

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН  
ТЕРМЕЗСКИЙ ФИЛИАЛ ТАШКЕНТСКОГО  
ГОСУДАРСТВЕННОГО МЕДИЦИНСКОГО УНИВЕРСИТЕТА**

**РАСУЛОВА ХУРШИДАХОН АБДУБОРИЕВНА,  
РАСУЛОВА МУХЛИСА АСРОРОВНА**

**КЛИНИКО-НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И  
КОГНИТИВНЫЕ НАРУШЕНИЯ У БОЛЬНЫХ  
С COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫМИ  
ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ  
(МОНОГРАФИЯ)**

**ТЕРМЕЗ – 2025**

**УДК:**

**ББК:**

**Р:**

**Расулова Х.А., Расулова М.А. «Клинико-нейроиммунологические и когнитивные нарушения у больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами».**  
Монография // Термез. – 2025. – 138 с.

***Авторы:***

**Расулова Хуршидахон Абдубориевна** – заместитель директора по научной работе и инновациям, профессор кафедры Медицинской психологии, неврологии и психиатрии Термезского филиала Ташкентского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук (DSc), профессор.

**Расулова Мухлиса Асроровна** – соискатель Термезского филиала Ташкентского государственного медицинского университета, доктор философии по медицинским наукам (PhD).

***Рецензенты:***

**Искандарова Д.Э.** – заведующая кафедрой медицинской психологии, неврологии и психиатрии Термезского филиала Ташкентского государственного медицинского университета, доктор философии по медицинским наукам (PhD), доцент.

**Эргашева Н.О.** – заведующая курсом народной медицины Центра развития профессиональной квалификации медицинских работников, доктор медицинских наук (DSc), профессор.

Пандемия COVID-19 в 2019-2023 годах показала крайне высокую агрессивность нового инфекционного агента, а также его пагубное влияние на сердечно-сосудистую систему. Высокий процент летальных исходов среди пациентов пожилого возраста, зараженных COVID-19, в некоторой степени связан с развитием смертельно опасных сердечно-сосудистых осложнений, самым тяжелым из которых является инсульт. В данной монографии авторы привели результаты комплексной оценки иммунологических и клинико-нейропсихологических показателей у пациентов с COVID-19 ассоциированным ишемическим инсультом с оптимизацией методов ранней диагностики нейрокогнитивных расстройств и прогнозирования тяжести заболевания.

Монография предназначена для организаций, ведущих научно-практическую работу по борьбе с инсультом в системе здравоохранения, неврологов, ангионеврологов, инсультологов, эпидемиологов, инфекционистов, терапевтов, нейропсихологов, врачей общей практики, докторантов, магистров и преподавателей медицинских вузов.

**ISBN:**

© РАСУЛОВА Х.А., РАСУЛОВА М.А.  
© ООО«TIBBIYOT NASHRIYOTI MATBAA UYI», 2025

## ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 2019 года все страны мира переживают пандемию коронавирусной инфекции COVID-19, которая, в сравнении с предыдущими вспышками, обладает высокой вирулентностью и патогенностью, а также с невероятной скоростью распространяется по всему миру. 11 марта 2020 года ВОЗ объявила пандемию, которая во всем мире привела к увеличению числа больных с COVID-19. Согласно World Health Organization, в 2022 году инсультом переболели 12 224 551 человек, из них у 7 630 803 пациентов был ишемический инсульт (ИИ), из которых 45% были мужчины и 55% женщины. 58% зарегистрированных больных ИИ составили лица в возрасте 49–70 лет, 11% — в возрасте 15–49 лет. У данных пациентов часто наблюдаются нарушения коагуляции, а также высокая распространенность тромбозмболических осложнений. Высокий процент летальных исходов среди больных пожилого возраста, зараженных коронавирусной инфекцией COVID-19, отчасти связана с развитием смертельно опасных сердечно-сосудистых осложнений. По состоянию на 15 марта 2024 года пандемия унесла жизни 7 037 007 человек, что ставит ее на пятое место в списке самых смертоносных эпидемий и пандемий в истории<sup>1</sup>.

Коронавирусная инфекция COVID-19 считается одной из причин смертности вследствие развития острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) как среди пациентов пожилого, так и среднего возраста. ОНМК является не редким осложнением COVID-19 и часто приводит к негативным последствиям.

Пандемия COVID-19 в 2019-2023 годах показала крайне высокую агрессивность нового инфекционного агента, а также его пагубное влияние на сер-

---

<sup>1</sup> <https://www.who.int/publications/m/item/covid-19-epidemiological-update-15-march-2024>

дечно-сосудистую систему. Высокий процент летальных исходов среди пациентов пожилого возраста, зараженных COVID-19, в некоторой степени связан с развитием смертельно опасных сердечно-сосудистых осложнений, самым тяжелым из которых является инсульт (Zhang Z. et al., 2024). Частота возникновения инсульта как осложнения у больных с COVID-19 варьирует от 0,9% до 9,8% (диапазон: от 2,7% до 30,6%) (Zhao J. et al., 2020; Atmaca M.M. et al., 2024). Случаи инсульта при COVID-19 особенно примечательны, так как пациенты более молодого возраста могут иметь массивные инсульты без каких-либо общепринятых факторов риска инсульта (Belani P. et al., 2020; Dhamoon M.S. et al., 2021).

Во всем мире научные исследования в сфере клинической неврологии показывают, что COVID-19 вызывает ряд серьезных патогенных изменений в нервной системе. В частности, состояние гипервоспаления, сопровождающееся «цитокиновым штормом», повышает вероятность активации аутоиммунных процессов и увеличения продукции антител к нервной ткани. Подобные аутоиммунные изменения, в том числе метаболические нарушения, могут наблюдаться при заражении инфекцией в остром или постковидном периодах. Наиболее полно были задокументированы такие дополнительные патологические проявления COVID-19, как ОНМК. ИИ, возникающий вторично по отношению к тяжелому COVID-19, являет собой частое осложнение, нередко приводящее к инвалидности и летальному исходу.

В Узбекистане распространение коронавирусной инфекции вызвало серьезную озабоченность. Правительством нашей страны принят ряд указов и постановлений, направленных на «смягчение пандемии COVID-19, кардинальное улучшение системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны общественного здоровья»<sup>2</sup>, проведены широкомасштабные работы по приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, разработке методов профилактики и совершенствованию методов

---

<sup>2</sup> Постановление Президента Республики Узбекистан №УП-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения»

лечения. Поэтому вопросы, связанные с ИИ и COVID-19, стали еще более актуальными. Таким образом, глубокое изучение COVID-19 ассоциированных ИИ, выявление патогенетических механизмов и неврологических осложнений, а также оценка нейроиммунологических и когнитивных изменений на ранней стадии болезни является крайне важным. Потому что такой подход является актуальной задачей по развитию неврологии в нашей стране и снижению инвалидности вследствие инсульта.

Данная работа в значительной степени отвечает выполнению задач, упомянутых в Указах и Постановлениях Президента Республики Узбекистан №УП-5969 от 19 марта 2020 года «О первоочередных мерах по смягчению негативного воздействия на отрасли экономики коронавирусной пандемии и глобальных кризисных явлений», №УП-6035 от 25 июля 2020 года «О мерах по смягчению коронавирусной пандемии, кардинальному совершенствованию системы санитарно-эпидемиологического благополучия и охраны здоровья населения», №ПП-4649 от 26 марта 2020 года «О дополнительных мерах по предупреждению широкого распространения коронавирусной инфекции в Республике Узбекистан», №ПП-3494 от 25 января 2018 года «О мерах по ускоренному совершенствованию системы скорой медицинской помощи», №ПП-3925 от 30 августа 2018 года «О мерах по совершенствованию неврологической помощи населению», а также в прочих нормативно-правовых документах, принятых в данной сфере деятельности.

Исследование механизмов, при помощи которых SARS-CoV-2 приводит к ИИ, стало популярной темой исследований. ИИ в последние десятки лет — одна из наиболее распространенных причин смерти среди пациентов старших возрастных групп (Mozaffarian D. et al., 2016; Ferrone S.R. et al., 2024). Обобщение и изучение первых результатов лечения больных, пострадавших от COVID-19 наглядно демонстрирует, что развитие ИИ у таких пациентов весьма вероятно (John S. et al., 2020; Malempati M. et al., 2024). L. Mao с соавт.

(2020) в числе первых доказали, что у больных с тяжелым течением коронавирусной инфекции зачастую развивались осложнения ИИ, связанные с наиболее высокими показателями летального исхода.

