=0,44$). Конец менструаций наступил не у всех обследованных пациенток, при этом значимой разницы в возрасте окончания менструаций не было выявлено ($\chi^2=0,48$, $P=0,49$; $\chi^2=0,08$; $P=0,783$; $OR=1,13$; $\chi^2=0,14$; $P=0,709$; $OR=0,87$).

Таблица 3.9.

Сравнительная характеристика показателей менструального цикла у обследованных групп пациентов

Параметр	Критерий	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		хи2	p-value	OR	ДИ min OR	ДИ max OR
		абс	%	Абс	%					
Менопауза	перименопауза	23	25,8	16	38,1	2,05	0,152	0,57	0,26	1,24
	постменопауза	66	74,2	26	61,9	2,05	0,152	1,77	0,81	3,86
Начало менструаций	12 лет	31	34,8	23	54,8	4,68	0,031	0,44	0,21	0,93
	13 лет	39	43,8	15	35,7	0,77	0,379	1,40	0,66	2,99
	14 лет	18	20,2	4	9,5	2,34	0,126	2,41	0,76	7,63
Конец менструаций	40 лет	1	1,1	0	0,0	0,48	0,490	-	-	-
	после 45 лет	21	23,6	9	21,4	0,08	0,783	1,13	0,47	2,74
	после 50 лет	33	37,1	17	40,5	0,14	0,709	0,87	0,41	1,84

Для оценки тяжести климактерических расстройств, в исследовании была выполнена сравнительная характеристика показателей шкал оценки климактерических расстройств и опросников среди обследованных групп пациентов. Сравнительный анализ показал (таблица 3.9.), что у пациенток I

группы отмечалась сравнительно большее число случаев с высокой оценкой (>58 баллов) по шкале ММИ, так более 1/3 пациенток имели такую оценку, что было достоверно больше в сравнении с показателями пациенток II группы ($\chi^2=17,88$; $P<0,001$; $OR=24,16$). Оценка по климактерической шкале Грина также продемонстрировала, что у женщин в менопаузе, перенесших COVID-19 инфекцию отмечалось значимо большее число случаев высокой (>29 баллов) оценкой в сравнении с женщинами в менопаузе, не перенесших COVID-19 ($\chi^2=14,35$; $P<0,001$; $OR=8,43$).

Оценка индекса Кердо показала, что среди пациенток I группы статистически значимо преобладало наличие парасимпатикотонии ($KI>10$) в сравнении с II группой ($\chi^2=11,76$; $P=0,001$; $OR=3,86$), а во II группе напротив преобладало проявление нормотонии ($\chi^2=6,45$; $P=0,011$; $OR=0,38$).

Обследование согласно опроснику Вейна продемонстрировало, что наиболее характерным признаком у пациенток I группы явилось наличие выраженных вегетативных нарушений (30 и более баллов), что было значимо больше в сравнении со II группой ($\chi^2=22,49$; $P<0,001$; $OR=10,63$), а у пациенток II группы доминирующим было преобладание случаев с отсутствующими либо умеренными вегетативными нарушениями ($\chi^2=18,05$; $P<0,001$; $\chi^2=6,77$; $P=0,009$; $OR=0,36$). Сравнительный анализ оценки согласно нейропсихологическому вопроснику Мено-Д показал, что в I группе преобладало число тяжелых перименопаузальных депрессий, что отразилось в значимо большем числе случаев с высокой оценкой (>32 баллов) по данной шкале в сравнении со II группой ($\chi^2=6,51$; $P=0,011$; $OR=3,37$), при этом отмечалось значительное меньшее число легкой перименопаузальной депрессии в I группе в сравнении со II группой ($\chi^2=20,95$; $P<0,001$; $OR=0,14$).

Тест на запоминание 10 слов показал, что у пациенток перенесших COVID-19, были значительно более худшие показатели в запоминании слов в 1 раз в сравнении с пациентками, не перенесшими COVID-19 ($\chi^2=11,38$; $P=0,001$; $OR=6,95$).

В таблице 3.10 приведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса у пациенток обследованных групп.

Таблица 3.10.

Сравнительная характеристика показателей шкал оценки климактерических расстройств и опросников среди обследованных групп пациентов

Параметр	Критерий	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		хи2	p-value	OR	ДИ min OR	ДИ max OR
		абс	%	Абс	%					
Шкала ММИ	58 баллов и менее	56	62,9	41	97,6	17,88	<0,001	0,04	0,01	0,32
	>58 баллов	33	37,1	1	2,4	17,88	<0,001	24,16	3,17	183,94
Шкала Грина	29 баллов и менее	54	60,7	39	92,9	14,35	<0,001	0,12	0,03	0,41
	>29 баллов	35	39,3	3	7,1	14,35	<0,001	8,43	2,42	29,38
Индекс Кердо (КИ)	Нормотония (от -10 до +10 КИ)	32	36,0	25	59,5	6,45	0,011	0,38	0,18	0,81
	Симпатикотон	4	4,5	5	11,9	2,45	0,118	0,35	0,09	1,37

	ия (<- 10 КІ)									
	Вагото ния (>- 10 КІ)	54	60,7	12	28,6	11,76	0,001	3,86	1,75	8,53
Опросн ик Вейна	отсутств ие вегетат ивных наруше ний (0- 14 баллов)	0	0,0	8	19,0	18,05	<0,00 1	-	-	-
	умерен ные вегетат ивные наруше ния (15-29 балла)	42	47,2	30	71,4	6,77	0,009	0,36	0,16	0,79
	выраже нные вегетат ивные наруше ния (30 и более баллов)	47	52,8	4	9,5	22,49	<0,00 1	10,63	3,50	32,30
Вопрос	легкая	9	10,1	19	45,2	20,95	<0,00	0,14	0,05	0,34

ник Мено- Д	периме нопауз альная депрес сия (20-23 балла)						1			
	умерен ная периме нопауз альная депрес сия (24-32 балла)	48	53,9	17	40,5	2,07	0,151	1,72	0,82	3,62
	тяжела я периме нопауз альная депрес сия (>32 баллов)	32	36,0	6	14,3	6,51	0,011	3,37	1,28	8,86
запоми нания 10 слов	число слов с первог о раза <5	31	34,8	3	7,1	11,38	0,001	6,95	1,99	24,32

	число персева раций <5	47	52,8	15	35,7	3,34	0,067	2,01	0,95	4,29
--	---------------------------------	----	------	----	------	------	-------	------	------	------

Анализ показал, что наиболее характерным у пациенток I группы было наличие низких значений показателя ЛГ (<28) в сравнении со II группой ($\chi^2=90,47$; $P<0,001$; $OR=152,29$), напротив для II групп более показательным было наличие сравнительно более высоких значений ЛГ (>28). Обследование ФСГ в обследованных группах не показало значимой разнице в показателе, при этом было выявлено значимо более частая встречаемость высокого соотношения ФСГ к ЛГ (>2,0) в I группе в сравнении со II группой ($\chi^2=59,22$; $P<0,001$; $OR=32,14$).

Таблица 3.11.

Сравнительная характеристика гормонального статуса у обследованных групп

Критерий	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		хи2	p- value	OR	ДИ min OR	ДИ max OR
	абс	%	абс	%					
ЛГ<28	82	92,1	3	7,1	90,47	<0,00 1	152,29	37,36	620,7 9
ЛГ>28	7	7,9	39	92,9	90,47	<0,00 1	0,01	0,00	0,03
ФСГ<40	31	34,8	11	26,2	0,98	0,323	1,51	0,67	3,40
ФСГ>40	58	65,2	31	73,8	0,98	0,323	0,66	0,29	1,50
ФСГ/ ЛГ >2,0	75	84,3	6	14,3	59,22	<0,00 1	32,14	11,41	90,55
ФСГ/ ЛГ <2,0	14	15,7	36	85,7	59,22	<0,00 1	0,03	0,01	0,09

В исследовании был проведен сравнительный анализ показателей гормонального статуса у обследованных групп пациенток. Анализ показал

(таблица 12), что у пациенток I группы отмечалась достоверное снижение уровня ЛГ, повышение уровня ФСГ, соотношения ФСГ/ЛГ в сравнении с показателями II группы ($P<0,001$; $P<0,01$).

Таблица 3.12.

**Сравнительная характеристика гормонального статуса среди
обследованных групп**

Показатели	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		P
	М	m	М	М	
ЛГ	21,18	0,45	34,60	0,55	<0,001
ФСГ	43,61	0,53	41,47	0,37	<0,01
ФСГ/ЛГ	2,06	0,02	1,20	0,02	<0,001

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Нами был проведен сравнительный анализ показателей цитокинового статуса у обследованных групп пациенток. Анализ показал (таблица 13), что у пациенток I группы отмечалась достоверное повышение уровня ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 в сравнении с показателями II группы ($P<0,001$). Также было отмечено снижение уровня ИЛ-4, ИЛ-10 в I группе по сравнению со II группы ($P<0,05$; $P<0,01$).

Таблица 3.13.

**Сравнительная характеристика цитокинового статуса среди
обследованных групп**

Показатели	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		P
	М	М	М	m	
ИЛ-1 β	84,76	2,18	50,76	2,08	<0,001
ИЛ-2	19,49	0,25	17,16	0,63	<0,001
ИЛ-4	13,24	0,62	15,62	0,7	<0,05
ИЛ-6	60,39	1,20	41,78	1,53	<0,001
ИЛ-10	10,81	0,31	12,52	0,4	<0,01

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп

В исследовании была проведена сравнительная характеристика показателей основных нейропсихологических шкал и опросников у пациенток обследованных групп. Сравнительный анализ показал (таблица 3.6), что в I группе отмечалось достоверное повышение показателей ММИ, шкалы Грина, индекса Кердо, числа perseverаций в сравнении с показателями II группы ($P < 0,01$; $P < 0,001$), наблюдалось достоверное снижение числа запомненных с 1 раза слов у пациенток I группы в сравнении со II группой ($P < 0,001$), при этом не было значимой разницы в показателях вопросника Мено-Д ($P > 0,5$).

Таблица 3.14.

Сравнительная характеристика показателей нейропсихологических шкал и опросников

Показатели	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		P
	M	m	M	m	
ММИ (балл)	55,37	0,69	47,14	1,26	<0,001
Шкала Грина (балл)	29,77	0,44	26,36	0,61	<0,001
Индекс Кердо KI	-17,13	2,17	-1,79	1,90	<0,001
Опросник Вейна	28,40	0,77	24,41	1,27	<0,01
Вопросник Мено-Д	30,44	0,60	30,32	0,86	>0,5
число слов с 1го раза	5,02	0,13	6,05	0,19	<0,001
число perseverаций	5,60	0,09	5,05	0,18	<0,01

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Также в исследовании был проведен сравнительный анализ показателей мозгового кровообращения у обследованных групп. Сравнительный анализ показал (таблица 3.15), что в I группе отмечалось достоверное повышение диаметра, толщины комплекса интима-медиа,

процента стеноза по диаметру (NASCET), достоверное снижение скорости кровотока основных сосудов головного мозга в сравнении с показателями II группы ($P < 0,001$).

Таблица 3.15.

**Сравнительная характеристика показателей основных сосудов
головного мозга у обследованных групп**

Артерия	Параметр	Группа I (n=89)		Группа II (n=42)		P
		M	M	M	m	
Общая сонная артерия (справа)	Диаметр, мм	7,57	0,07	6,87	0,07	<0,001
	Толщина комплекса интима-медиа	0,95	0,02	0,40	0,01	<0,001
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	45,08	1,88	0,00	0,83	<0,001
	Скорость кровотока	77,46	0,69	84,50	0,54	<0,001
Общая сонная артерия (слева)	Диаметр, мм	7,49	0,06	6,51	0,06	<0,001
	Толщина комплекса интима-медиа	0,98	0,02	0,39	0,01	<0,001
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	32,00	1,06	0,00	0,87	<0,001
	Скорость кровотока	77,97	0,69	86,09	0,48	<0,001
Внутренняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	54,89	0,62	0,00	1,16	<0,001
	Скорость кровотока	64,43	0,90	85,82	0,37	<0,001
Внутренняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	33,81	1,14	0,00	1,13	<0,001
	Скорость кровотока	97,62	0,93	93,68	0,52	<0,001
Внешняя	Процент стеноза по	0,00	0,00	0,00	0,00	-

сонная артерия (справа)	диаметру (NASCET)					
	Скорость кровотока	83,70	0,54	91,09	0,51	<0,001
Внешняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,00	0,00	0,00	0,00	-
	Скорость кровотока	77,20	0,42	97,41	0,27	<0,001
Позвоночные артерии (справа)	Диаметр, мм	3,23	0,03	2,90	0,03	<0,001
	Вход в позвоночный канал	6,54	0,05	6,00	0,00	<0,001
	Скорость кровотока	41,61	1,10	69,73	0,92	<0,001
Позвоночные артерии (слева)	Диаметр, мм	4,23	0,04	3,14	0,03	<0,001
	Вход в позвоночный канал	6,57	0,05	5,00	0,00	<0,001
	Скорость кровотока	53,88	1,91	93,91	0,43	<0,001

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Таким образом, в результате проведенного исследования было установлено, что первые симптомы КС у женщин, перенесших COVID-19 чаще всего, выявляются именно в пременопаузе или в момент наступления менопаузального периода. Оценка по А.М. Вейну показала, что в основной группе исследования выявляется преобладание выраженности изменений вегетативного состояния в климаксе в отличии от сравнительной группы, которая также была подтверждена и результатами ММИ. В большинстве случаев, в результате доминирующего влияния симпатического отдела ВНС происходили изменения вегетативного равновесия. Клиническое течение КС осложнялось нарушением в психоэмоциональной сфере. У большинства исследуемых женщин основной группы, выраженность астенических нарушений превышала показателей сравнительной группы, также более высокая встречаемость соматической патологии, таких как артериальная

гипертония, ИБС и другие, которые считаются фактором риска развития и прогрессирования хронической ишемии головного мозга.

Необходимо подчеркнуть, что при проведении теста на заучивание списка из 10 слов из батареи А.Р.Лурия показало, что патологических изменений в краткосрочной памяти во всех трех исследуемых группах не наблюдается. Воспроизведение соответствовало нижней границе нормы. Отмечена тенденция к ухудшению внимания, его нестабильности. Через час долговременная память у большинства обследуемых была снижена.

ГЛАВА IV. УРОВЕНЬ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ЖЕНЩИН В МЕНОПАУЗЕ, ПЕРЕНЕСШИХ COVID-19

Симптомы менопаузы могут сохраняться до самой старости, снижая качество жизни женщин. Дефицит эстрогенов приводит к ускорению костного обмена и потере костной ткани, образуя «порочный круг» взаимодействия с атеросклерозом, кальцификацией сосудов и приводя к нарушениям иммунного статуса, повышающим риск развития иммунопатологии.

И если еще учесть, что в последние годы человеческий организм подвергнут воздействию коронавирусной инфекции - COVID-19, которая, в основном, поражает людей в возрасте 50+, то можно понять, насколько сложно приходится женщинам в пре- и менопаузальный период.

Как было выявлено, вирус SARS-CoV-2 способен индуцировать поражение ЦНС, в результате чего повышаются риски развития долгосрочных неврологических осложнений. По данным ряда авторов, было предположение о том, что у женщин более молодого возраста, COVID-19 протекает значительно легче. На самом деле оказалось, что чаще всего затяжное течение COVID-19 и ПКС выявляется в группе женщин старше 50 лет. Женщины находящиеся в состоянии пери-и постменопаузы входят в группу повышенной уязвимости.

COVID-19 сопровождается чрезмерным воспалением и повышенным содержанием цитокинов и хемокинов в сыворотке, что свидетельствует о развитии синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма. Цитокиновый шторм — это состояние, вызванное обширной активацией иммунной системы и, как следствие, чрезвычайно высокой выработкой цитокинов и хемокинов. Поскольку цитокиновый шторм может привести к полиорганной недостаточности, важно понимать механизмы, управляющие этим состоянием. В нижних дыхательных путях SARS-CoV-2 поражает преимущественно альвеолярные эпителиоциты 2 типа, тип клеток, который не участвует в активном газообмене. После репликации и отделения

эпителиального слоя легких вирус проникает в подлежащие ткани и инфицирует или захватывается макрофагами, дендритными клетками и нейтрофилами, что приводит к дальнейшему распространению вируса.

В связи с вышесказанным, нами были проведены исследования по изучению уровня цитокинов – ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6 у женщин в менопаузе, перенесших COVID-19. Группу сравнения составили 42 женщины, которые находились в менопаузе и не болевшие COVID-19. Контрольную группу составили 22 практически здоровые женщины репродуктивного возраста.

§ 4.1. Уровень провоспалительных цитокинов у женщин в менопаузе, не болевшие COVID-19

Среди маркеров нейродекатруктивных механизмов, исследуемых в последнее время при МС, наиболее важное значение уделяется воспалительным белкам, которым отводится основная роль в осуществлении бидиректоральной связи между нервной и иммунной системами. Исследованиями установлено, что цитокины участвуют в психонейроиммунных реакциях и обеспечивают сопряженную работу нервной и иммунной систем.

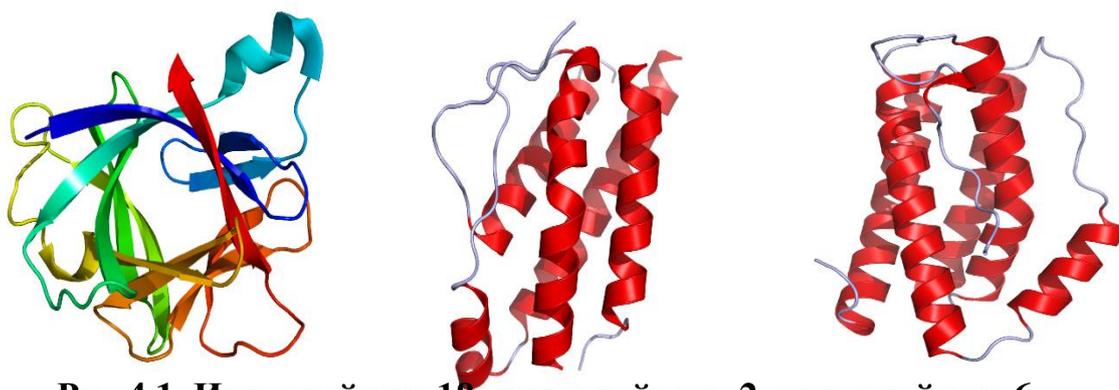


Рис.4.1. Интерлейкин-1 β , интерлейкин -2, интерлейкин-6

Регенеративные процессы дефектных или поврежденных нейронов осуществляется со стороны цитокинов. В специфический иммунный ответ не может вовлекаться нервная система, но данная система может влиять на интенсивность, расположение, кинетику [44; С. 62-64, 110; Р. 248-258].

Особое внимание уделяется исследованию роли отдельных цитокинов, в частности ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6.

Таблица 4.1.

Уровень сывороточных провоспалительных цитокинов у обследованных женщин, (M \pm m)

Цитокины, пг/мл	Контрольная группа (n=22)		Женщины в менопаузе без COVID-19, (n=42)		P
	M	m	M	m	
ИЛ-1β	18,6	1,72	50,76	2,08	<0,001
ИЛ-2	4,23	0,33	17,16	0,63	<0,001
ИЛ-6	12,4	1,12	41,78	1,53	<0,001

Как видно из представленных данных в табл. 4.1, уровень ИЛ-1 β у женщин, находящихся в состоянии менопаузы составил в среднем 50,76 \pm 2,08 пг/мл, что в 2,7 раз выше, чем показатели в контрольной группе - 18,6 \pm 1,72 пг/мл (P<0,001).

Размах индивидуальных результатов пациенток колебался от 33 до 150 пг/мл. Значение ИЛ-1 β более 40 пг/мл была выявлена у 67% больных (рис.4.2).

Известно, что в организме человека тесно взаимосвязана действие цитокинов с ее физиологическими и патофизиологическими реакциями. Системой цитокинов осуществляется согласованное действие иммунной, эндокринной и нервной системы.

Вместе с тем, увеличение уровня ИЛ-1 β , который отвечает за рост лимфоцитов, может являться основной причиной развития репродуктивных заболеваний.

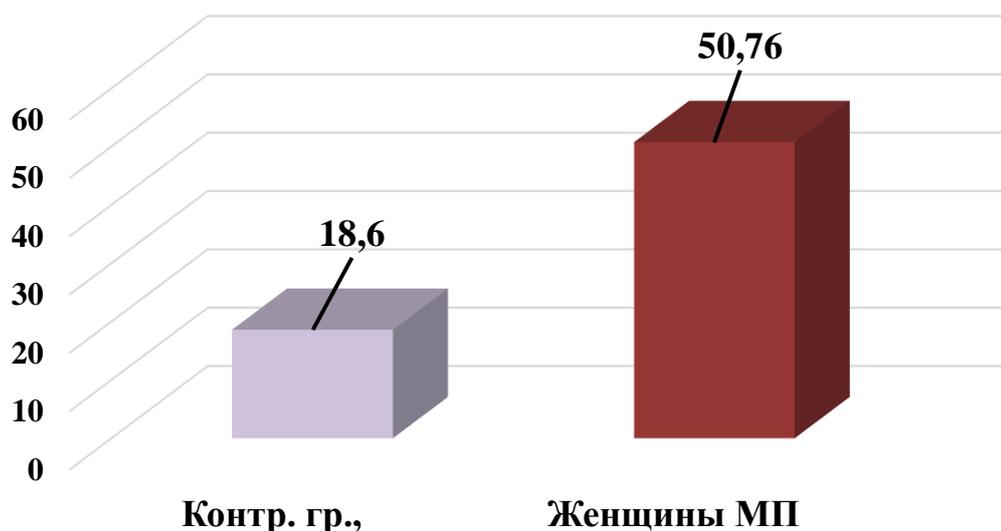


Рис.4.2 Уровень ИЛ-1β у обследованных женщин, пг/мл

Как известно, продукция ИЛ-1 осуществляется в основном макрофагами, в меньшей степени дендритными клетками, эндотелиоцитами, фибробластами, НК, кератиноцитами, некоторыми клонами Th2, посредством Т-хелперов, стимулирует продукцию ИЛ-2, способствует проявлению рецепторов к ИЛ-2 на Т-лимфоцитах, влияет на созревание В-лимфоцитов, стимулирует образование молекул МНС, оказывает провоспалительное и пирогенное действие.

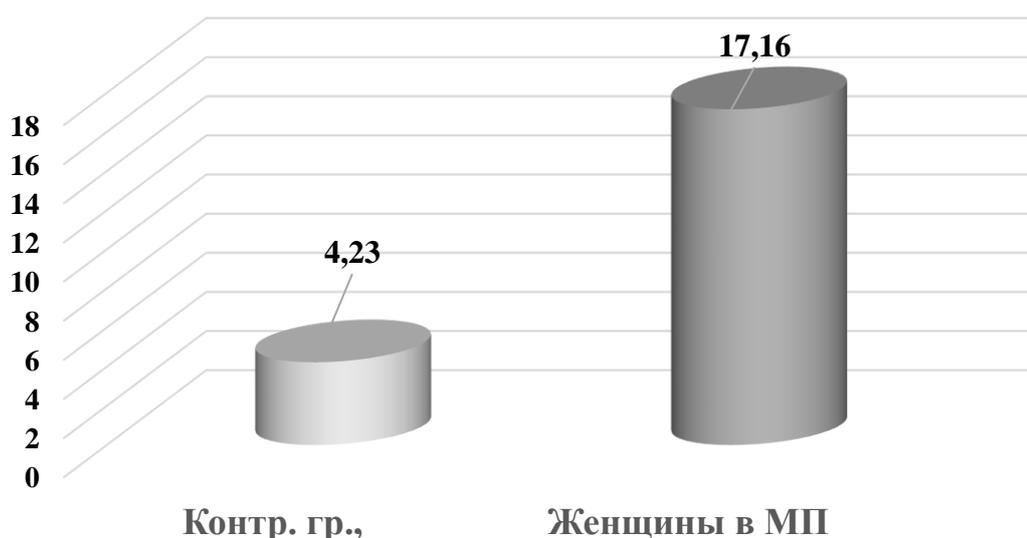


Рис.4.3. Уровень ИЛ-2 у обследованных женщин, пг/мл

Анализ результата по изучению уровня ИЛ-2 показал, что у женщин с менопаузой его концентрация составляет в среднем $17,16 \pm 0,63$ пг/мл, что в

отличие от данных контрольной группы ($4,23 \pm 0,33$ пг/мл) это значение выше в более, чем 4 раза ($P < 0,001$), (рис. 4.3). Размах индивидуальных значений составил от 7,3 до 20 пг/мл. Максимальный его уровень встречался в 49,6% пациенток.

Таким образом, основными функциями ИЛ-2 считается поддержание регуляторных Т-клеток и индукция эффекторных клеток, одновременный контроль и стимуляция иммунных реакций.

Одним из цитокинов, выполняющий довольно множество функций является ИЛ-6. Активация синтеза белков острой фазы воспаления осуществляется именно данным цитокином, а также участвует в защитных механизмах организма: на эндокринную систему влияют посредством стимулирования продукции АДГ, СТГ, вместе с тем и активацией гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, а функция щитовидной железы значительно подавляется.

Кроме того, данный воспалительный белок принимает активное участие в дифференцировке клеток нервной системы, В- и Т-клеток, стимуляции печеночных клеток. Необходимо подчеркнуть, что важная роль ИЛ-6 уделяется развитию остеопороза, онкологии и других заболеваний [39].