Помимо того, тяжелое течение COVID-19 было напрямую связано с гиперовоспалительным состоянием («цитокиновым штормом») (Conti P. et al., 2020; Lin S.H. et al., 2020; Mazza M.G. et al., 2021). COVID-19 повышает уровень провоспалительных молекул, в том числе интерлейкин (IL)-1 и -6 (Chen G. et al., 2020). Системный воспалительный ответ приводит к эрозии или разрыву атеросклеротической бляшки и дестабилизации таких ранее бессимптомных состояний сердечно-сосудистой системы, как миокардит, инфаркт миокарда и сердечная недостаточность (Arabi Y.M. et al., 2017; Almutairi M.M. et al., 2021).

COVID-19 также может оказывать косвенное влияние на заболевания сердечно-сосудистой системы посредством таких усиленных эмоциональных реакций у больных, как стресс (Wang C. et al. 2020). Согласно некоторым данным, внушительная доля людей, столкнувшихся с острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС), может впоследствии переживать долговременные психоэмоциональные (тревога, депрессия) и когнитивные нарушения (КН) (памяти, внимания, мышления и другие) (Almeria M. et al., 2020; Whyte C.S. et al., 2020; Demir E., Yigit D., 2021). Было обнаружено, что некоторые факторы, в том числе механическая вентиляция легких, приводят к снижению высших функций мозга. Основным механизмом КН здесь считается острое повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) (Vuzhdygan T.P. et al., 2020).

Следовательно, случаи нарушения функций нервной системы при коронавирусной инфекции не являются редкими, при этом неврологические расстройства могут проявляться и в самом начале заражения инфекцией при отсутствии характерных для нее симптомов, и в течение заболевания. Неврологические нарушения, сопряженные с COVID-19, характеризуются клиническими симптомами поражения нервной системы и черепно-мозговых нервов,

а также случаями психических расстройств (Jaywant A. et al., 2021; Taquet M. et al., 2021).

В нашей стране С.С. Сайдалиев, Д.С. Мирзабаев, М.М. Мадаминов изучили эпидемиологию COVID-19, Д.К. Муминов исследовал клиническо-патогенетические особенности течения COVID-19, Г.С. Рахимбаева, Х.А. Расулова продемонстрировали неврологические осложнения и характерные особенности инсульта при COVID-19, Ё.Н. Маджидова, З.Б. Ахмеджанова исследовали нейробиомаркеры (антитела к GFAP, белку S-100, серотониновым и дофаминовым рецепторам) в развитии КН у пациентов с хронической ишемией головного мозга (ХИМ) при COVID-19, Д.Т. Ходжиева, Ш.Б. Ахророва, Н.Н. Нуруллаев, У.Б. Бобоев, Ж.Т. Ибрагимов, К.Ж. Гуломов, А.Х. Каримов описали когнитивные и психоневрологические нарушения при COVID-19, постковидном синдроме и после инсульта, Д.Т. Содикова исследовала диагностику и интенсивную терапию COVID-19, А.К. Шадманов, Ф.И. Саломова работали над методами лечения коронавирусной инфекции в Узбекистане, Ф.Х. Иноятова, Н.А. Вахобова провели научные работы, направленные на изучение процесса нейровоспаления, индуцированного COVID-19, У.Д. Шодиев изучил особенности диагностики и лечения цереброваскулярного синдрома после COVID-19.

Учитывая вышеизложенное, бесспорно, требуются дальнейшие детальные исследования влияния COVID-19 на нервную систему, что даст возможность во многом дополнить сведения, уже имеющиеся на данный момент. Исследование вышеупомянутой проблемы крайне актуально в нынешних условиях, учитывая важность разработки методологических подходов к диагностике и прогнозированию психоэмоциональных и нейрокогнитивных нарушений у больных с коронавирусной инфекцией, индивидуальная оценка которых поможет в разработке эффективных планов терапии.

# ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА ИЗУЧЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

## §1.1. Ишемический мозговой инсульт как клиническое проявление COVID-19.

В настоящее время повсеместно наблюдается рост числа больных с коронавирусной инфекцией, у которых выявляются нарушения коагуляции, а также частые случаи тромбоэмболических осложнений. Высокий уровень смертности среди пожилых пациентов, зараженных COVID-19, в некоторой степени связан с развитием сердечно-сосудистых осложнений, представляющих угрозу жизни [21, 55-56; 33, 221-223; 104, 184; 155, 3104-3120]. Одним из наиболее серьезных осложнений являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) вызывается коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2). Зачастую болезнь проявляется респираторной симптоматикой (кашлем, повышением температуры, утомляемостью, ОРДС), но зачастую может наблюдаться участие и многих других систем [95, 1858-1859; 181, 1549]. Так, у многих больных заболевание сопровождается неврологической симптоматикой, например, головными болями, общей усталостью, головокружением, расстройством сознания, отсутствием сна, потерей обоняния и острой сосудистой катастрофой [141, 684].

Пандемия COVID-19 в 2019-2023 годах наглядно продемонстрировала повышенную агрессивность нового вируса, а также его способность вызывать сердечно-сосудистые осложнения тяжелой степени. Ретроспективное исследование пациентов больницы в Ухане (Китай), осуществленное на заре пандемии коронавирусной инфекции, свидетельствовало о ряде неврологических нарушений, включая расстройства центральной и периферической нервной систем и поражения скелетных мышц [4, 47-57, 94; 58, 167; 178, 1729; 180, 2-

5]. С тех пор неврологические и нейропсихиатрические особенности, включая инсульт, стали распознаваться все чаще [35, 91]. Исследование, проведенное в Нью-Йорке, показало, что 0,9% госпитализированных пациентов с COVID-19 перенесли рентгенологически подтвержденный ишемический инсульт (ИИ) [89, 204]. В более раннем исследовании из Китая сообщалось о более высокой частоте инсульта (4,6%) [141, 690]. В Нью-йоркском исследовании средний возраст пациентов с инсультом составил 62,5 года, а среднее время между появлением первых симптомов COVID-19 и инсультом — 10 дней [77, 1363; 156, 171].

Частота случаев инсульта как осложнения у больных с COVID-19 варьирует от 0,9% до 9,8% (диапазон: от 2,7% до 30,6%) [21, 56]. По данным некоторых авторов, на фоне COVID-19 у 121 больного отмечено преобладание случаев ИИ (86,4%) неуточненного (41,4%) и кардиоэмболического (35,7%) патогенетических подтипов независимо от возрастных и гендерных различий, с большим числом неблагоприятных исходов. При геморрагическом инсульте (ГИ) наиболее часто наблюдалось паренхиматозное кровоизлияние (54,5%). В группе наблюдаемых диагностировано распространенное поражение легочной ткани в 82,2% случаев [4, 48]. По данным других авторов, доля больных, перенесших ИИ и ГИ, была одинаковой: 55,3% перенесли ИИ и 44,7% перенесли ГИ [3].

ИИ, вторичный по отношению к тяжелой форме COVID-19, является частым явлением и нередко приводит к летальным исходам. Исследование механизмов, при помощи которых SARS-CoV-2 приводит к ИИ, стало популярной темой исследований. Изучение клинических данных демонстрирует, что пациенты переносят инсульт на фоне гипертермии и зачастую пневмонии в острый период коронавирусной инфекции. Характерным для инсульта является крупноочаговое повреждение в каротидном сосудистом бассейне, больше напоминающее синдром тромботической окклюзии крупной артерии. Значительным отличием COVID-зависимого от атеротромботического ИИ является, прежде всего, отсутствие связи тромба с атеросклеротической

бляшкой, а также явные признаки воспаления стенки сосуда. Некоторые авторы акцентируют внимание на отек и воспаление артерий сосудистого бассейна, где развивается инфаркт мозга, что вполне можно расценить как острый васкулит. Отек и воспаление сосудистой стенки, так или иначе связанный с аутоиммунной реакцией или влиянием вируса, является вероятным, но не обязательным признаком развития и генерализации инфекционного процесса. Кроме того, неврологический синдром, сопряженный с воспалением крупных артерий, является скорее редкостью, чем закономерностью. Изучение первых данных, сопоставляющих клиническую картину ОНМК и результаты лабораторных тестов, отчасти может прояснить факт и распространенность развития синдрома поражения крупных артерий [80, 890].

Рекомендации, предложенные различными международными протоколами, по большей части основаны на материалах по диагностике, профилактике и лечению коронавирусной инфекции, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского и европейского центров по контролю за заболеваемостью [80, 889; 182; 183].

Американская кардиологическая ассоциация и Американская ассоциация по инсульту (AHA/ASA) разработали временное руководство для центров инсульта во время текущего кризиса. По данным американских исследователей, вероятность ИИ при COVID-19 оказалась в 7,6 раза выше, чем при гриппе [145, 4].

По данным CNN со ссылкой на врачей сети больничных учреждений Mount Sinai Health System, новый тип коронавируса, вероятно, вызывает внезапный инсульт у взрослых в возрасте от 30 до 40 лет, которые могут не иметь серьезных проявлений болезни [87, 1648-1661]. Согласно данным Всемирной организации по борьбе с инсультом (WSO), у мужчин во время пандемии коронавирусной инфекции инсульт развивался чаще, чем у женщин [150, 138].

Большинство случаев ИИ, связанных с COVID-19, были отнесены к категории криптогенного или эмболического инсульта с неустановленным источником (ESUS), которые чаще всего подозреваются в

недиагностированном кардиоэмболическом источнике [43, 302-314]. Высокий процент летальных исходов среди пожилых пациентов, зараженных COVID-19, в некоторой степени обусловлен развитием смертельно опасных сердечно-сосудистых нарушений, самым серьезным из которых является инсульт [18, 8].

Недавно Европейской организацией по борьбе с инсультом (ESO) был выпущен пресс-релиз, в котором специалисты предупреждают о вероятном увеличении риска летального исхода или инвалидности от перенесенного инсульта во время пандемии коронавирусной инфекции. Выводом данного пресс-релиза стало то, что отсутствие своевременной оптимальной помощи, возможно, приведет к наибольшему риску летального исхода и меньшей вероятности полного восстановления [102, 7353; 187, 1491-1494; 188, 586-590]. ESO также упомянула, что больным с симптомами инсульта следует по-прежнему как можно скорее обращаться в больницу и необходимо предпринять все возможные усилия для поддержания надлежащего уровня лечения инсульта, в том числе стратегии эндоваскулярной и внутривенной реперфузии, невзирая на статус больного с COVID-19, с целью избежать ненужного «побочного ущерба» в виду неадекватного лечения данного часто инвалидизирующего и опасного для жизни состояния [53, 2-8; 55, 53-58].

В Республике Узбекистан распространение коронавирусной инфекции вызвало серьезную озабоченность. В настоящее время особое внимание уделяется развитию медицинской сферы, приведению медицинской системы в соответствие с требованиями мировых стандартов, разработке методов профилактики и совершенствованию методов лечения, предотвращению завоза и распространения коронавирусной инфекции, а также его неврологических осложнений, таких как инсульт [50, 49-55; 140, 50].

## **§1.2. Гиперкоагуляция и тромбоз у пациентов с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами.**

Самым грозным осложнением COVID-19 является тромбоэмболия и коагулопатия [78, 2570; 134, 520-524; 186, 1107-1110]. COVID-19 пагубно влияет

на эндотелий легочных и периферических сосудов, что, в свою очередь, вызывает гиперкоагуляцию. Воспаление у пациентов с тяжелой и критической степенью тяжести COVID-19 запускает каскад коагуляции, в частности с помощью IL-6 (интерлейкин 6), активирующего систему свертывания и подавляющего фибринолитическую систему. В указанном случае индукция гиперкоагуляции и агрессивная реакция иммунной системы влекут за собой негативные факторы [92, 1971-1973].

Еще первыми L. Мао с соавт. (2020) публикуют исследование лабораторных данных 124 больных, которые находились на стационарном лечении с коронавирусной инфекцией COVID-19. Средний возраст пациентов составлял 54 года, тяжелое течение болезни наблюдалось у 59% [141, 684-685]. Цереброваскулярные синдромы обнаружены у 6% пациентов, все в группе тяжелого течения. Исследователи сопоставили результаты лабораторных тестов в группе легкого и тяжелого течения коронавирусной болезни. Значимые различия были обнаружены в отношении содержания лимфоцитов (0,9 (0,1-2,6) и 1,3 (0,4-2,6) соответственно), С-реактивного белка (мг/л) – 37,1 (0,1-212,1) и 9,4 (0,4-112) соответственно, D-димер (мг/л) – 0,9 (0,1-20,0) и 0,4 (0,2-8,7) соответственно [141, 685-688]. Даже поверхностная оценка результатов данных лабораторных тестов дает понять, что активные тромбогенные и воспалительные реакции развиваются исключительно у больных в группе тяжелого течения. Тем не менее, и в группе тяжелых выявляется достаточно высокая дисперсность лабораторных показателей – от нормы до ее значительных превышений. Вероятно, это означает, что гипервоспаление и гиперкоагуляция отмечаются не у каждого больного, а только у некоторых пациентов с иммунным откликом, обусловленным индивидуальными особенностями. Подобная гиперреактивность может быть связана с генетическими особенностями пациента или состоянием иммунной системы. Вполне вероятно, что определение предикторов и биомаркеров агрессивного течения болезни являют собой важную научную и практическую задачу, решение которой даст возможность избежать таких серьезных и опасных для жизни осложнений как инсульт.

Наряду с этим, тяжелое течение COVID-19 было связано с гиперовспалительным состоянием («цитокиновый шторм») [92, 1972-1974; 133, 1-5]. COVID-19 повышает уровень провоспалительных молекул, в том числе интерлейкин (IL) -1 и -6 [86, 2621-2624]. Системный воспалительный ответ также может вызвать разрыв или эрозию атеросклеротической бляшки и дестабилизацию таких ранее бессимптомных состояний сердечно-сосудистой системы, как миокардит, инфаркт миокарда (ИМ) и сердечная недостаточность [60, 1445; 68, 1240; 139, 831-840].

Специалистами Медицинского центра Монтефиор было организовано когортное исследование с целью определить положительное действие антикоагулянтов при волчанке у пациентов с COVID-19. В ходе исследования было выявлено, что лица с коронавирусной инфекцией обладали высокой частотой положительных результатов на антикоагулянты по сравнению с контрольной группой, у представителей которой был отрицательный ПЦР-тест на COVID-19. Также у больных COVID-19 с положительным результатом на антикоагулянты была обнаружена высокая распространенность тромбозов. Несколько исследователей также показали повышенную частоту антител APL у больных с тяжелыми и критическими случаями течения COVID-19, и что наличие антител APL, судя по всему, связано с гиперовспалительным процессом и крайне высоким содержанием ферритина, С-реактивного белка и IL-6, а также ассоциируется с риском развития ТЭЛА [40, 281-282; 134, 524-527].

Вышеупомянутые данные дают вероятное объяснение гиперкоагуляционному состоянию при тяжелом течении COVID-19, а также демонстрируют то, что SARS-CoV-2 может являться причиной аутоиммунных реакций и тромбоэмболических осложнений.

Так, исследования показали, что COVID-19, способствуя гиперкоагуляции, вызывает острый ИИ [63, 106-108; 189, 21; 190, 38]. Тем не менее, точные механизмы, посредством которых COVID-19 приводит к гиперкоагуляцион-

ному состоянию у инфицированных пациентов, остаются неясными. Понимание основных механизмов гиперкоагуляции имеет первостепенное значение для эффективного лечения этих пациентов и предотвращения ОНМК во время пандемии коронавирусной инфекции.

### **§1.3. Нейроиммунологические аспекты патогенеза COVID-19 ассоциированных ИИ.**

Инфекционное коронавирусное заболевание 2019 (COVID-19) вызвано тяжелым острым респираторным синдромом (SARS), имеющим отношение к коронавирусу 2 (SARS-CoV-2). SARS-CoV-2 принадлежит к семейству оболочечных вирусов со сферической морфологией и геномом одноцепочечной РНК (оцРНК). Шипованные гликопротеины (S-белок) проникают через пеплос вируса, формируя короноподобную структуру. Посредством домена связывания рецептора (RBD), расположенного в S1 – субъединице белка S, вирус способен лигировать к клеточному рецептору хозяина ангиотензин-превращающего фермента (2) ACE2 и проникнуть в клетку [76, 47-50].

В развитии COVID-19 определяющим фактором является иммунопатогенез. При этом порядок иммунологических процессов при COVID-19 такой: а) уклонение вируса от распознавания иммунитетом посредством подавления продукции интерферонов 1-го типа и, как следствие, последующее размножение инфекционного агента, б) всплеск уровня воспалительных цитокинов, в) системный воспалительный процесс [74, 2349-2352; 193, 177-179; 194, 1018-1027]. Также иммуносупрессивное состояние организма приводит к возникновению оппортунистических бактериально-грибковых инфекций дыхательной системы.