В наших исследованиях уровень ИЛ-6 у женщин с менопаузой был достоверно ($P < 0,001$) повышен и составил в среднем $41,78 \pm 1,53$ пг/мл против $12,4 \pm 1,12$ пг/мл в контроле ($P < 0,001$), (рис.4.4.).

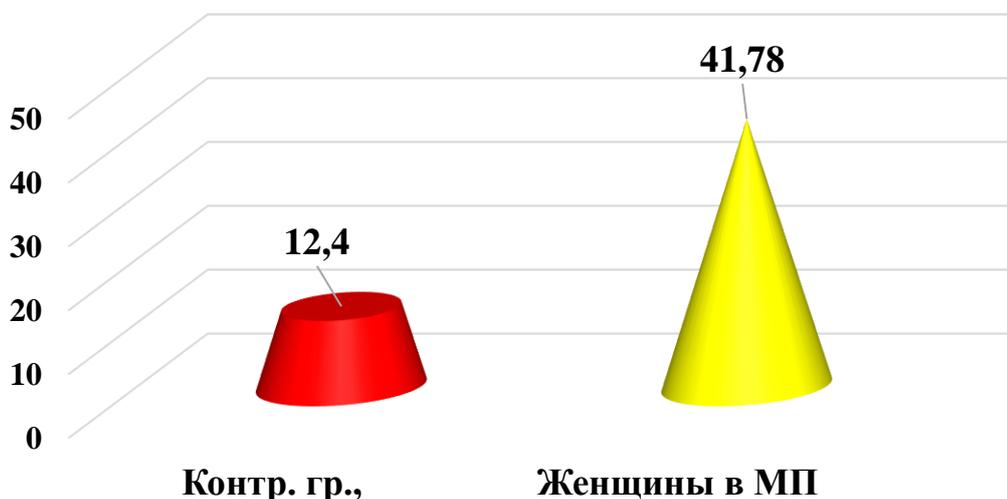


Рис.4.4. Уровень ИЛ-6 у обследованных женщин, пг/мл

Как известно, воспаление — один из способов защиты организма от влияния различных экзо- и эндогенных факторов. При их появлении в организме иммунные клетки выделяют множество сигнальных молекул — цитокинов. И происходит это под непосредственным контролем нервной системы. Так, психическая неустойчивость (а именно — неспособность к концентрации внимания и общая тревожность) повышает уровень воспалительного цитокина — ИЛ-6, что с легкостью может привести к нарушению углеводного обмена [9; С. 92-97, 30; С. 313-318].

В обратную сторону иммунорегуляторное действие на мозг опосредуется ВНС через симпатические и блуждающий нервы. Нейроны способны реагировать на провоспалительные цитокины, выделяемые иммунными клетками: через активацию нервных рефлекторных цепей они способны регулировать острые и хронические иммунные реакции.

Причины менопаузы до конца не выяснены, но у части женщин менопауза сопровождается повышенным риском ряда заболеваний или состояний, поражающих различные ткани. И «проводником» этих состояний являются белки межклеточных взаимодействий — цитокины, уровень которых меняется в зависимости от воздействия факторов нервной и гормональной систем.

Согласно данным литературных источников, в менопаузе когнитивная дисфункция описывается как «туман в голове» (brainfog). Между частотой жалоб на ухудшение когнитивной функции и продолжительностью менопаузального периода была выявлена прямая зависимость. Вместе с тем, в результате менопаузального периода отмечалось развитие таких симптомов, как беспричинная тревога, депрессивное настроение, беспокойство, нарушения памяти и дисфункция сна [32; С. 53-56].

Значимое снижение памяти и скорости когнитивных процессов были описаны со стороны некоторых ученых, которые начинались с переходного периода, в результате органических изменений в ЦНС, а также

Таблица 4.2.

**Уровень провоспалительных цитокинов у женщин с менопаузой,
переболевших COVID-19, (M±m)**

Показатели	1-я группа женщин. Переболевшие COVID-19 (n=89)		2-я группа женщин. Без COVID-19, (n=42)		P
	M	M	M	M	
ИЛ-1β	84,76	2,18	50,76	2,08	<0,001
ИЛ-2	19,49	0,25	17,16	0,63	<0,001
ИЛ-6	60,39	1,20	41,78	1,53	<0,001

Примечание: P – достоверность различий показателей сравниваемых групп

Следующим этапом наших исследований явилось изучение уровня провоспалительных цитокинов у обследованных женщин с пременопаузой, переболевших COVID-19. 1-я группа, 48 женщин с пременопаузой, переболевшие COVID-19, 2-я группа – 42 женщины с пременопаузой, составили группу сравнения. Как видно из представленных данных в таблице 2 и рис.6, уровень провоспалительного цитокина ИЛ-1β был достоверно выше у женщин с менопаузой, переболевших коронавирусной инфекцией, и составил средним $84,76 \pm 2,18$ пг/мл, что в 1,67 раза выше показателей

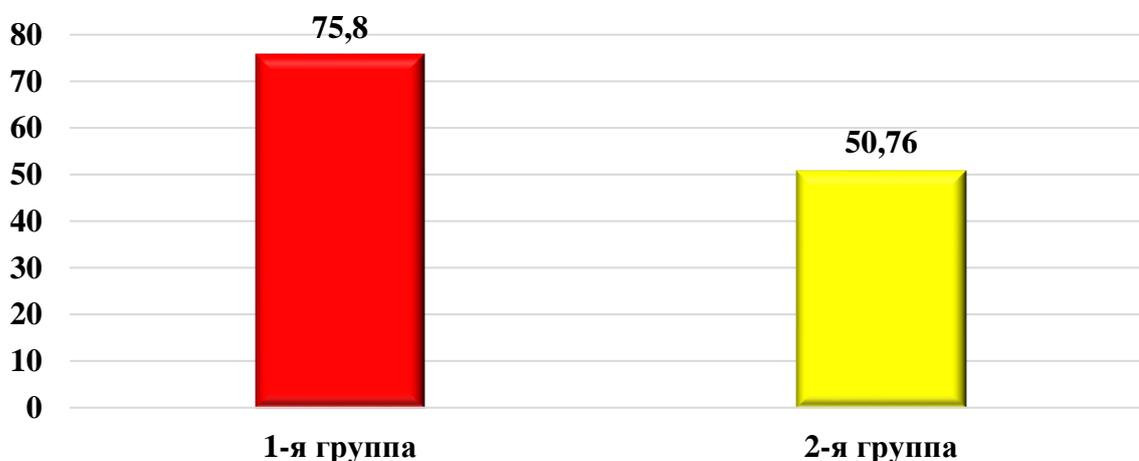


Рис.4.6. Уровень ИЛ-1β у женщин с менопаузой в зависимости от наличия вирусной нагрузки - COVID-19, пг/мл

Женщин 2 –й группы, которые составили группу сравнения, т.е. тех, кто не болел коронавирусом, ($P < 0,001$), (рис.4.6.). Размах индивидуальных колебаний составил у женщин, переболевших COVID-19 от 25 до 90 пг/мл. ИЛ -1 β – является многофункциональным цитокином, который обладает довольно широким спектром действия и играющий важную значимость при развитии неспецифического и специфического иммунитета. Как показали работы ряда авторов, COVID-19 сопровождается чрезмерным воспалением и повышенным содержанием цитокинов и хемокинов в сыворотке, что свидетельствует о развитии синдрома высвобождения цитокинов или цитокинового шторма [53; С. 138-140]. Цитокиновый шторм — это состояние, вызванное обширной активацией иммунной системы и, как следствие, развивается сильное воспаление, которое вредит и вирусу, и самому человеку. Полученные нами результаты согласуются с данными многих авторов, изучавших уровень ИЛ-1 β . Вероятно, что клетки эндотелия сосудов, будучи клетками-мишенями для данного медиатора и пораженные вирусом, под угнетенным влиянием ИЛ-1 β секретируют белки, подобные тромбоцитарному фактору роста. Возможно, эти полипептиды стимулируют клеточную миграцию и пролиферацию и вызывают высвобождение сосудистых медиаторов воспаления, что при увеличении ИЛ-1 β может привести к диссеминированной внутрисосудистой коагуляции.

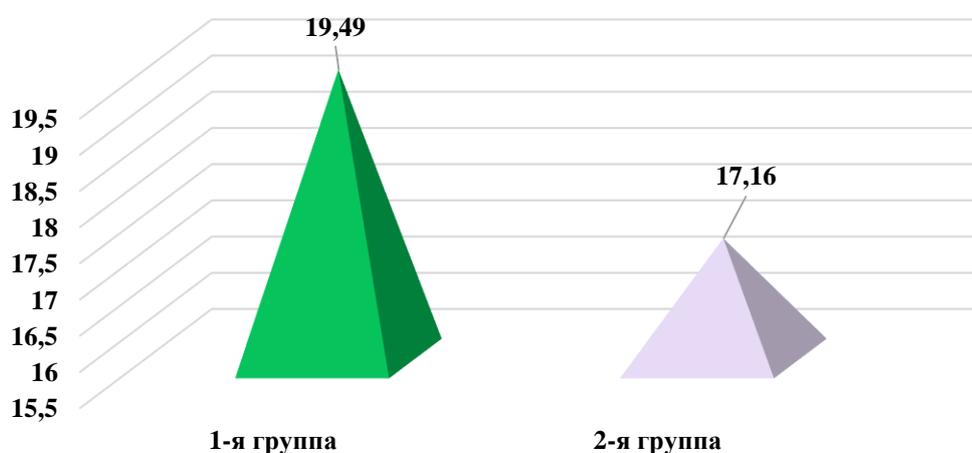


Рис.4.7. Уровень ИЛ-2 у женщин с менопаузой в зависимости от наличия вирусной нагрузки - COVID-19, пг/мл

Результаты изучения показателей ИЛ-2 показал, что у женщин с менопаузой, переболевших коронавирусной инфекцией его концентрация составляет в среднем $19,49 \pm 0,25$ пг/мл, что в отличие от данных группы сравнения ($17,16 \pm 0,63$ пг/мл) это значение достоверно выше ($P < 0,05$), (рис. 4.7). Размах индивидуальных значений составил от 16 до 25 пг/мл. Максимальный его уровень встречался в 39,6% больных.

Было высказано предположение, что измерение циркулирующего ИЛ-6 может иметь важное значение для выявления прогрессирования заболевания или, при оценке сразу после подтверждения диагноза COVID-19, может предсказать предстоящую дыхательную недостаточность или бессимптомное течение среди инфицированных SARS-CoV-2.

ИЛ-6 является одним из ключевых провоспалительных цитокинов во время развития инфекции, особенно на участках слизистой оболочки. Поэтому мы решили изучить потенциальный вклад ИЛ-6 у женщин с менопаузальным состоянием в события, происходящие во время инфекции SARS-CoV-2.

Как видно из на рис.4.8., уровень ИЛ-6 был почти в 1,5 раза выше, чем в группе сравнения и составил в среднем $60,39 \pm 1,2$ пг/мл ($P < 0,001$), с размахом индивидуальных значений от 30 до 80 пг/мл. Значения выше среднего встречалось в 42,4% случаев. ИЛ-6 - это цитокин с плеотропными функциями, от регуляции кроветворения и метаболизма до воспаления, аутоиммунитета и острой фазы ответа.

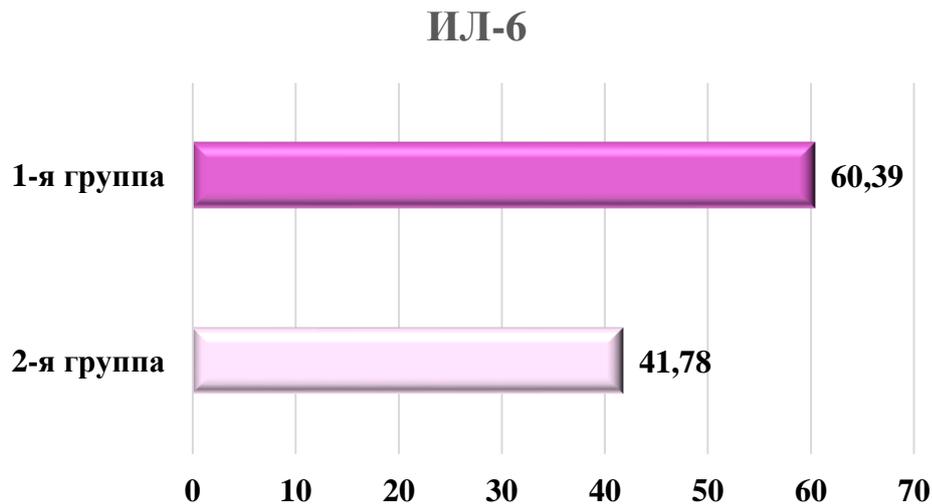


Рис.4.8. Уровень ИЛ-6 у женщин с менопаузой в зависимости от наличия вирусной нагрузки - COVID-19, пг/мл

Ряд авторов выявили сильную корреляцию между уровнями ИЛ-6 в сыворотке крови и дыхательной недостаточностью. Было показано, что даже умеренно повышенные уровни ИЛ-6, превышающие 80 пг/мл, были достаточными для выявления пациентов, инфицированных COVID-19, с высоким риском дыхательной недостаточности. Более того, сывороточная нуклеиновая кислота SARS-CoV-2, которая тесно связана с цитокиновым штормом, тесно коррелирует с чрезвычайно высокими уровнями ИЛ-6 в сыворотке. Определение уровня ИЛ-6 в крови используют как маркер активации иммунной системы.