В большинстве случаев у лиц, зараженных SARS-CoV-2, проявляется схожая с гриппом симптоматика, например, сухой кашель, высокая температура и утомляемость [156, 168]. Также у пациентов с COVID-19 наблюдаются

головная боль, миалгия, боль в горле, тошнота и расстройства желудочно-кишечного тракта. Затруднение дыхания и гипоксемия возникают у больных при тяжелом течении болезни, а в критических случаях могут развиваться полиорганная дисфункция и септический шок в виду того, что заболевание стремительно прогрессирует [151, 421; 113, 3-4]. Следовательно, COVID-19 может являться заболеванием, охватывающим сразу несколько систем организма, в том числе почки, органы дыхания, кроветворения и пищеварения, а также сердечно-сосудистую и нервную системы. Сбой иммунной регуляции и возрастание уровня провоспалительных цитокинов, вызванных SARS-CoV-2, приводит к прогрессированию болезни и поражению ряда внутренних органов, что подчеркивает необходимость иммунорегулирующей терапии при лечении коронавирусной инфекции. Реакция иммунной системы при COVID-19 является палкой о двух концах. На результатах иммунного ответа сказываются активация иммунных клеток и степень дисбаланса цитокинов. В критических случаях коронавирусной болезни чрезмерная выработка и высвобождение провоспалительных цитокинов и хемокинов может привести к значительному поражению ряда внутренних органов. Подобное происходит и при аутоиммунных болезнях. Авторы обнаружили антинуклеарные антитела (ANA), антицитоплазматические нейтрофильные антитела (ANCA) и антиантифосфолипидные (APL) антитела у больных с коронавирусной инфекцией. Результаты свидетельствуют о том, что 45% больных являлись положительными по меньшей мере на одно аутоантитело, а лица с положительными аутоантителами в большинстве случаев имели неблагоприятный прогноз и в значительной степени повышенную частоту дыхания при поступлении. Положительный показатель для ANA составил 33%, для антикардиолипидных антител (IgG и / или IgM) — 24%, а у трех больных были получены положительные результаты на антитела против  $\beta$ 2-гликопротеина-I (IgG и / или IgM) (9%). Однако ANCA оказался отрицательным у всех исследуемых [114, 3190; 149, 231].

В патогенезе поражения внутренних органов у лиц с COVID-19 важную роль играют активация и инфильтрация клеток иммунной системы. Синдром активации макрофагов (MAS) может являться континуумом синдрома гиперцитокинемии, который приводит к смертельно опасным осложнениям при коронавирусной инфекции. В данном состоянии активированные макрофаги производят избыточное количество провоспалительных цитокинов, поляризуются в воспалительный фенотип M1 и проявляют цитотоксическую дисфункцию. Тучные клетки, активированные SARS-CoV-2, могут выделять гистамин, увеличивая уровень IL-1, с целью инициировать гиперцитокинемию, что приводит к усилению повреждения легких [166, 1-2]. Авторы также обнаружили экстрафолликулярную активацию В-клеток у тяжелых больных с COVID-19, подобно тому, что было выявлено при аутоиммунных болезнях. Помимо того, активация экстрафолликулярных В-клеток заметно коррелировала с выработкой высокого содержания нейтрализующих антител, специфичных для SARS-CoV-2, и неблагоприятным прогнозом [82, 3-4; 84, 603-605; 143, 395; 173, 910-938].

Среди главных причин генерализации COVID-19, по нашему мнению, может быть запаздывающий интерфероновый ответ у пациента, обусловленный, вероятно, механизмами ускользания SARS-CoV-2 от реакции иммунитета, в том числе, как предполагает S. Stertz et al., от распознавания вирусных РНК врожденным (естественным) иммунитетом [85, 803; 152, 1380-1383; 153-448].

Нарушение функций ЦНС также играет ведущую роль в патогенезе прогрессирования заболевания COVID-19. В соответствии с данными L. Mao et al. (2020) [141, 683; 132, 280; 154, 676-696] у многих пациентов с тяжелыми случаями течения COVID-19 наблюдаются такие признаки поражения ЦНС, как расстройства сознания и цереброваскулярные патологии, нарушение вкусового восприятия и обоняния, а также развитие ОНМК. Выявлено, что среди вероятных осложнений COVID-19 есть и возникновение менингоэнцефалита [122, 16-27; 125, 2264-2268; 147, 55-58; 154, 676-696].

Что касается последующего развития неврологических нарушений с повреждением клеток дыхательной системы, вплоть до возникновения дыхательной недостаточности, наиболее высокую опасность представляет собой нейротропность коронавируса SARS-CoV-2 с интраназальным способом доступа [70, 241-247; 94, 1858]. Рядом других исследователей рассматриваются несколько вариантов неврологических проявлений при COVID-19, а именно: нарушение функций ЦНС; повреждение мышечной и периферической нервной систем [87, 1648-1654].

Исследуя иммунопатогенез COVID-19, следует обратить особое внимание на взаимосвязь между гиперкоагуляцией и воспалительным процессом, формирующую основе неоднородного патологического состояния под названием «тромбовоспаление» («иммунотромбоз») [85, 2621-116, 1119; 173, 910-941; 161, 1446]. На сегодняшний день «тромбовоспаление» расценивается в качестве универсального механизма развития как коронавирусной болезни (получившей название COVID-19-ассоциированная коагулопатия) [174, 308; 178, 1729, 167, 267-269], так и инсульта, постинсультной деменции, подкоркового ишемического когнитивного снижения и деменции [124, 130-134; 163, 63]. Это связано со следующими процессами: гиперпродукцией провоспалительных цитокинов, которые индуцируют эндотелиопатию/эндотелиит и тромбопатию [94, 349-350], запуском системы комплемента и формированием нейтрофильных внеклеточных ловушек (neutrophil extracellular traps – NETs) [100, 100-102; 128, 60-61].

Следовательно, опасность COVID-19 определяется повышенной контагиозностью, инвазивностью и политропностью коронавируса SARS-CoV-2. Полиорганность поражения, в развитии которой определенное значение имеют также иммунопатогенные характеристики SARS-CoV-2, обуславливается существенной вариабельностью возникающих при этом патогенетических процессов.

#### **§1.4. Нейрокогнитивные и тревожно-депрессивные расстройства при COVID-19 ассоциированных ишемических инсультах.**

COVID-19 также может оказывать косвенное влияние на патологии сердечно-сосудистой системы посредством таких повышенных эмоциональных реакций у больных, как стресс [13, 18-19]. Согласно некоторым исследованиям, многие люди, столкнувшиеся с ОРДС, могут впоследствии страдать от продолжительных психоэмоциональных и когнитивных нарушений (КН). Было также отмечено, что некоторые факторы, в том числе механическая вентиляция легких, приводят к ухудшению высших функций мозга. Главным механизмом КН здесь предстает острое повреждение гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) [5, 24-88, 96, 3478].

По данным некоторых авторов, неврологические расстройства выявлены более чем у 40% пациентов с COVID-19, при этом КН обнаружены у 75%. Расстройства когнитивной системы при COVID-19 наблюдались у больных в отделении интенсивной терапии, страдающих от выраженного дефицита кислорода [129, 9-95, 254-157, 119-120; 168, 80].

Стоит отметить, что в сравнении с другими инфекционными процессами, продолжительность когнитивных симптомов при коронавирусной болезни может быть больше, и зачастую они поражают именно молодых пациентов. Когнитивные симптомы после перенесенной коронавирусной инфекции обладают схожими чертами с симптомами, упоминаемыми при синдроме хронической усталости, в том числе с аффективными симптомами. Емкие скрининговые тесты на КН не дают оптимальную диагностическую эффективность, в связи с чем требуется разработка стандартизированных критериев и для постановки правильного диагноза [158, 590-591].

М. Taquet et al. (2021) [170, 131] изучили медицинскую базу данных международного масштаба TriNetX, где собраны данные более чем о 81 миллионах человек, и проанализировали информацию о 236 379 больных в возрасте 10 лет и старше, перенесших COVID-19. Самыми частыми неврологическими и психиатрическими диагнозами, поставленными больным в первые полгода

после перенесенного коронавирусного заболевания, являлись: периферические невропатии (2,85%), ОНМК (2,66%), деменция (0,67%), миастения (0,45%), болезнь Паркинсона (0,11%) и энцефалит (0,1%). В соответствии с проведенными исследованиями [97, 48], у пациентов, которые переболели острыми респираторными вирусными заболеваниями (ОРВИ), легко выраженные КН наблюдаются в клинической практике гораздо чаще, нежели тяжелые когнитивные расстройства. Подобное соотношение ожидаемо и среди лиц, перенесших COVID-19.

Согласно результатам онлайн-тестирования, проведенного нейropsychологами Великобритании, среди 81 тысячи лиц старше 16 лет (при среднем возрасте 46,75 года) [75, 3576-3577], 12 689 людей переболели COVID-19, столкнувшись с дыхательной недостаточностью (ДН) разной степени тяжести. Показатели IQ жителей Великобритании (Great British Intelligence Test) стали подтверждением того, что COVID-19 пагубно влияет на познавательные функции. Результаты, полученные в ходе нейropsychологического тестирования больных, перенесших COVID-19, имели существенные отличия от принятых возрастных нормативов по интегративным показателям и, прежде всего, в отношении памяти и внимания. Важно отметить, что тяжесть перенесенной коронавирусной болезни и объем медицинских пособий по терапии ДН напрямую влияют на степень отклонения от нормативов. Наиболее выраженные КН выявлены у больных, которым необходимо было подключение к аппарату ИВЛ [142, 139-141].

Согласно исследованиям S. Miners et al. (2020) [146, 170], у молодых лиц и пациентов среднего возраста (при этом средний возраст составлял 42,2 года), переболевших легкой и среднетяжелой формами COVID-19, в сравнении с контрольной группой (при среднем возрасте 38,4 лет), наблюдались расстройства кратковременной памяти, установленные посредством специально разработанных шкал, чувствительных к додементным КН.

Согласно информации А. Jaywant et al. (2021) [124, 135-139], зачастую ухудшаются именно познавательные функции, гибкость мыслительного процесса, а также произношение слов, а эпизоды трудного отсроченного воспроизведения или узнавания слов встречаются относительно редко. В 2021 г. М. Mazza et al. (2021) [142, 140], проанализировав результаты обследования 226 людей, переболевших COVID-19, объявили, что наиболее частое КН в постковидном периоде — нарушение управляющей функции головного мозга, отвечающей за контроль и планирование.

Несколько исследователей [64, 177; 179, 545-552] утверждают о существовании точной взаимосвязи между КН и рядом других неврологических расстройств, связанных с коронавирусной болезнью. Например, М. Almeria et al. (2020) [61, 100163] утверждают, что у лиц, страдающих головной болью, дисгевзией и аносмией после COVID-19, сниженные показатели кратковременной памяти, нежели у больных без перечисленных выше расстройств. Кроме того, головная боль оказалась напрямую связана с выраженностью нарушений управляющей функции и интегративным показателем IQ.

Следовательно, новая коронавирусная инфекция оказывает пагубное влияние на когнитивную систему. КН после COVID-19 ощутимо сказываются на качестве жизни и функциональной независимости больного, невзирая на прочие осложнения после COVID-19. На сегодняшний день пока не были утверждены какие-либо специализированные методы терапии КН после коронавирусного заболевания, в то время как некоторым больным когнитивная стимуляция могла бы оказать поддержку [82, 37].

После перенесенного инсульта у пациентов нередко развиваются тревога, апатия, постинсультная депрессия, резкие перепады настроения, астения, негативизм, хроническая усталость и прочие эмоционально-аффективные нарушения, которым также могут сопутствовать проблемы с опорно-двигательным аппаратом и КН. Подобные нарушения на порядок снижают качество жизни больного, затрудняя к тому же проведение реабилитационных меропри-

ятий. Темпы восстановления неврологических функций значительно замедляются по причине постинсультных тревожно-депрессивных расстройств, которые также негативно сказываются и на проценте выживаемости среди больных, перенесших ИИ [66, 1247; 72, 62-63].

Наиболее часто встречающимся эмоциональным расстройством у больных, перенесших сосудистую катастрофу, является депрессия, которая, в свою очередь, сочетается с нарушениями тревожного спектра. Примерно у трети больных, столкнувшихся с ИИ, встречается тревожно-депрессивная симптоматика. Мета-анализ M. Ameres et al. (2020) (43 исследования, 20 293 пациента) продемонстрировал, что нарушения тревожно-депрессивного характера имели место у 29% больных в сроки до десяти лет после ИИ [66, 3565]. Подобные итоги были подведены и в мета-анализе J. Helms et al. (2020) (61 когортное исследование, 25 488 больных), в котором частота случаев постинсультной депрессии у пациентов составила 31% в течение первых пяти лет после ИИ [119, 2269]. Еще один мета-анализ был проведен S.R. Ferrone et al. (2024) [107, 333-341]. Согласно результатам, депрессивные расстройства после перенесенного инсульта выявлены у 33,5% больных. У 17,7% пациентов отмечалась большая депрессия, у 13,1% – малая депрессия, а у 3,1% – дистимия. Выраженные тревожные расстройства обнаружены у 9,8% больных [19, 190; 69, 5060; 71, 63]. Однако имеется информация, что состояние тревоги после ИИ встречается гораздо чаще и достигает 25% случаев [102, 7352; 112, 1647-1654]. Выраженную эмоциональную лабильность (6–34% случаев) [67, 1240; 126, 355] и патологическую утомляемость [109, 7352] также можно отнести к часто встречающимся видам эмоционально-поведенческих нарушений после перенесенного ОНМК.

Важным фактором диагностики КН является специфичность и различная чувствительность применяемых нейропсихологических шкал. Частота КН, определенная только по шкале MMSE на уровне менее 27 баллов, по данным разных авторов [22, 69; 23, 37], варьировала от 24% до 39% пациентов, особенно через 3 месяца после ИИ, в то время как частота случаев нарушений

когнитивной системы в этих же исследуемых группах, согласно полученным результатам комплексной нейрокогнитивной оценки, составила 96% [127, 1755-1759]. Таким образом, в настоящее время более действенным необходимо признать системный подход к диагностике КН.

Как никогда актуальным остается вопрос о динамике КН после COVID-19 и ИИ. Было установлено, что у 10% пациентов деменция развивается еще до ИИ, у 10% обнаруживается сразу же после единичного ИИ и более чем у 1/3 пациентов – после повторного случая ИИ. Существенное снижение функций когнитивной системы через год после сосудистой катастрофы было выявлено у каждого десятого больного, при этом у каждого третьего пациента отмечался регресс КН [25, 7; 136, 48], а в исследовании КОSCO спустя 12 месяцев после перенесенного ОНМК у больных с КН прежний уровень функций когнитивной системы отмечался у 53,0% больных, улучшение при этом отмечалось у 36,1%, а ухудшение – у 10,9% больных. В группе пациентов, которые перенесли инсульт с изначально неизменным когнитивным уровнем, последующее развитие КН выявили у 12,2% больных [27, 26; 142, 94]. Подобные различия в распространенности КН могут обусловлены разнообразием природы возникновения КН: сосудистой, нейродегенеративной, смешанной патологией, «депрессивной псевдодеменцией» и прочие [26, 75-79; 106, 32]. Кроме того, КН довольно гетерогенны по природе, клинической картине и прогнозу [30, 59-160]. Некоторые КН характеризуются относительно стабильным и слабо прогрессирующим течением, но в большинстве клинических случаев наблюдается ухудшение КН вплоть до возникновения деменции. Общепринятым является тот факт, что у 15% больных с умеренными нарушениями когнитивной системы деменция возникает в течение года, у 50% КН достигают степени деменции спустя 3 года, а у 80% — спустя 6 лет [54, 103-105; 148, 331-360].

Крайне высок риск развития инсульта на фоне хронической ЦВБ и гипоксии, которая ухудшается в момент ИИ, способствуя запуску вторичного

нейродегенеративного процесса и активации гибели нейронов головного мозга [59, 1073-73, 137, 36]

Главным клиническим свойством нейропсихологического статуса у пациентов с ОНМК выступает сочетание с очаговой неврологической симптоматикой и эмоциональными расстройствами, клинические симптомы которых, в свою очередь, во многом связаны с топической локализацией ишемического очага [177, 4-5]. Известным «ядром» КН принято считать расстройства регуляторной системы, характеризующиеся замедлением скорости мышления, снижением гибкости мыслительного процесса (инертность), мотивации, ухудшением кратковременной памяти, нарушением планирования, что непременно скажется на снижении привычного уровня жизнедеятельности и склонности больного к частым лечебно-реабилитационным мероприятиям [31, 30-34; 176, 84]. Как принято считать с патогенетической точки зрения, предпосылкой нарушения регуляторных функций служит дисфункция лобных долей при отсутствии выраженного дефекта памяти, не всегда являющаяся результатом поражения лобных долей, а в некоторых случаях вызванная разобщением связей подкорковых и корковых структур мозга при субкортикальном или перивентрикулярном поражении [191, 280].

Дизрегуляторные изменения могут вызывать вторичное нарушение таких высших корковых функций, как речь, праксис и гнозис. Подобный сочетанный когнитивный дефицит свидетельствует об обширном повреждении коры и подкорковых структур и зачастую наблюдается на развернутых стадиях болезни [192, 2-5]. Кроме того, КН крайне часто сочетаются с аффективными расстройствами.