Согласно данным литературы, усиление выработки ИЛ-6 происходит из-за наличия в вирусе COVID-19 белков NSP9 и NSP10, которая наблюдается скорее всего, вследствие высокой вирусной нагрузки. Повышение ИЛ-6 может привести к увеличению уровня ИЛ-2, что наблюдается при вторичном гемофагоцитарном лимфогистиоцитозе.

Интересно отметить, что в недавно опубликованных статьях повышенный уровень ИЛ-6 был предложен в качестве важного параметра, предсказывающего нежелательное течение заболевания и необходимость искусственной вентиляции легких. Эти предположения согласуются с данными клинического исследования в Китае, которое продемонстрировало

на небольшом количестве пациентов эффективность нейтрализации ИЛ-6 во время обострения пневмонии, связанной с COVID-19.

§ 4.3. Оценка состояния противовоспалительных цитокинов у женщин с менопаузой, переболевших и не переболевших COVID-19

Противовоспалительные цитокины ограничивают развитие воспаления и завершают иммунный ответ.

Часть цитокинов несут дополнительные функции в активации клеточного или гуморального направления иммунного ответа.

ИЛ-4 – противовоспалительный цитокин, который в организме человека имеет способность к подавлению процессов воспаления. Биологическая роль ИЛ-4 заключается в усилении пролиферативных процессов В- и Т-лимфоцитов, а также участвует в дифференцировке В-клеток в плазматические клетки, который является основным регулятором гуморального и адаптивного иммунитета. ИЛ-4 провоцирует переключение класса В-клеток в IgE и усиливает выработку МНС II класса, вместе с тем снижает продукцию Th1-клеток, макрофагов, ИФН- γ и дендритных клеток и ИЛ-12. ИЛ-4 синтезируется различными клетками иммунной системы, в основном тучными клетками, эозинофилами, базофилами.

ИЛ-4 выполняет ряд важных физиологических функций: является противовоспалительным цитокином, подавляя синтез ИЛ-1,6,8, ФНО; блокирует активность Т-клеток и макрофагов; влияет на синтез иммуноглобулинов. Данный цитокин в основном вырабатывается тучными клетками, Th2-клетками, эозинофилами и базофилами. В результате активации ИЛ-4, дополнительная продукция которого осуществляется Th2-клетками в петле положительной обратной связи. ИЛ-4 имеет сходные функции и родственен к ИЛ-13.

Во внесосудистых тканях наличие воспалительного ИЛ-4 способствует альтернативной активации макрофагов в клетки M2 и ингибирует классическую активацию макрофагов в клетки M1. Увеличение количества

репаративных макрофагов (M2) сопровождается секрецией ИЛ-10 и ТРФ- β , что приводит к уменьшению воспаления. Высвобождение аргиназы, пролина, полиаминаз и ТРФ- β активированной клеткой M2 связано с репарацией ран и фиброзом.

Необходимо выделить, что антагонистом практических всех остальных цитокинов является противовоспалительный цитокин ИЛ-10, который выражает развитие воспалительного процесса и обладает апирогенным действием, способствует снижению реакции клеточного иммунитета, а вместе с тем и стимулирует синтез IgE, имея при этом важную значимость при развитии аллергических реакций. Имеет клиническое значение в трансплантологии, мониторинге почечной недостаточности, вирусных гепатитов, ишемической болезни сердца, инсульта. Исследование количества ИЛ-10 у человека позволяет сделать вывод об активности синтеза данного цитокина лимфоцитами, а также определить роль ИЛ-10 в соответствующих реакциях клеточного звена иммунитета.

Полученные результаты наших исследований согласуются с данными ранее опубликованных в литературе многих авторов подтверждая аномальную функцию цитокиновой системы у пациентов с COVID-19. Хуанг и др. (2020) сообщили, что у пациентов, инфицированных 2019-nCoV, наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке, особенно ИЛ-1 β и ИЛ-6 IFN γ , что может вызывать активацию клеток T-helper-1 типа (Th1).

Таким образом, результаты проведенных исследований показали, что гормональные изменения, происходящие в организме женщины в период менопаузы сопровождаются изменениями в содержании провоспалительных цитокинов. Как известно, менопаузальный синдром сопровождается изменением когнитивных функций нервной системы, что является следствием изменения гормональной системы, т. е. выявлена прямая связь между нарушениями соотношений эстрогенов, прогестерона, андрогенов и когнитивной активностью женщин.

COVID-19 положительный	89	100,0	0	0,0	131,00	<0,00 1	-	-	-
Шкала ММИ >58 баллов	33	37,1	1	2,4	17,88	<0,00 1	24,16	3,17	183,94
Шкала Грина >29 баллов	35	39,3	3	7,1	14,35	<0,00 1	8,43	2,42	29,38
Индекс Кердо (КІ) парасимпатикот ония (>-10 КІ)	54	60,7	12	28,6	11,76	0,001	3,86	1,75	8,53
Опросник Вейна выраженные вегетативные нарушения (30 и более баллов)	47	52,8	4	9,5	22,49	<0,00 1	10,63	3,50	32,30
Вопросник Мено-Д тяжелая перименопауза льная депрессия (>32 баллов)	32	36,0	6	14,3	6,51	0,011	3,37	1,28	8,86
число слов с первого раза <5	31	34,8	3	7,1	11,38	0,001	6,95	1,99	24,32
ЛГ<28	82	92,1	3	7,1	90,47	<0,00 1	152,2 9	37,36	620,79
ФСГ/ЛГ>2,0	75	84,3	6	14,3	59,22	<0,00 1	32,14	11,41	90,55

ИЛ-1 β >60	81	91,0	2	4,8	91,43	<0,00 1	202,5 0	41,08	998,12
ИЛ-2>18	57	64,0	11	26,2	16,38	<0,00 1	5,02	2,23	11,32
ИЛ-4<15	63	70,8	17	40,5	27,35	<0,00 1	3,51	2,18	5,68
ИЛ-6>45	75	84,3	7	16,7	55,70	<0,00 1	26,79	9,93	72,24
ИЛ-10<13	60	67,4	14	33,3	34,68	<0,00 1	4,12	2,55	6,67

Для установки значимости показателей цитокинового профиля в диагностике депрессивных расстройств у женщин было проведено изучение корреляционной взаимосвязи между показателями ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и основными нейропсихологическими шкалами и опросниками. Анализ показал (таблица 4.5.), что отмечалась высокая сила положительной корреляционной связи между показателями ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ММИ, шкалой Грина, опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом perseverаций ($r=0,71-0,87$; $p<0,05$), отмечалась высокая сила отрицательной корреляционной связи между показателями ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и индексом Кердо, числом запомненных слов с 1го раза ($r=-0,76-0,89$; $p<0,05$). Также была выявлена высокая сила отрицательной корреляционной связи между показателями ИЛ-4, ИЛ-10 и ММИ, шкалой Грина, опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом perseverаций ($r=-0,72-0,82$; $p<0,05$), высокая сила положительной корреляционной связи между показателями ИЛ-4, ИЛ-10 и индексом Кердо, числом запомненных слов с 1го раза ($r=0,72-0,79$; $p<0,05$).

Таблица 4.5.

Корреляционная матрица взаимосвязи показателей цитокинового профиля и показателей шкал и опросников (r)

Показатели	ИЛ-1β	ИЛ-2	ИЛ-4	ИЛ-6	ИЛ-10
ММИ (балл)	0,83*	0,87*	-0,81*	0,87*	-0,83*
Шкала Грина (балл)	0,78*	0,74*	-0,76*	0,71*	-0,74*
Индекс Кердо КІ	-0,89*	-0,81*	0,76*	-0,76*	0,79*
Опросник Вейна	0,81*	0,87*	-0,79*	0,88*	-0,82*
Вопросник Мено-Д	0,83*	0,86*	-0,82*	0,85*	-0,81*
число слов с 1го раза	-0,81*	-0,85*	0,72*	-0,83*	0,77*
число персевераций	0,80*	0,75*	-0,75*	0,74*	-0,78*

Примечание: * - достоверность корреляционной взаимосвязи <0,05

Для определения значимости показателей гормонального статуса в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения, было проведено изучение корреляционной взаимосвязи показателей доплерографии сосудов головного мозга и гормонов ЛГ, ФСГ, ФСГ / ЛГ. Как видно из итоговой корреляционной матрицы (таблица 4.6.), отмечалась средняя сила как положительной, так и отрицательной корреляционной взаимосвязи между ЛГ, ФСГ, ФСГ/ ЛГ и основными показателями общей сонной артерии ($r=-0,55-0,75$; $r=0,56-0,64$; $p<0,05$), высокая сила положительной и отрицательной корреляционной взаимосвязи между показателями ЛГ, ФСГ, ФСГ/ ЛГ и основными показателями внутренней и внешней сонной артерии, диаметром и скоростью кровотока позвоночных артерий ($r=-0,70-0,79$; $r=0,70-0,79$; $p<0,05$), при этом отмечалась очень слабая корреляционная связь между ЛГ, ФСГ/ ЛГ и размеров входа в позвоночный канал ($r=-0,11-0,16$; $r=0,08-0,15$; $p>0,5$). Таким образом, проведенное изучение корреляционной взаимосвязи показало значимость гормонов ЛГ, ФСГ, ФСГ/ ЛГ в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения у женщин в менопаузе.

Таблица 4.6

**Корреляционная матрица взаимосвязи показателей доплерографии
сосудов головного мозга и гормонов (r)**

Артерия	Параметр	ЛГ	ФСГ	ФСГ/ЛГ
Общая сонная артерия (справа)	Диаметр, мм	-0,65*	0,56	0,63*
	Толщина комплекса интима- медиа	-0,66*	0,57	0,64*
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-0,66*	0,56	0,64*
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,64*	-0,55	-0,63*
Общая сонная артерия (слева)	Диаметр, мм	-0,76*	0,70*	0,76*
	Толщина комплекса интима- медиа	0,77*	0,70*	0,76*
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-0,76*	0,72*	0,76*
	Скорость кровотока	0,68*	-0,68*	-0,69*
Внутренняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-0,70*	0,69*	0,71*
	Скорость кровотока	0,77*	-0,71*	-0,76*
Внутренняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-0,76*	0,70*	0,76*
	Скорость кровотока	0,75*	-0,70*	-0,75*
Внешняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-	-	-
	Скорость кровотока	0,79*	-0,73*	-0,79*
Внешняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-	-	-
	Скорость кровотока	0,77*	-0,72*	-0,77*
Позвоночные	Диаметр, мм	-0,79*	0,7*3	0,78*

артерии (справа)	Вход в позвоночный канал	-0,13	0,15	0,16
	Скорость кровотока	0,77*	-0,72*	-0,77*
Позвоночные артерии (слева)	Диаметр, мм	-0,78*	0,72*	0,77*
	Вход в позвоночный канал	0,08	-0,11	-0,10
	Скорость кровотока	0,78*	-0,72*	-0,77*

Примечание: * - достоверность корреляционной взаимосвязи $<0,05$

Для определения значимости показателей основных нейропсихологических шкал и опросников в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения, было проведено изучение корреляционной взаимосвязи показателей доплерографии сосудов головного мозга и шкал ММИ, Грина, индекса Кердо, опросника Вейна, Мено-Д, персевераций. Как видно из корреляционной матрицы (таблица 10), отмечалась средняя и высокая сила как положительной, так и отрицательной корреляционной взаимосвязи между ММИ, Шкалой Грина, индексом Кердо и основными показателями общей сонной артерии и внутренней сонной артерии ($r=-0,59-0,77$; $r=0,59-0,78$; $p<0,05$), высокая сила положительной и отрицательной корреляционной взаимосвязи между ММИ, Шкалой Грина, индексом Кердо и основными показателями внутренней и внешней сонной артерии, диаметром и скоростью кровотока позвоночных артерий ($r=-0,69-0,83$; $r=0,69-0,80$; $p<0,05$), при этом отмечалась очень слабая корреляционная связь между ММИ, Шкалой Грина, индексом Кердо и размерами входа в позвоночный канал ($r=-0,11-0,24$; $r=0,00-0,25$; $p>0,5$).

Таблица 4.7.