При изучении существующей литературы становится ясно, что в настоящее время в патогенезе постинсультных депрессивных расстройств важное значение имеют такие факторы, как нарушения серотонинергической и норадренергической нейромедиации [184, 19]. Помимо биологических факторов и хронической цереброваскулярной недостаточности в развитии КН и пси-

хических расстройств принимают участие также совокупность ряда социальных факторов и индивидуально-личностные особенности пациентов. В одних случаях отмечается преобладание таких общепатологических симптомов, как расстройство сознания, астения и ухудшение интеллектуальных функций, а в других – личностно-реактивные проявления (аффективные расстройства). Наличие очаговых изменений при нейровизуализации головного мозга является неотъемлемым диагностическим критерием нарушений когнитивной системы, наряду с полной и информативной клинической картиной [193, 178]. В связи с этим современная диагностика КН считается адекватной только при условии использования нейровизуализационных методов.

КН наиболее часто развиваются как результат декомпенсации предшествующей патологии сосудов головного мозга, что обуславливают разобщением связей лобной коры с другими центральными структурами головного мозга. Согласно проведенным исследованиям, в результате нескольких эпизодов обширных инфарктов как корковой, так и корково-подкорковой локализации, развивается мультиинфарктное поражение мозга. В настоящее время считается, что первостепенную важность имеет наличие по меньшей мере двух очагов цереброваскулярного поражения в разных сосудистых бассейнах головного мозга, при этом объем поражения мозга не имеет особого значения [37, 25-175]. При формировании КН в результате сочетания инфарктов с диффузным повреждением белого вещества, главным патогенетическим фактором считается сосудистая патология микроциркуляторного русла (микроангиопатия), прогрессирующая вследствие стойкой АГ. Для подобных пациентов характерно возникновение лакунарных ИИ, зачастую являющихся клинически немыми, но которые также могут характеризоваться и привычными неврологическими симптомами [28, 1104 104; 165, 4081].

Довольно часто когнитивные расстройства сочетаются с такими нарушениями, как диспраксия ходьбы, псевдобульбарный синдром, а также пирамидная симптоматика, что представляет собой клиническое проявление диффузного повреждения белого вещества [32, 95-131, 244]. КН, обусловленные

смешанным (сосудисто-нейродегенеративным) поражением головного мозга, являются вторыми по счету в структуре КН. Распространено мнение, что нейродегенеративный и сосудистый механизмы потенцируют действие друг друга [29, 28-131, 250]. В обыденных клинических случаях довольно сложно предположить наличие у больного сопутствующей нейродегенеративной патологии при условии доказанного ОНМК и появлении КН.

Следовательно, приведенная выше информация доказывает высокую распространенность когнитивных расстройств после COVID-19 и ИИ. Многочисленные работы демонстрируют то, что КН и тревожно-депрессивные заболевания ассоциируются с наиболее высоким процентом летальных исходов в постинсультном и постковидном периодах.

COVID-19 и ИИ могут быть причинами долговременных неврологических расстройств, среди которых нейрокогнитивные симптомы считаются наиболее распространенными и зачастую связанными с прочими системными симптомами. Для достоверной диагностики и количественного анализа их тяжести могут быть весьма полезны нейропсихологическая и нейрокогнитивная оценки. Помимо этого, индивидуальная и подробная оценка нейрокогнитивных расстройств даст возможность разработать эффективные планы лечения этих пациентов.

### **Резюме по 1 главе**

Резюмируя вышеизложенное, следует отметить, что случаи вовлечения нервной системы при коронавирусной инфекции не следует считать редкими, к тому же неврологические нарушения могут проявляться как в дебюте инфекции при отсутствии характерных для нее симптомов, так и в течение болезни. Инсульт может являться характерным осложнением коронавирусной болезни, которое может развиваться у лиц любого возраста даже при отсутствии респираторных симптомов COVID-19. Следовательно, в период пандемии и постковидном периоде у пациентов с инсультом необходимо учитывать воз-

возможность заражения COVID-19. Следствием этого является то, что исследования на предмет инсульта необходимо рассматривать у лиц даже с легким течением COVID-19, у которых наблюдается острая неврологическая симптоматика. Данные рекомендации применимы ко всем пациентам, независимо от возраста.

Рекомендации, представленные различными международными протоколами, в существенной степени основываются на материалах по диагностике, профилактике и лечению COVID-19, опубликованных специалистами ВОЗ, китайского, американского, европейского и национальных центров по контролю за заболеваемостью.

При вовлечении нервной системы заболевание может проявляться как в начале заболевания в остром периоде, так и в период реконвалесценции. Среди растущей пандемии COVID-19 и постоянного мутирования штаммов для предотвращения осложнений со стороны нервной системы следует выбрать новые стратегии, позволяющие диагностировать и прогнозировать риски развития ОНМК, которые облегчат оказание помощи пациентам.

Приведенные выше данные особенно актуальны в текущих обстоятельствах, принимая во внимание необходимость создания методологических подходов к диагностике, прогнозированию и коррекции психоэмоциональных и нейрокогнитивных проявлений у лиц с COVID-19.

Учитывая высокую вирулентность и патогенность, а также молниеносное распространение коронавирусной инфекции по всему миру, ВОЗ подтвердила пандемию COVID-19 одной из самых смертоносных в истории. Поскольку пандемия продолжает разворачиваться, число людей, прекращающих ИВЛ, возрастет, будут учитываться долгосрочные когнитивные нарушения. Можно ожидать не только рост психоэмоциональных нарушений и снижения нейрокогнитивных функций пациентов с COVID-19, но также прогрессирование этих расстройств вплоть до преждевременного начала деменции. Все перечисленное определяет необходимость мультидисциплинарного подхода к лечению COVID-19 и его осложнений, таких как инсульт.

## **ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ**

### **§2.1. Общий дизайн исследования.**

**Целью нашего исследования** было осуществление комплексной оценки иммунологических и клиничко-нейропсихологических показателей у пациентов с COVID-19 ассоциированным ИИ с оптимизацией методов ранней диагностики нейрокогнитивных расстройств и прогнозирования тяжести заболевания.

#### **Задачи исследования:**

исследовать клиничко-неврологические особенности и нейрокогнитивный статус больных с COVID-19 ассоциированными ИИ;

провести сравнительный анализ содержания естественных нейротропных аутоантител к белкам S-100, GFAP, ОБМ, NF-200 и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимому Са-каналу в сыворотке крови больных с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике болезни;

установить взаимосвязь между клиничко-нейроиммунологическими показателями и нейрокогнитивными нарушениями при COVID-19 ассоциированном ИИ методом корреляционного анализа;

определить диагностическое значение клиничко-нейроиммунологических признаков как предикторов нейрокогнитивных нарушений с возможностью их применения в оценке тяжести и прогнозе COVID-19 ассоциированного ИИ.

**Объектом исследования** явились 150 больных с ИИ, среди них 100 пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ (основная или первая группа) и 50 пациентов с ИИ без COVID-19 (группа сравнения или вторая группа), а также 16 лиц без ИИ и COVID-19 (группа контроля).

Настоящее исследование выполнено в период 2020-2023 годы. За основу данного клинического исследования были взяты результаты обследования 150 пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ишемического инсульта (ИИ), которые лечились в отделениях реанимации и интенсивной терапии, неврологии Специализированных многопрофильных инфекционных больниц Зангиота-1 и Зангиота-2, а также Городской клинической больницы №5 г. Ташкент. Из них у 100 больных был диагностирован ИИ на фоне COVID-19 пневмонии (основная группа или первая группа) и у 50 больных с острым ИИ при отсутствии симптомов и положительного теста на коронавирусную инфекцию (группа сравнения или вторая группа).

Возраст больных первой группы составил от 41 до 89 лет (средн. возраст  $68,3 \pm 9,8$  лет) и второй группы – от 42 до 83 лет (средн. возраст  $64,2 \pm 10,2$  лет). Группа контроля включала в себя 16 лиц без ИИ и коронавирусной болезни в анамнезе, в возрасте от 50 до 68 лет (средн. возраст  $61,2 \pm 5,7$  лет) с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии, данные которых были использованы для сравнения иммунологических показателей.

Предмет исследования: COVID-19 и ИИ, психоэмоциональные и нейрокогнитивные расстройства, нейроиммунология.

Критериями вовлечения в исследование пациентов основной группы послужили возникший впервые острый ИИ, а также перенесенная коронавирусная болезнь в течение до одного месяца;

группы сравнения: возникший впервые острый ИИ, отсутствие клинической симптоматики и положительного результата теста на коронавирусную инфекцию, отсутствие инфекции COVID-19 до возникновения инсульта (включены лица, перенесшие инсульт до марта 2020 г.).

Критерии, согласно которым пациенты были исключены из настоящего исследования: ГИ, поздний восстановительный период и последствия ИИ, повторный инсульт, нейрокогнитивные нарушения, выявленные до коронавирусной болезни и ИИ, нейродегенеративные и экстрапирамидные патологии,

тяжелая ЧМТ, эпилепсия, онкологические и психические заболевания, тяжелые соматические патологии в стадии декомпенсации, полиорганная недостаточность.

Дизайн исследования приведен в табл. 2.1.

**Таблица 2.1**

**Дизайн исследования**

<p><b>Дизайн: ПРОСПЕКТИВНАЯ ОБСЕРВАЦИОННАЯ КОГОРТА</b>          150 пациентов с ИИ. Из них 100 пациентов с COVID-19 ассоциированным ИИ,          50 пациентов с ИИ без COVID-19  <b>КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ</b></p>	
<p><b>Место проведения исследования:</b> Специализированные многопрофильные инфекционные больницы Зангиота-1 и Зангиота-2, Городская клиническая больница №5 г. Ташкент.</p>	
Основные	Организация/база
COVID-19 ассоциированные ИИ, отделения реанимации и интенсивной терапии	Специализированные многопрофильные инфекционные больницы Зангиота-1 и Зангиота-2
Клинико-неврологические исследования и нейрокогнитивная оценка при COVID-19 ассоциированных ИИ	Специализированные многопрофильные инфекционные больницы Зангиота-1 и Зангиота-2
Клинико-неврологические исследования и нейрокогнитивная оценка пациентов с ОНМК без COVID-19	Городская клиническая больница №5 г. Ташкента
Нейроиммунологические исследования с интерпретацией результатов Определение сывороточной иммунореактивности к белкам S-100, GFAP, ОБМ, NF-100 и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимому Са-каналу	Лаборатории клиник, МЧЖ «Генотехнология»
Статистический анализ полученных данных и написание диссертации	Термезский филиал Ташкентской медицинской академии

**§2.2. Методы исследования**

**§2.2.1. Клинико-неврологические методы исследования.**

Все пациенты были детально обследованы согласно классической методике по клинико-неврологическим критериям. Оценка сознания и уровень его нарушения определялись по шкале ком Глазго. Неврологический дефицит и степень тяжести ИИ оценивалась по Шкале тяжести инсульта Национальных

институтов здоровья США (National Institutes of Health Stroke Scale – NIHSS). Оценка состояния пациентов была проведена однократно в день первичного осмотра в клиниках на 1-5, 14, 28 дни болезни.

С целью определить подтип ИИ были задействованы критерии Н.В. Верещагина, З.А. Суслиной (2005) [100], TOAST [158], способ дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ИИ Х.А. Расуловой (2014) [45, 52]. В результате нами определялись основные подтипы ИИ: атеротромботический (АТИ), лакунарный (ЛИ), кардиоэмболический (КЭИ) и криптогенный (КИ). Также принимался во внимание соматический статус – состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Формулировка диагноза COVID-19 ассоциированного ИИ основывалась на результатах клиничко-неврологического осмотра, эпидемиологического анамнеза, а также результатах лабораторно-инструментального исследования согласно критериям МКБ-10 (U07.1 – U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19; I63 – Инфаркт мозга), Национального руководства по неврологии и общепринятых документов (European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee, Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack, 2008), Временных методических рекомендаций Минздрава России, «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [14-15].

При установлении диагноза принимались во внимание:

- объективные клиничко-анамнестические признаки проявления острого неврологического дефицита;
- изменение плотности вещества головного мозга по результатам КТ;
- достоверная причинно-следственная связь между результатами нейровизуализационного обследования и клинической симптоматикой;
- исключение признаков иных патологий с похожими клиническими проявлениями;
- отсутствие кровоизлияния согласно данным КТ головного мозга;

– четкая причинно-следственная связь между клинической симптоматикой ИИ и подтвержденным диагнозом коронавирусного заболевания.

Согласно дизайну настоящего исследования, на каждого больного с ИИ заполнялась специально разработанная регистрационная карта (программа обследования больного), включающая паспортные и демографические данные пациента, наличие сопутствующих заболеваний, вредных привычек, цереброваскулярных факторов риска, оценка соматического и неврологического статуса, нейропсихологическое тестирование, стандартные лабораторно-инструментальные исследования, нейроиммунологические исследования. В электронном варианте протокола обследования пациента проводилось заполнение электронных таблиц для последующей математико-статистической обработки.

### **§2.2.2. Нейрокогнитивные методы исследования.**

После стабилизации гемодинамических показателей и при существенном регрессе общемозговых симптомов, у пациентов с ИИ провели нейропсихологическое (нейрокогнитивное) обследование в спокойной обстановке, при комфортном освещении и отсутствии внешних раздражителей.

Обязательными критериями для проведения настоящего исследования являлись: согласие больных, стабилизация состояния здоровья, возможность распознать слова врача, достаточная для прохождения тестов острота зрения (ношение очков и контактных линз допускалось), а также достаточная сила мышц в доминантной верхней конечности. Жалобы больного на ухудшение самочувствия, препятствующее выполнению тестов (например, головные боли, сонливость, общая слабость и проч.) являлись условиями, на время ограничивающими проведение нейропсихологического обследования. В подобных случаях выявлялась интенсивность жалоб, а также степень тяжести общего состояния здоровья, при этом пациенту предоставлялся достаточный отдых на фоне проводимого стационарного лечения.

При нейропсихологическом обследовании больных при первичной и повторной встречах были задействованы приведенные ниже методики:

- Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС, Mini-Mental State Examination – MMSE, Folstein M.F. et al., 1975);
- Тест рисования часов (ТРЧ, Lovenstone S., Gauthier S., 2001);
- Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД, Frontal Assessment Battery – FAB, Dubois B. et al., 2000);
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983);
- Тест слежения, часть А, В (ТМТ-А, В, англ. Trail making test, Lezak M.D., 1983).

1) Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС) или тест Фольштейна (англ.: Mini-Mental State Examination – MMSE). MMSE — самая распространенная шкала скрининговой нейропсихологической оценки функций когнитивной системы. Включает в себя задания на оценку внимания, ориентацию в месте и времени, зрительно-пространственные представления, распознавания устной и письменной речи, а также запоминание слухоречевых следов. Оценка психического статуса заключается в обобщении суммы корректно выполненных задач (максимально — 30 баллов). 28-30 баллов означают отсутствие КН. Итог в 24-27 баллов свидетельствует о наличии умеренно выраженных когнитивных нарушений (УКН). По данным Кохрейновского обзора точность диагностирования деменции при сумме баллов ниже 24 составляет: чувствительность – 0,85, специфичность – 0,90 [61, 1-4]. Однако по мнению нескольких авторов наиболее высокая сумма баллов не является исключением деменции [124, 131-132].

2) Тест рисования часов (ТРЧ) довольно часто применяется в каждодневной клинической практике благодаря своей методической легкости проведения, информативности и высокой чувствительности. ТРЧ, являя собой двигательную задачу на конструктивный праксис, дает возможность определить состояние когнитивных функций и зрительно-пространственных представлений. Методика заключается в просьбе врача изобразить на чистом листе бумаги циферблат часов, корректно расставить в нем цифры и

расположить стрелки таким образом, чтобы они изображали «без пятнадцати два». После того, как тест выполнен, врач проводит количественную оценку правильности выполнения задания. Максимально возможный результат — 10 баллов. У больных с субкортикальными и лобными деменциями прослеживаются затруднения самостоятельного рисования, при этом навык расположения стрелок на имеющемся циферблате у них сохранен. При деменции альцгеймеровского типа характерны нарушения как самостоятельного рисования, так и навыка расстановки стрелок на циферблате [27, 5-6].

3) Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД, Frontal Assessment Battery – FAB). Данный метод применяется для скрининга КН, связанных с повреждением лобных долей или подкорковых структур при недостающей чувствительности теста Фольштейна. БТЛД заключается в оценке регуляторных процессов, произвольного внимания, переключаемости психических функций, а также понятийного мышления. Методика включает в себя задания на внимание, беглость речи, динамический праксис и концептуализацию. БТЛД так же, как и тест Фольштейна, интерпретируется по общему итогу баллов, при этом отсутствует общепринятый подход к интерпретации данного теста. Результат в 16-18 баллов свидетельствует о нормальном функционировании когнитивной системы больного или же о легких (умеренных) когнитивных расстройствах; 12-15 баллов характерны для умеренной лобной дисфункции, а 11 баллов набирают лица с деменцией лобного типа [9, 161-164].