Корреляционная матрица взаимосвязи показателей доплерографии сосудов головного мозга и шкал ММИ, Грина, индекса Кердо (r)

Артерия	Параметр	ММИ (балл)	Шкала Грина (балл)	Индекс Кердо КІ
Общая сонная	Диаметр, мм	0,63*	0,59	-0,65*

артерия (справа)	Толщина комплекса интима- медиа	0,65*	0,62*	-0,70*
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,65*	0,61*	-0,68*
	Скорость кровотока	-0,64*	-0,59	0,65*
Общая сонная артерия (слева)	Диаметр, мм	0,78*	0,72*	-0,77*
	Толщина комплекса интима- медиа	0,77*	0,71*0	-0,75*
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,78*	0,72*	-0,77*
	Скорость кровотока	-0,71*	-0,66*	0,71*
Внутренняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,73*	0,69*	-0,74*
	Скорость кровотока	-0,76*	-0,71*	0,75*
Внутренняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,77*	0,70*	-0,74*
	Скорость кровотока	-0,76*	-0,69*	0,72*
Внешняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-	-	-
	Скорость кровотока	-0,81*	-0,74*	0,79*
Внешняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-	-	-
	Скорость кровотока	-0,83*	-0,73*	0,79*
Позвоночные артерии	Диаметр, мм	0,81*	0,73*	-0,78*
	Вход в позвоночный канал	0,25	0,22	-0,24

(справа)	Скорость кровотока	-0,81*	-0,72*	0,76*
Позвоночные артерии	Диаметр, мм	0,80*	0,73*	-0,78*
	Вход в позвоночный канал	0,00	0,14	-0,11
(слева)	Скорость кровотока	-0,81*	-0,72*	0,76*

Примечание: * - достоверность корреляционной взаимосвязи $<0,05$

Как видно из корреляционной матрицы (таблица 4.7.), отмечалась слабая, средняя и высокая сила как положительной, так и отрицательной корреляционной взаимосвязи между опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом запомненных с 1го раза слов, числом perseverаций и основными показателями общей сонной артерии и внутренней сонной артерии ($r=-0,49-0,81$; $r=0,48-0,84$; $p<0,05$), средняя и высокая сила положительной и отрицательной корреляционной взаимосвязи между опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом запомненных с 1го раза слов, числом perseverаций и основными показателями внутренней и внешней сонной артерии, диаметром и скоростью кровотока позвоночных артерий ($r=-0,58-0,88$; $r=0,59-0,83$; $p<0,05$), при этом отмечалась очень слабая корреляционная связь опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом запомненных с 1го раза слов, числом perseverаций и размерами входа в позвоночный канал ($r=-0,19-0,21$; $r=0,00-0,28$; $p>0,5$).

Таким образом, проведенное изучение корреляционной взаимосвязи показало значимость шкал ММИ, Грина, индекса Кердо, опросника Вейна, Мено-Д, числа запомненных с 1 раза слов, числа perseverаций в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения у женщин в менопаузе.

Таблица 4.8.

Корреляционная матрица взаимосвязи показателей доплерографии сосудов головного мозга и опросника Вейно, Мено-Д, числа слов и perseverаций (r)

Артерия	Параметр	Опросник Вейна	Вопросник Менон-Д	число слов с 1го раза	число персепер
Общая сонная артерия (справа)	Диаметр, мм	0,65*	0,70*	-0,68*	0,48
	Толщина комплекса интима-медиа	0,67*	0,74*	-0,70*	0,52
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,66*	0,71*	-0,69*	0,51
	Скорость кровотока	-0,65*	-0,69*	0,68*	-0,49
Общая сонная артерия (слева)	Диаметр, мм	0,77*	0,83*	-0,81*	0,62*
	Толщина комплекса интима-медиа	0,77*	0,84*	-0,81*	0,60
	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,78*	0,84*	-0,81*	0,61
	Скорость кровотока	-0,71*	-0,76*	0,73*	-0,55
Внутренняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,72*	0,78*	-0,75*	0,59
	Скорость кровотока	-0,77*	-0,84*	0,80*	-0,60
Внутренняя сонная артерия (слева)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	0,77*	0,83*	-0,79*	0,60
	Скорость кровотока	-0,76*	-0,82*	0,79*	-0,58
Внешняя сонная артерия (справа)	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-	-	-	-
	Скорость кровотока	-0,82*	-0,88*	0,83*	-0,66*
Внешняя сонная артерия	Процент стеноза по диаметру (NASCET)	-	-	-	-

артерия (слева)	Скорость кровотока	-0,82*	-0,86*	0,82*	-0,67*
Позвоночные артерии (справа)	Диаметр, мм	0,82*	0,87*	-0,84*	0,64*
	Вход в позвоночный канал	0,24	0,19	-0,21	0,28
	Скорость кровотока	-0,81*	-0,85*	0,81*	-0,65*
Позвоночные артерии (слева)	Диаметр, мм	0,81*	0,87*	-0,82*	0,65*
	Вход в позвоночный канал	0,00	0,05	-0,03	0,19
	Скорость кровотока	-0,81*	-0,86*	0,81*	-0,65*

Примечание: * - достоверность корреляционной взаимосвязи <0,05

На основании проведённых исследований, была разработана шкала риска развития неврологических постковидных расстройств у женщин в менопаузу, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Таблица 4.9.

Частота значимых анамнестических, клинических и лабораторных данных при атипичной пневмонии у детей

	Факторы	OR	Баллы
1.	Шкала ММИ >58 баллов	24,16	3
2.	Шкала Грина >29 баллов	8,43	2
3.	Индекс Кердо (КИ) Парасимпатикотония (>-10 КИ)	3,86	1
4.	Опросник Вейна выраженные вегетативные нарушения (30 и более баллов)	10,63	2
5.	Вопросник Мено-Д тяжелая перименопаузальная депрессия (>32 баллов)	3,37	1
6.	число слов с первого раза <5	6,95	1
7.	ЛГ<28	152,29	3
8.	ФСГ/ЛГ>2,0	32,14	3

9.	ИЛ-1 β >60	202,50	3
10.	ИЛ-2>18	5,02	1
11.	ИЛ-4<15	27,35	3
12.	ИЛ-6>45	26,79	3
13.	ИЛ-10<13	34,68	3
Итого баллов			23

Для использования шкалы, на основании общепринятых критериев у женщин в менопаузу, перенесших COVID-19 оценивают каждый из представленных 13 факторов шкалы, выводится прогностический коэффициент, формируется заключение и рекомендации по введению больных (таблица 4.10.).

Таблица 4.10.

Шкала риска развития неврологических постковидных расстройств у женщин в менопаузу

ПК	Заключение
0-5 баллов	низкий риск развития неврологических постковидных расстройств
6-15 баллов	средний риск развития неврологических постковидных расстройств
> 15 баллов	высокий риск развития неврологических постковидных расстройств

Критериями включения являлись проведённые ранее исследования у обследованных групп больных, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по $\chi^2 > 3,86$, $OR > 2,5$, нижняя граница ДИ 95% $> 1,01$ и $P < 0,05$, на основании которых выбрано 11 факторов.

Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 2,5 до 7,5 - был равен 1 баллу, OR в диапазоне от 7,5 до 15,0 - 2 баллам, OR в диапазоне $> 15,00$ - 3 баллам, максимальная сумма может достичь 31 балла.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Резюмируя вышеизложенное, следует признать, что на сегодняшний день, в период пандемии COVID-19, врачи, которые оказывают медицинскую помощь женщинам среднего возраста, особенно акушер-гинекологи, особое внимание должны уделять возрастным аспектам здоровья женщин в период пери- и постменопаузы, это связано с тем, что по мере старения организма степень тяжести хронических заболеваний на фоне COVID-19 и/или после перенесенного заболевания чаще всего усугубляется. У женщин, периода пери- и постменопаузы, вместе с тем перенесших COVID-19, при назначении МГТ, несмотря на развитие тромбо-эмболических осложнений отмечается положительный эффект эстрогенов на состояние эндотелия сосудов и иммунный ответ.

На сегодняшний день, исходя из результатов исследования, проводимых по всему миру, имеется достаточно оснований полагать что ПКС — преимущественно женская болезнь, это связано с тем, что встречаемость ПКС чаще всего наблюдается у представительниц женского пола. По предварительным выводам, с ПКС связывают не только женской пол, а также возраст, наличие коморбидного состояния, избыточная масса тела и степень тяжести острого периода инфекционного процесса. С другой стороны, установлено, что степень тяжести острого периода инфекционного процесса не имеет взаимосвязи с повышением риска возникновения ПКС. Наиболее всего, увеличение продолжительности ПКС наблюдается из-за пожилого возраста, таких вредных привычек как курение.

Согласно результатам исследования некоторых ученых, частое развитие ПКС можно выявить у больных с бессимптомными и легкими формами COVID-19, однако патогенетические механизмы его еще не ясны.

Альтернативного течения COVID-19 можно выявить у генетически предрасположенных лиц, которые имеют значительно сильный иммунитет ответ, по сравнению с другими лицами. При данном течении COVID-19,

наблюдается преимущественное поражение нейронов, глии и сосудов головного мозга, возможно с наличием аутоиммунного компонента.

Согласно результатам научных исследований, у представителей женского пола во многих случаях выявляется генетически более сильный иммунный ответ. Исходя из этого, риск развития ПКС значительно выше у женщин в сочетании с аносмией, у которых наблюдается бессимптомное или легкое течение COVID-19.

При изучении фенотипов ПКС было выявлено, что у женщин преобладал фенотип, связанный с усталостью, а у мужчин с одышкой. У 75% пациентов, госпитализированных с ПКС, являются женщинами, а их средний возраст на момент поступления составил 46 лет. У 69% госпитализированных женщин, при изучении лабораторных показателей было выявлено значимое повышение ИЛ-6.

В других исследовательских работах имеются данные, о том, что у пожилых людей, госпитализированы из-за COVID-19 чаще всего отмечались стойкие симптомы ПКС.

В настоящее время, известно, что предрасполагающими факторами для тяжёлого острого COVID-19 считается наличие метаболической дисфункции, однако появляются доказательства того, что этот фактор в сочетании с хроническим воспалительным состоянием может предрасполагать и к ПКС. Этот факт подтверждается и другими исследованиями, авторы которых утверждают, что нарушения липидного обмена и ожирение представляют собой независимые от возраста факторы риска развития ПКС.

В организме женщины, с момента наступления периода менопаузы происходят целый ряд физиологических изменений, которые после определенного времени могут являться причиной нежелательных последствий в различных органах и системах. Так, в период менопаузы постепенно происходит разбалансировка нейромедиаторов, в конечном счете приводит к нарушениям сна, тревожности, депрессии, мигрени и деменции. Также прослеживается связь между уровнем эстрогена и когнитивной

нарушениями. Отмечено, что в результате более высокого уровня эстрогенов у данных лиц хороший сон. Однако, следует подчеркнуть, что связь между половыми гормонами и депрессивными симптомами в настоящее время являются неубедительной.

Инфекция COVID-19 представляет собой значимую и малоизученную проблему современной мировой медицины. По мере распространения вируса накапливаются данные о клинической картине заболевания и поражении нервной системы. Такие симптомы как утомляемость, тревога, депрессия, нарушения сна и многие другие неврологические и соматические симптомы, фиксируются часто, длительно сохраняются даже после купирования острой инфекционной стадии заболевания и затрудняют полное выздоровление пациента. Что характерно, данные симптомы встречаются даже при легком течении заболевания и сохраняются в течение многих месяцев. Одним из наиболее часто встречающихся и инвалидизирующих симптомов ПКС являются когнитивные нарушения, в формировании которых помимо прямой способности вируса проникать в нервную систему и патологии микроциркуляторного русла участвуют различные патологические механизмы, в том числе, дизрегуляция холинергической трансмиссии.

Выявлено, что у пациенток перенесшие коронавирусную инфекцию с ВМС и когнитивными симптомами встречались чаще в сравнении с женщинами, у которых были менее выявлены данные симптомы ($p=0,0005$).

Согласно результатам исследования Moreno-Pérez et al., у 50% больных, перенесших COVID-19, остаточные явления выявлялись через две недели с момента начала патологического процесса. У данной группы больных, при проведении анализа клинической картины, было выявлено, что основными жалобами были общая слабость, утомляемость, одышка и проявления неврологической симптоматики. Полученные в нашем и ряде других исследований данные указывают на увеличение риска развития и степени тяжести КС и для облегчения уже имеющихся симптомов менопаузы.

На втором этапе работы, особое внимание было направлено на изучение у исследуемых женщин уровня половых гормонов. Уровень ФСГ не различался в группах I и II ($p=0,87$), но анализ показал, что наиболее характерным у пациенток I группы было наличие низких значений показателя ЛГ (<28) в сравнении со II группой ($\chi^2=90,47$; $P<0,001$; $OR=152,29$), напротив для II групп более показательным было наличие сравнительно более высоких значений ЛГ (>28). Анализ показал, что наиболее характерным у пациенток I группы было наличие низких значений показателя ЛГ (<28) в сравнении со II группой ($\chi^2=90,47$; $P<0,001$; $OR=152,29$), напротив для II групп более показательным было наличие сравнительно более высоких значений ЛГ (>28). Обследование ФСГ в обследованных группах не показало значимой разнице в показателе, при этом было выявлено значимо более частая встречаемость высокого соотношения ФСГ к ЛГ ($>2,0$) в I группе в сравнении со II группой ($\chi^2=59,22$; $P<0,001$; $OR=32,14$).

Известно, что у больных COVID-19 выделяют три основные пути поражения эндотелия сосудов. При первом пути, реализуется цитопатическое действие вирусного агента при его связывании с ACE2 рецепторами эндотелия сосудов. При втором пути, вследствие гиперцитокинемии в воспалительную реакцию отмечается присоединение сосудов. И третий путь, в результате появления антифосфолипидных антител, которые способствуют повышенному образованию тромбов в сосудах различного калибра, с дальнейшим развитием осложнений.

Однако отмечается, что у представителей мужского пола риск тяжелого течения COVID-19, а также развитие в результате него венозных тромбоэмболических осложнений значительно выше, при сравнении их с женским полом. Это связано с тем, что гормон эстроген обладает противовирусным действием, в отношении таких вирусов как гриппа, гепатита С и SARS-CoV-2.

Следует выделить, что при рассмотрении физиологических защитных факторов организма женщин от тяжёлых осложнений при COVID-19 важное значение имеют половые гормоны эстрадиол и прогестерон, которые в свою очередь способствуют снижению врожденного иммунного ответа на воспалительный процесс, при этом одновременно отмечается повышение иммунной толерантности и количества антител.

Таким образом, в формировании иммунологического ответа важное значение имеют эстрогены, в том числе данный гормон оказывает защитное влияние на эндотелий сосудов.

Проведенное настоящее исследование имеет ряд преимуществ. У женщин постменопаузального периода, оценка основных характеристик неврологических нарушений, которые были включены в наше исследование, позволили устранить недостатки предшествующих научных работ. В данном исследовании, анкетирование наших исследуемых женщин проводили по 40 самостоятельным структурам неврологических расстройств. Анкетирование с применением балльной оценки субъективных характеристик расстройств обеспечило важную качественную информацию о параметрах разрушений у женщин, таких как нарушения качества сна и депрессивность головные боли и головокружение.

В нашей работе мы подтвердили данные ряда исследований, что наличие тяжелых ВМС у женщин в постменопаузе оказывает значительное негативное влияние на качество жизни. Действительно, ценность настоящего исследования заключается в том, что выявленные нами многие изменения коррелировали с ВМС: приливами жара и ночной потливостью. Одной из целей научных интересов является изучение роли провоспалительных цитокинов. Для понимания роли ИЛ в патогенезе менопаузальных симптомов необходимо ответить на вопрос, могут ли быть изменения уровней цитокинов первичными в отношении развития менопаузальных симптомов, или вторичными вследствие эстрогендефицита у женщин в постменопаузе. Целью настоящего исследования было определение

провоспалительных цитокинов и их роли в патогенезе КС и неврологических расстройств у женщины в ранней менопаузе. В ходе данного исследования была проведена комплексная оценка цитокиновый профиль - ИЛ-1 α , 2; ИЛ-6.

Полученные результаты наших исследований согласуются с данными ранее опубликованных в литературе многих авторов подтверждающая аномальную функцию цитокиновой системы у пациентов с COVID-19. Хуанг и др. (2020) сообщили, что у пациентов, инфицированных 2019-nCoV, наблюдается значительное повышение уровней провоспалительных цитокинов в сыворотке, особенно ИЛ-1 β и ИЛ-6 IFN γ , что может вызывать активацию клеток Th1.

Таким образом, было установлено, что гормональные изменения, происходящие в организме женщины в период менопаузы сопровождаются изменениями в содержании провоспалительных цитокинов. Как известно, менопаузальный синдром сопровождается изменением когнитивных функций нервной системы, что является следствием изменения гормональной системы, т. е. выявлена прямая связь между нарушениями соотношений эстрогенов, прогестерона, андрогенов и когнитивной активностью женщин.

Полученные результаты позволили нам провести корреляционную взаимосвязь изученных параметров.

Выполненный сравнительных анализ показателей цитокинового статуса у обследованных групп пациенток показал, что в I группе наиболее часто встречались высокие значения ИЛ-1 β (>60) в сравнении со II группой ($\chi^2=91,43$; $P<0,001$; OR=202,5). Подобная картина отмечалась и при изучении показателей ИЛ-2, ИЛ-6, так была выявлено достоверно более частая встречаемость высоких значений ИЛ-2 (>18), ($\chi^2=16,38$; $P<0,001$; OR=5,02), ИЛ-6 (>45), ($\chi^2=55,70$; $P<0,001$; OR=26,79) у пациенток I группы в сравнении со II группой.

Для оценки тяжести климактерических расстройств, в исследовании была выполнена сравнительная характеристика показателей шкал оценки

климактерических расстройств и опросников среди обследованных групп пациентов. Сравнительный анализ показал, что у пациенток I группы отмечалась сравнительно большее число случаев с высокой оценкой (>58 баллов) по шкале ММИ, так более 1/3 пациенток имели такую оценку, что было достоверно больше в сравнении с показателями пациенток II группы ($\chi^2=17,88$; $P<0,001$; $OR=24,16$). Оценка по климактерической шкале Грина также продемонстрировала, что у женщин в менопаузе, перенесших COVID-19 инфекцию отмечалось значимо большее число случаев высокой (>29 баллов) оценкой в сравнении с женщинами в менопаузе, не перенесших COVID-19 ($\chi^2=14,35$; $P<0,001$; $OR=8,43$).

Оценка индекса Кердо показала, что среди пациенток I группы статистически значимо преобладало наличие парасимпатикотонии ($KI>10$) в сравнении с II группой ($\chi^2=11,76$; $P=0,001$; $OR=3,86$), а во II группе напротив преобладало проявление нормотонии ($\chi^2=6,45$; $P=0,011$; $OR=0,38$).

Обследование согласно опроснику Вейна продемонстрировало, что наиболее характерным признаком у пациенток I группы явилось наличие выраженных вегетативных нарушений (30 и более баллов), что было значимо больше в сравнении со II группой ($\chi^2=22,49$; $P<0,001$; $OR=10,63$), а у пациенток II группы доминирующим было преобладание случаев с отсутствующими либо умеренными вегетативными нарушениями ($\chi^2=18,05$; $P<0,001$; $\chi^2=6,77$; $P=0,009$; $OR=0,36$). Сравнительный анализ оценки согласно нейропсихологическому вопросу Меню-Д показало, что в I группе преобладало число тяжелых перименопаузальных депрессий, что отразилось в значимо большем числе случаев с высокой оценкой (>32 баллов) по данной шкале в сравнении со II группой ($\chi^2=6,51$; $P=0,011$; $OR=3,37$), при этом отмечалось значительное меньшее число легкой перименопаузальной депрессии в I группе в сравнении со II группой ($\chi^2=20,95$; $P<0,001$; $OR=0,14$).

Тест на запоминание 10 слов показал, что у пациенток перенесших COVID-19, были значительно более худшие показатели в запоминании слов в

1 раза в сравнении с пациентками, не перенесшими COVID-19 ($\chi^2=11,38$; $P=0,001$; $OR=6,95$).

Для определения значимости показателей гормонального статуса в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения, было проведено изучение корреляционной взаимосвязи показателей доплерографии сосудов головного мозга и гормонов ЛГ, ФСГ, ФСГ / ЛГ. Как видно из итоговой корреляционной матрицы (таблица 4.6.), отмечалась средняя сила как положительной, так и отрицательной корреляционной взаимосвязи между ЛГ, ФСГ, ФСГ/ ЛГ и основными показателями общей сонной артерии ($r=-0,55-0,75$; $r=0,56-0,64$; $p<0,05$), высокая сила положительной и отрицательной корреляционной взаимосвязи между показателями ЛГ, ФСГ, ФСГ/ ЛГ и основными показателями внутренней и внешней сонной артерии, диаметром и скоростью кровотока позвоночных артерий ($r=-0,70-0,79$; $r=0,70-0,79$; $p<0,05$), при этом отмечалась очень слабая корреляционная связь между ЛГ, ФСГ/ ЛГ и размеров входа в позвоночный канал ($r=-0,11-0,16$; $r=0,08-0,15$; $p>0,5$). Таким образом, проведенное изучение корреляционной взаимосвязи показало значимость гормонов ЛГ, ФСГ, ФСГ/ ЛГ в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения у женщин в менопаузе.

Для определения значимости показателей основных нейропсихологических шкал и опросников в диагностике и прогнозе нарушений мозгового кровообращения, было проведено изучение корреляционной взаимосвязи показателей доплерографии сосудов головного мозга и шкал ММИ, Грина, индекса Кердо, опросника Вейна, Мено-Д, персевераций. Как видно из корреляционной матрицы, отмечалась средняя и высокая сила как положительной, так и отрицательной корреляционной взаимосвязи между ММИ, Шкалой Грина, индексом Кердо и основными показателями общей сонной артерии и внутренней сонной артерии ($r=-0,59-0,77$; $r=0,59-0,78$; $p<0,05$), высокая сила положительной и отрицательной корреляционной взаимосвязи между ММИ, Шкалой Грина, индексом Кердо

и основными показателями внутренней и внешней сонной артерии, диаметром и скоростью кровотока позвоночных артерий ($r=-0,69-0,83$; $r=0,69-0,80$; $p<0,05$), при этом отмечалась очень слабая корреляционная связь между ММИ, Шкалой Грина, индексом Кердо и размерами входа в позвоночный канал ($r=-0,11-0,24$; $r=0,00-0,25$; $p>0,5$).

На основании проведённых исследований, была разработана шкала риска развития неврологических постковидных расстройств у женщин в менопаузу, составленная на основе факторов, обладающих достаточной степенью информативности.

Критериями включения являлись проведённые ранее исследования у обследованных групп больных, условиями выборки являлась достоверная значимость показателя по $\chi^2>3,86$, $OR>2,5$, нижняя граница ДИ 95% $>1,01$ и $P<0,05$, на основании которых выбрано 11 факторов.

Выбранный фактор в зависимости от значений ранжировался: при OR в интервале от 2,5 до 7,5 - был равен 1 баллу, OR в диапазоне от 7,5 до 15,0 - 2 баллам, OR в диапазоне $>15,00$ - 3 баллам, максимальная сумма может достичь 31 балла.

Алгоритм диагностики неврологических расстройств у пациенток с перенесенным COVID-19

Провести оценку неврологических расстройств по:

- 1) шкале ММИ
- 2) шкале Грина
- 3) Индексу Кердо (KI)
- 4) Опроснику Вейна
- 5) Вопроснику Мено-Д
- 6) Числу запомненных слов



ВЫВОДЫ

На основании исследований, проведенных по теме «Нейроиммунологические предикторы риска развития неврологических расстройств у женщин в менопаузе перенесших COVID-19», сделаны следующие выводы:

1. Перенесенная коронавирусная инфекция в период менопаузе приводит к развитию неврологических расстройств виде бессонницы, нарушение сна в 75%, головные боли 71,6%, снижение памяти 45%, навязчивые идеи 44%, повышенная возбудимость. 34,6% по сравнению с женщинами не перенесших коронавирусную инфекцию ($p < 0,05$).

2. Оценка индекса Кердо показала, что среди пациенток I группы статистически значимо преобладало наличие парасимпатикотонии ($KI > 10$) ($\chi^2 = 11,76$; $P = 0,001$; $OR = 3,86$), обследование согласно опроснику Вейна продемонстрировало, что наиболее характерным признаком у пациенток I группы явилось наличие выраженных вегетативных нарушений (30 и более баллов), что было значимо больше в сравнении со II группой ($\chi^2 = 22,49$; $P < 0,001$; $OR = 10,63$).

3. Сравнительный анализ оценки согласно нейропсихологическому вопроснику Мено-Д показало, что в I группе преобладало число тяжелых перименопаузальных депрессий, что отразилось в значимо большем числе случаев с высокой оценкой (> 32 баллов) по данной шкале в сравнении со II группой ($\chi^2 = 6,51$; $P = 0,011$; $OR = 3,37$), тест на запоминание 10 слов показал, что у пациенток перенесших COVID-19, были значительно более худшие показатели в запоминании слов в 1 раза в сравнении с пациентками, не перенесшими COVID-19 ($\chi^2 = 11,38$; $P = 0,001$; $OR = 6,95$).

4. У женщин, перенесших COVID-19 в период менопаузы наблюдается повышенный уровень провоспалительных цитокинов: ИЛ-1 β до $50,76 \pm 2,18$ пг/мл; ИЛ-2 до $19,49 \pm 0,25$ пг/мл; ИЛ6 до $60,39 \pm 1,2$ пг/мл что доказывает процесс прогрессирования воспалительного и аутоиммунного процесса,

отражающие последующее развитие осложнений и остаточных явлений в постковидном периоде ($p < 0,05$).

5..При корреляционных исследований отмечалась высокая сила положительной корреляционной связи между показателями ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и ММИ, шкалой Грина, опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом персевераций ($r=0,71-0,87$; $p < 0,05$), отмечалась высокая сила отрицательной корреляционной связи между показателями ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6 и индексом Кердо, числом запомненных слов с 1го раза ($r=-0,76-0,89$; $p < 0,05$). Также была выявлена высокая сила отрицательной корреляционной связи между показателями ИЛ-4, ИЛ-10 и ММИ, шкалой Грина, опросником Вейна, вопросником Мено-Д, числом персевераций ($r=-0,72-0,82$; $p < 0,05$), высокая сила положительной корреляционной связи между показателями ИЛ-4, ИЛ-10 и индексом Кердо, числом запомненных слов с 1го раза ($r=0,72-0,79$; $p < 0,05$).

6. Эффективность разработанной прогностической шкалы составляет 69,1% при чувствительности 83,5%. Применение данного метода у женщин в менопаузе имеет диагностическо-прогностического значения, в связи с чем рекомендуется для использования.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В комплексе проведения иммунодиагностики женщинам в менопаузе, переболевшим COVID-19 с целью выявления тяжести течения заболевания, наиболее целесообразным является определение в сыворотке крови содержания ключевых медиаторов иммунного ответа, таких как ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ИЛ-6.

2. При наличии у женщин когнитивных нарушений, возникающего в менопаузе, рекомендуется проведение комплексного обследования, включающего анкетирование для оценки степени выраженности менопаузальных симптомов с использованием Шкалы ММИ (Модифицированный менопаузальный индекс), Мено-Д.

3. Высокая частота возникновения климактерического синдрома и относительно ранний возраст наступления менопаузы свидетельствуют о необходимости их раннего прогнозирования и своевременной профилактики.

4. При проведении профилактических осмотров, существует необходимость в активном выявлении женщин, у которых вероятность возникновения патологического течения климактерия наиболее высока. Среди указанной группы риска должны проводиться лечебно-профилактические мероприятия, направленные на предотвращение развития климактерического синдрома или снижения тяжести его течения.

5. В системе медицинской помощи оказания помощи женщинам пери- и постменопаузального периода значительная роль должна принадлежать центрам оказания специализированной помощи данной категории больных, в связи с тем, что их структура и штатное расписание в большинстве случаев обеспечивает весь комплекс медицинской и психологической помощи указанной группе населения.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аграновский М.Л. и соавт. Влияние коронавируса на развитие некоторых психических нарушений. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. - 2022. – С.56-58.
2. Аграновский М.Л. и соавт. Депрессивно-конфликтное состояние после коронавируса. // «Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация». Конференция Самарканд. - 2022. – С.87-88.
3. Адамян Л.В. и соавт. Менопаузальная гормональная терапия в период пандемии: взвешиваем пользу и риски // Проблемы репродукции. – 2021. - №3. - С. 35-39.
4. Аксенова Е.И. и соавт. О необходимости психологической поддержки граждан в условиях пандемии COVID-19 // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. - 2021 - №.29. - С. 572—575.
5. Аникина Н.Ю. и соавт. Неврологические нарушения у человека, ассоциируемые с COVID-19. // - 2021. – №.3. - С. 179.
6. Атамухамедова Д.М., Шаджалилова М.С. Клинико-лабораторная характеристика COVID-19 в период пандемии. // Материалы республиканской дистанционной онлайн-конференции. – Ташкент. – 2021. – С. 9.
7. Ахмедова Ш.У., Садыкова Д.Ш. Патогенетические аспекты нарушений менструальной функции у женщин с ожирением (обзор литературы) // Международный эндокринологический журнал. – 2016. – №. 8 (80). – С. 73-79.
8. Ахметьянов М.А. и соавт. COVID-19-ассоциированные неврологические расстройства // Медицинская наука и образование Урала. – 2020. – №.4(104). – С. 140-144.
9. Беришвили Т.З. и соавт. Тревожно-Депрессивное Расстройство у Пациента с COVID-19. Клинический пример // Кремлевская Медицина клинический вестник. - 2021. - №. 3. - С. 92-97.

10. Боголепова А.Н. и соавт. Возможные подходы к терапии астенических и когнитивных нарушений при постковидном синдроме. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - №. 4 - 2021. - С 88-93.

11. Васильев А.С. и соавт. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов Неврологом с учетом эпидемиологической ситуации. // Лечащий врач. – 2021. - №.1. - С.54-60.

12. Власенко А.И. и соавт. Взаимосвязь между вирусом SARS-COV-2 и аутоиммунными неврологическими заболеваниями. // Журнал инфектологии. – 2022. - №.14(2) - С.65-72.

13. Волков А.В. и соавт. Когнитивные нарушения у больных COVID–19, получавших терапию респираторной поддержки. (обзор литературы). // Бюллетень национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Семашко Н.А. - 2021. - № 4. – С.138-147.

14. Гафурова Ф.А., Асатова М.М., Дифференцированный подход к диагностике нарушений менструального цикла у женщин в переходном периоде. // «Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья». – С.43.

15. Глущенко В.В. и соавт. Некоторые аспекты постковидного синдрома у пациентов неврологического отделения // «Вестник Новгородского государственного университета». - 2022. - №2(127). - С. 89-93

16. Гончарова А.О. и соавт. Структура первичной амбулаторной обращаемости сельского населения к врачу-неврологу в период пандемии COVID-19 // Научное обозрение. – 2021 – С.277-281.

17. Джанибекова М.Б. и соавт. ФГБОУ ВО Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России, Ставрополь, РФ // «Неврологические расстройства, ассоциированные с COVID-19» - 2021. - №.2. - С.87-93.

18. Джумагалиева М.Б. и соавт. Изменение психического статуса у пациентки на фоне новой коронавирусной инфекции (клинический случай) // Фармация Казахстана. – 2022. – № 3. – С.65-70

- 19.** Ермолаева Л.Г. и соавт. COVID-19 как фактор развития нейрокогнитивных расстройств // Заметки ученого. – 2021. – № 5-1. – С. 167-170.
- 20.** Закирова Н.И., Закирова Ф.И. Репродуктивное здоровье женщин Самаркандской области // Проблемы биологии и медицины. – 2021. – Т. 1. – №. 126. – С. 101-103.
- 21.** Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога // Поведенческая неврология. - 2021. - № 2. - С.14–22.
- 22.** Захаров Д.В., Буряк Ю.В. Постковидные когнитивные расстройства. Современный взгляд на проблему, патогенез и терапию. // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. - 2021. - № 4. - С. 97-105.
- 23.** Зоирова Н.Т. «COVID-19 эпидемиология и профилактика». // Илмий-амалий тиббиет журнали. – 2020. - №2. – С.54-57.
- 24.** Зубайдуллаева М.Т. и соавт. Оценка эндотелиальной дисфункции при коронавирусной инфекции. // Вестник ТМА. – 2023. - № 3/2. – С.19-22.
- 25.** Ибодов Б.А. и соавт. Цитокин генлар полифорфизни COVID-19дан кейинги ишемик инсультининг этиопатогенезидан ахамияти. // Актуальные вопросы терапии. – 2021. – С.21-24.
- 26.** Иволгин А.Ф. и соавт. Особенности тревоги и депрессии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. // «Клиническая медицина». – 2020. - № 3. – С.5-10.
- 27.** Камчатнов П.Р. и соавт. Когнитивные нарушения у больных, перенесших COVID-19. // РМЖ. – 2022. - № 4. – С.33-37.
- 28.** Каюмова Д.Т. Оценка проведения лечебно-профилактических мероприятий с индивидуализацией подхода к ведению женщин в перипостменопаузе». // Новости дерматовенерологии и репродуктивного здоровья. – 2023. - №2. – С.11-14.

29. Колесникова В.В. и соавт. Влияние пос-19 на развитие патологии нервной системы. // Ставропольский государственный медицинский университет Минздрава России. - 2021. – С.1-12.

30. Куанова Л.Б., Жуламанова Г.М. Особенности терапии панических расстройств, ассоциированных с SARS-COV-2 // Вестник Казахского Национального медицинского университета. - № 3. - 2021. - С. 313-318.

31. Куташов В.А. и соавт. Поражение нервной системы у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. // Клиническое наблюдение. – 2020. - № 4. – С.23-27.

32. Лян Е.М. и соавт. Алгоритм когнитивно-поведенческой терапии генерализованного тревожного расстройства. // Неврология. - 2020. - №4 (84). – С.53-56.

33. Маджидова Ё. Ахмеджанова З. Когнитивные нарушения у больных с ХИМ, перенесших коронавирусную болезнь // Неврология. – 2020. – Т.1. – №.4. – С. 106.

34. Мадримова К.К. и соавт. Оптимизация и индивидуализация заместительной гормональной терапии у пациенток с климактерическими нарушениями. // Биология ва тиббиет муаммолари. – 2021. - № 1 (126). – С. 65-67.

35. Маликова А.Э. и соавт. Психические расстройства в период пандемии COVID-19. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. - Самарканд. - 2022. – С.82.

36. Марченкова Л.А., Макарова Е.В. Особенности течения COVID-19 у женщин в пери- и постменопаузе. Роль паузальной гормональной терапии. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии» - 2022. - № 1. - С. 85–90.

37. Матьякубова З. и др. Психоэмоциональные расстройства у женщин с преждевременной недостаточностью яичников и их коррекция згт // Журнал вестник врача. – 2011. – Т. 1. – №. 4. – С. 82-84.

38. Мирзаев А.А. и соавт. Влияние коронавирусной инфекции COVID-19 на психическое здоровье человека. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. – 2022. – С.99.

39. Мирзаев А.А. и соавт. Перенесенная коронавирусная инфекция повышает риск психических расстройств. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. – 2022. – С.95-97.

40. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2. // «Современная терапия психических расстройств». - 2021. - № 3. - С. 2-23.

41. Муминов Н.Х., Высокогорцева О.Н. Применением методик медицинской реабилитации больных перенёсших COVID-19 осложненный психоневрологическими расстройствам. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. - 2022. – С.101-103.

42. Новикова Л.Б. и соавт. Неврологические и психические расстройства, ассоциированные с COVID-19. // Артериальная гипертензия. – 2020. - № 3. – С.317-326.

43. Нурматов Б.К., Рахимов Б.Б. COVID-19 bilan kasallangan bemorlarni davolashga ixtisoslashgan kasalxona ichki muhiti havosi va yuzalarining virus bilan zararlantirishini o'rganish. // Вестник ТМА. – 2022. - №4. – С.198-202.

44. Ощепкова С. Ю. и соавт. Воздействие новой коронавирусной инфекции (COVID-19) на нервную систему человека. Психические и неврологические расстройства. // Международный студенческий научный вестник. – 2021. – С.62-64.

45. Парфенов В.А., Кулеш А.А. Острые и отдаленные неврологические нарушения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022 - № 3. - С.4-11.

46. Парфёнова Я.А. и соавт. Влияние новой коронавирусной инфекции COVID-19 на репродуктивное здоровье женщин. // Мать и дитя в Кузбассе. –

2021. - № 3. - С.36-40.

47. Передела А.С. COVID-19 и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств // ББК 72 А43. – 2020. – С. 363.

48. Подшибякина А.С. Консеквенция заболевания COVID-19: некоторые неврологические расстройства. Обзор информации, клинический случай // Актуальные вопросы медицины: Сборник статей II Международной научно-практической конференции. – Пенза. - 2020. – С. 49-51.

49. Раджабов Х.Т., Утаева Н.Б. Clinical-psychological and neuropsychological characteristics of non-psychotic mental disorders in the elderly age. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. – 2022. – С.182.

50. Рахимова М.А., Рязанцев С.В. Меры поддержки населения в Республике Узбекистан во время мии COVID-19. // Демографические исследования. - 2022. - № 2. - С. 201-209.

51. Реутов В.П. COVID-19: четыре возможных сценария развития пандемии. Разновидности штаммов, влияющие на неврологические и ментальные расстройства у человека. // Евразийское Научное Объединение. - №10 (80). - С.117 — 153.

52. Реутов В.П. Медико-биологические аспекты проблемы COVID-19 и его штаммов: как можно снизить смертность в сотни раз, а также уменьшить неврологические повреждения и ментальные расстройства у пациентов с COVID-19. // Евразийское Научное Объединение. – 2021. – № 12-2(82). – С. 117-133.

53. Саидалиев С.С. и соавт. Опыт борьбы с коронавирусной инфекцией в Республике Узбекистан. // Проблемы особо опасных инфекций. – 2020. – №. 2. – С. 138-140.

54. Салиев М.М. и соавт. Тревожные расстройства у людей в условиях эпидемии коронавирусной инфекции. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. - 2022. – С. 127-129.

55. Самушия М.А. и соавт. Нейропсихические расстройства в период covid-19 пандемии. клиническая лекция // Кремлевская медицина клинический вестник. - 2021. - № 1. - С. 72-81.

56. Сарбаева Н.К. и соавт. Страх в период пандемии COVID-19. // Экономика и социум. – 2021. - №6-2 (85). – С. 227-230.

57. Сарбаева Н.К. и соавт. Тревожно-фобических расстройств при коронавирусной инфекции. // Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. – Самарканд. - 2022. – С.129-131.

58. Сафаров К.К. Неврологические осложнения коронавирусной инфекции. // Вопросы науки и образования. – 2021. – №. 28 (153). – С. 27-41.

59. Сижажев Т.К., Мэри Ш.М. Распространённость неврологических нарушений у лиц, перенесших SARS-COV-2. – 2021. – С. 213-216.

60. Симоненко В.В. и соавт. Неврологические осложнения после коронавирусной инфекции // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2021. - №. 2. – С. 59-64.

61. Старчина Ю.А., Вахнина Н.В. Когнитивные нарушения послеинфекции COVID-19 // Поведенческая неврология. - 2021. - № 1. - С. 18–26.

62. Тепшеева А.Р. Неврологические проявления COVID-19 // Научное обозрение. Медицинские науки. – 2021. – №. 3. – С. 69-73.

63. Угурчиева Х.М. Поражение нервной системы при COVID-19: механизмы неврологических расстройств // European research forum. – 2022. – С. 140-143.

64. Ульянова О.В. и соавт. Постковидный синдром и неврологии. Психиатрия неврология нейрохирургия и реабилитация конференция. Самарканд. – 2022. – С.137.

65. Хидоятова Д. и соавт. Неврологические нарушения у больных перенесших COVID-19. // Неврология. – 2020. – Т. 1. – №. 4. – С. 95-96.

66. Хритинин Д.Ф.и соавт. Некоторые психиатрические и неврологические аспекты бессимптомного и легкого течения COVID-19. // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. – 2021. - № 12. - С.13–18
67. Шмуклер А. Б. Психоневрологические расстройства у пациентов с новой коронавирусной инфекцией как мультидисциплинарная проблема // Социальная и клиническая психиатрия. – 2021. – Т. 31. – №. 1. – С. 65-73.
68. Шмырев В. И. и соавт. Неврологические осложнения SARS-CoV-2 и особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2020. – №. 2. – С. 28-35.
69. Эргашева З.А. COVID-19 и сердечно-сосудистая система. Re-health journal. – 2022. - №3(15). – С.1-7.
70. Юбицкая Н.С. и соавт. Реабилитация пациентов с хроническими заболеваниями органов дыхания после перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19. // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2022. - №28 (3). – С. 125.
71. Юсупов Ф.А. и соавт. Основные эпидемиологические показатели мозговых инсультов у жителей города ОШ. // The Scientific Heritage. – 2022. - №91. – С. 79-83.
72. Якубова М.М. и соавт. Peculiarities of smell disorders and clinical neurological status of patients with coronavirus infection. // Илмий конференция. Асаб тизими нейродегенератив ва қон-томир касалликлари. – 2022. – С.163-165.
73. Якубова М.М. и соавт. Особенности нарушения обоняния и вкуса при коронавирусной инфекции. // Илмий конференция. Асаб тизими нейродегенератив ва қон-томир касалликлари. – 2022. – С.160-162.
74. Albarran-Sanchez A et.al. Manifestaciones neurológicas en pacientes con COVID-19 severo en un centro de tercer nivel de atención Neurological manifestations in patients with severe COVID-19 in a tertiary care center. // Rev Med Inst Mex Seguro Soc. – 2021. - №.59(6). – P.545-550.

75. Altunisik E. et.al. Neurological symptoms in COVID-19 patients. // Bratisl Lek Listy. – 2021. - №.122(1). P.39-44.

76. Beghi E, et.al. Acute and post-acute neurological manifestations of COVID-19: present findings, critical appraisal, and future directions. // J Neurol. – 2022. - №.269(5) – P.2265-2274.

77. Beyrouti R. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19. // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2020. - №91(8). – P. 889-891. doi:10.1136/jnnp-2020-323586

78. Camargo-Martínez W, et al. Post COVID 19 neurological syndrome: Implications for sequelae's treatment. // J Clin Neurosci. – 2021. - №88. – P.219-225.

79. Chou S. H. Y. et al. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with COVID-19—a report for the GCS-Neuro consortium and the ENERGY consortium // JAMA network open. – 2021. – V. 4. – №. 5. – P. 211-212.

80. Chuang D.T. et al. Neurological manifestations as primary presentation of COVID-19 in hospitalized patients. // Acta Neurol Scand. – 2021. - №.143(5). – P.569-574.

81. Dinakaran D. et al. Neuropsychiatric aspects of COVID-19 pandemic: A selective review. // Asian J Psychiatr. – 2020. - №.53. - P.102-188.

82. Edén A et al. CSF Biomarkers in Patients With COVID-19 and Neurologic Symptoms: A Case Series. Neurology. – 2021. - №.96(2) - P.294-300.

83. Ellul M.A et al. Neurological associations of COVID-19. // Lancet Neurol. – 2020. - №.19(9). – P.767-783.

84. Ellul MA. et al. Neurological associations of COVID-19. // Lancet Neurol. – 2020. - №19(9). – P. 767-783.

85. Ferrarese C et al. Italian Society of Neurology (SIN). An Italian multicenter retrospective-prospective observational study on neurological manifestations of COVID-19 (NEUROCOVID). // Neurol Sci. – 2020 - №.41(6) - P.1355-1359.

- 86.** Fotuhi M, et al. Neurobiology of COVID-19. // J Alzheimers Dis. – 2020. - №.76(1) - P.3-19.
- 87.** Frigo P. Menopause und COVID-19. // J Gynakol Endokrinol. - 2020 - №.30(3) - P.114-115.
- 88.** Gasmi A, et al. Neurological Involvements of SARS-CoV2 Infection. Mol Neurobiol. – 2021. - №.58(3) - P.944-949.
- 89.** Gersh F, et al. Menopause Status and Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). // Clin Infect Dis. - 2021. - №.73(9) - P.2825-2826.
- 90.** Helms J. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection. // N Engl J Med. – 2020. - №382(23). – P. 2268-2270. doi:10.1056/NEJMc2008597
- 91.** Herman C. et al. Scoping review of prevalence of neurologic comorbidities in patients hospitalized for COVID-19. // Neurology. – 2020. - 95(2). – P. 77-84.
- 92.** Hipólito Rodrigues MA, Valadares ALR. Menopause, cognition, hot flashes and COVID-19: is estrogen a fundamental piece in the puzzle? // Women Health. - 2021. - № 61(5). - P.393-394.
- 93.** Hosseini N, Nadjafi S, Ashtary B. Overview of COVID-19 and neurological complications. // Rev Neurosci. – 2021. - № 15 – P.671-691.
- 94.** Ishiyama H, et al. Neurological Manifestations and Long-term Sequelae in Hospitalized Patients with COVID-19. // Intern Med. – 2021. - №.15. – P.3559-3567.
- 95.** Koh J. S. et al. Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines // Journal of the neurological sciences. – 2021. – №. 430. – P. 120-130.
- 96.** Lee M. H. et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // Brain. – 2022. – V. 145. – №. 7. – P. 2555-2568.
- 97.** Maiese A. et al. SARS-CoV-2 and the brain: A review of the current knowledge on neuropathology in COVID-19 // Brain Pathology. – 2021. – V. 31. – №. 6. – P. 13013.

98. Mao L. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. // *JAMA Neurol.* – 2020. - №77(6). – P. 683-690. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1127

99. Mattioli F. et al. Neurological and cognitive sequelae of Covid-19: a four-month follow-up // *Journal of neurology.* – 2021. – №. 12. – P. 4422-4428.

100. Maury A. et al. Neurological manifestations associated with SARS-CoV-2 and other coronaviruses: A narrative review for clinicians // *Revue neurologique.* – 2021. – №. 1-2. – P. 51-64.

101. Meshref M. et al. COVID-19 associated with encephalitis: case report and review of literature // *The Neurologist.* – 2021. – №. 6. – P. 268.

102. Miners S. et al. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimer's research & therapy.* – 2020. – №. 1. – P. 1-16.

103. Mohamadi M. H. et al. Neurological manifestations in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Laboratory Analysis.* – 2022. – №. 5. – P. 24403-24403.

104. Molina-Gil J. et al. Trigeminal neuralgia as the sole neurological manifestation of COVID-19: A case report // *Headache: The Journal of Head and Face Pain.* – 2021. – №. 3. – P. 560-562.

105. Moncion K. et al. Exercise-based stroke rehabilitation: clinical considerations following the COVID-19 pandemic // *Neurorehabilitation and Neural Repair.* – 2022. – №. 1. – P. 3-16.

106. Nabizadeh F. et al. Autoimmune encephalitis associated with COVID-19: A systematic review // *Multiple Sclerosis and Related Disorders.* – 2022. – P. 103795.

107. Natale N. R. et al. The nervous system during COVID-19: Caught in the crossfire // *Immunological Reviews.* – 2022. – №. 1. – P. 90-111.

108. Paterson R. W. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // *Brain.* – 2020. – №. 10. – P. 3104-3120.

109. Patone M. et al. Neurological complications after first dose of COVID-19 vaccines and SARS-CoV-2 infection // *Nature medicine*. – 2021. – №. 12. – P. 2144-2153.

110. Perrin P. et al. Cytokine release syndrome-associated encephalopathy in patients with COVID-19 // *European Journal of Neurology*. – 2021. – №. 1. – P. 248-258.

111. Pertyńska-Marczewska M., Pertyński T. Premenopausal and postmenopausal women during the COVID-19 pandemic // *Menopause Review/Przegląd Menopauzalny*. – 2022. – №. 1. – P. 88-90.

112. Pleasure S.J. et al. The spectrum of neurologic disease in the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 pandemic infection: neurologists move to the frontlines. // *JAMA Neurol*. – 2020. - №77(6). – P. 679-680. doi:10.1001/jamaneurol.2020.1065

113. Portela-Sánchez S. et al. Neurological complications of COVID-19 in hospitalized patients: The registry of a neurology department in the first wave of the pandemic // *European Journal of Neurology*. – 2021. – №. 10. – P. 3339-3347.

114. Romero Cantero V. et al. COVID-19 and concomitant neurological infections. // Article in Spanish. *Neurologia*. – 2020. - №35(5). – P. 332-333. doi:10.1016/j.nrl.2020.05.003

115. Sampaio Rocha-Filho P. A. et al. Neurological manifestations as prognostic factors in COVID-19: a retrospective cohort study // *Acta Neurologica Belgica*. – 2022. – №. 3. – P. 725-733.

116. Sampaio Rocha-Filho P. A. Headache associated with COVID-19: Epidemiology, characteristics, pathophysiology, and management // *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. – 2022. – №. 6. – P. 650-656.

117. Shafiq A. et al. Neurological immune-related adverse events after COVID-19 vaccination: a systematic review // *The Journal of Clinical Pharmacology*. – 2022. – №. 3. – P. 291-303.

118. Shehata G. A. et al. Neurological complications of COVID-19: underlying mechanisms and management // International Journal of Molecular Sciences. – 2021. – №. 8. – P. 4081.

119. Siow I. et al. Encephalitis as a neurological complication of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of incidence, outcomes, and predictors // European journal of neurology. – 2021. – №. 10. – P. 3491-3502.

120. Stein S. R. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // Nature. – 2022. – №. 7941. – P. 758-763.

121. Sukocheva O. A. et al. Analysis of post COVID-19 condition and its overlap with myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome // Journal of Advanced Research. – 2022. – P. 179-196.

122. Taquet M. et al. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // The Lancet Psychiatry. – 2021. – №. 5. – P. 416-427.

123. Taquet M. et al. Neurological and psychiatric risk trajectories after SARS-CoV-2 infection: an analysis of 2-year retrospective cohort studies including 1 284 437 patients // The Lancet Psychiatry. – 2022. – №. 10. – P. 815-827.

124. Toscano G. et al. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2. // N Engl J Med. - 2020. - №382(26). – P. 2574-2576. doi:10.1056/NEJMc2009191

125. Ursini F. et al. Fibromyalgia: a new facet of the post-COVID-19 syndrome spectrum? Results from a web-based survey // RMD open. – 2021. – №. 3. – P. 1735.

126. Wang H. et al. Next-generation sequencing and proteomics of cerebrospinal fluid from COVID-19 patients with neurological manifestations // Frontiers in Immunology. – 2021. – P. 782731.

127. Wouk J. et al. Viral infections and their relationship to neurological disorders // Archives of virology. – 2021. – P. 733-753.

128. Xiong W. et al. New onset neurologic events in people with COVID-19 in 3 regions in China. // Neurology. – 2020. - №95(11). – P. 1479-1487.

129. Xu E. et al. -term neurologic outcomes of COVID-19 // Nature medicine. – 2022. – №. 11. – P. 2406-2415.