4) Госпитальная шкала тревоги и депрессии (англ. Hospital Anxiety and Depression Scale – HADS). Данная методика широко используется в общей медицинской практике в качестве первичного диагностирования выраженности депрессивных расстройств и тревожности. HADS включает в себя 14 пунктов, каждый из которых содержит 4 варианта ответов, выражающих проявления тревожно-депрессивных расстройств у больного. Нечетные пункты отвечают за выраженность тревоги, в то время как четные определяют уровень депрессии. Интерпретация результатов теста происходит по каждой подшкале

отдельно, при этом выделяют три области значений: 0-7 – нет обоснованных признаков тревожно-депрессивных расстройств, 8-10 – тревога или депрессивное расстройство субклинического уровня, 11 и более – достоверный признак выраженной тревоги, депрессия [25, 1-5; 27, 5-6].

5) Тест слежения, часть А, В (ТМТ-А, В, англ. Trail making test). Методика оценивает концентрацию внимания и регуляторную функцию пациента, задействуя при этом процесс зрительного поиска, обработку полученной информации, а также быстрые двигательные реакции. ТМТ состоит из 2 частей и выполняется на время. В части «А» от больного требуется как можно скорее объединить непрерывной линией всю очередность чисел по порядку, начиная с 1 до 25. В части «В» пациенту необходимо поочередно соединить числа и буквы в порядке возрастания. Для выполнения каждой части теста больному предоставляется не более 300 секунд. В ходе ТМТ допускается совершение 3 ошибок, затем тест прерывается и результат приравнивается к 300 секундам.

Перечень задействованных нейропсихологических шкал, а также исследуемые функции когнитивной системы приведены в табл. 2.2.

**Таблица 2.2**

**Нейропсихологические тесты и оцениваемые когнитивные функции**

Когнитивная функция	Нейропсихологический тест
Отсроченное воспроизведение	MMSE
Концептуализация	БТЛД
Беглость речи	БТЛД
Динамический праксис	MMSE, БТЛД
Последовательность действий	MMSE, БТЛД, тест слежения
Регуляторные функции	ТРЧ, БТЛД, тест слежения
Зрительно-пространственная функция	MMSE, ТРЧ, тест слежения

### **§2.2.3. Лабораторно-инструментальные методы исследования**

Базовое лабораторное обследование стационарных больных содержало стандартные общеклинический и биохимический анализы крови, развернутую коагулограмму и общий анализ мочи.

В соответствии с Протоколами диагностики коронавирусной инфекции, также были проанализированы уровни С-реактивного белка (СРБ), прокальцитонина, D-димера, ферритина, фибриногена, триглицеридов. Основное значение для этиологической лабораторной диагностики COVID-19 имело выявление иммуноглобулинов классов М и G (IgM и IgG) с использованием методов иммунохимического анализа. Основным видом биоматериала для лабораторного исследования методом ПЦР на РНК SARS-CoV-2 являлся материал, полученный при заборе мазка из носоглотки (из 2 носовых ходов) и ротоглотки. Мазки со слизистой оболочки носоглотки и ротоглотки собирались в одну пробирку для большей концентрации вируса.

Для выявления COVID-19 пневмоний, их осложнений, дифференциальной диагностики с другими патологиями легких, а также для определения степени выраженности и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии проводилась МСКТ грудной клетки. В соответствии со стандартами обследования, с целью выяснить характер патологического процесса и исключить ГИ, всем больным при поступлении в клиники была сделана КТ головного мозга.

При изучении результатов нейровизуализации в рамках данной научной диссертации одной из ведущих задач являлась оценка наличия атрофических изменений ткани головного мозга и признаков хронической ЦВБ (лакунарных ишемических очагов, диффузного изменения белого вещества), а также их сопоставление с выраженностью КН. Вторым направлением изучения результатов КТ головного мозга являлся поиск таких потенциально курабельных патологических состояний, способствующих развитию КН, как хроническая субдуральная гематома, нормотензивная гидроцефалия, артериовенозная мальформация и опухоль.

#### **§2.2.4. Нейроиммунологические методы исследования.**

В образцах сыворотки крови всех исследуемых больных с ИИ, а также в образцах крови группы контроля (n=16) было проведено количественное определение сывороточной иммунореактивности (ИР) нейротропных аутоантител класса IgG (естественных нейротропных аутоантител – е-АТ1 и их функциональных противовесов – антиидиотипических антител – АиАТ2), направленных к белкам нервной ткани NF-200, GFAP, S-100, ОБМ, рецепторам к дофамину Доф-Р, серотонину Сер-Р, холину Хол-Р, глутамату Глу-Р и ГАМК-Р, а также к вольтажзависимым кальциевым каналам.

Оценка содержания нейротропных е-АТ была проведена посредством стандартных методов твердофазного иммуноферментного анализа ЭЛИ-Н-Тест, а также одноименных тест-наборов, произведенных компанией ИЦ «Иммункулус» (Россия) по методике А.Б. Полетаева (1988; 1995; 2007) [41, 207]. Уровень сывороточного содержания е-АТ к каждому из нейроантигенов обозначался в условных единицах (усл. ед.): процентах отклонений от иммунореактивности (ИР) сыворотки-стандарта. Нормой являлось значение аАТ от 80 до 140 усл. ед., индекс ИР АТ1/АиАТ2 от 0,8 до 1,2 [42, 11-17].

Для осуществления количественной оценки изменений относительного содержания е-АТ к вышеуказанным маркерам, было рассчитано их индивидуальное содержание в 30 дублированных образцах исследуемых сывороток крови для того, чтобы вычислить индивидуальные отклонения ИР е-АТ определенной специфичности от индивидуального среднего уровня ИР каждого больного (выраженные в процентах от суммарного среднего).

При учете результатов опирались на разработанный создателями методики ЭЛИ-Н-Тест оптимум значений среднего индивидуального уровня ИР (по сравнению с контролем), пребывающий в диапазоне -20% ...+10% от среднего уровня реакции контрольной сыворотки с применяемыми антигенами.

### §2.2.5. Статистические методы исследования.

Результаты исследования были зафиксированы в индивидуальных регистрационных картах больных, а затем внесены в электронную базу данных программы Microsoft Excel 2010. Использовались общепризнанные методы вариационной статистики. Полученные результаты были представлены в виде  $M$  (средн. значение)  $\pm m$  (ошибка) и  $\mu$  (средн. значение)  $\pm$  (стандарт. отклонение). После подтверждения правильности распределения информации проводился анализ количественных показателей при помощи t-критерия Стьюдента. Качественные показатели оценивались с помощью критерия  $\chi^2$  (хи-квадрат). Статистически достоверными являлись различия при уровне значимости не менее 95% ( $p < 0,05$ ). Посредством гистограмм, ящичных и круговых диаграмм были графически изображены различия в выраженности КН и концентрации нейроиммунологических маркеров между подгруппами, а также анализ влияния разнообразных факторов на возникновение КН. Расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (Spearman R.P.) применялся для выявления и анализа взаимосвязи с КН.

## ГЛАВА III. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ

### §3.1. Клинико-неврологические особенности COVID-19 ассоциированных ишемических инсультов.

Первым этапом настоящего исследования стало изучение клинико-неврологических особенностей COVID-19 ассоциированных ИИ. Нами проведено проспективное клиническое исследование 100 больных с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии (основная или первая группа). Группу сравнения (вторая группа) составили 50 пациентов с острым ИИ без симптомов и положительного теста на коронавирусную инфекцию COVID-19.

Полученные результаты показали, что клинические симптомы инсульта у всех пациентов зависели как от локализации очага в каротидном (КБ) или вертебро-базилярном бассейне (ВББ), так и от подтипов и периодов болезни. Из 100 больных 1 группы у 72% очаг находился в КБ (у 57% слева, у 43% справа), у 28% – в ВББ. По сравнению со 2 группой частота вертебро-базилярных инсультов на фоне COVID-19 была выше в 1,75 раз (табл. 3.1).

**Таблица 3.1**

**Распределение больных в зависимости от локализации очага (абс. / %)**

Локализация очага	ИИ+COVID-19 (n=100)		ИИ (n=50)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
Каротидный бассейн	72	72,00	42	84,00	2,63	0,1
<i>С левой стороны</i>	41	57,00	23	55	2,53	0,1
<i>С правой стороны</i>	31	43,00	19	45	2,74	0,1
Вертебро-базилярный бассейн	28	28,00	8	16,00	2,63	0,1

Половозрастной анализ показал, что возраст больных первой группы составляет от 41 до 89 лет (средн. возраст)  $68,3 \pm 9,8$  лет и во второй группе – от

42 до 83 лет (средн. возраст  $64,2 \pm 10,2$  лет). Наибольшее число больных с COVID-19 + ИИ поступило в возрастном промежутке 60-69 лет (42%) и 70-79 лет (28%), в то время как во 2 группе больше в возрастном промежутке 50-59 лет (28%) и 60-69 лет (40%) (табл. 3.2).

**Таблица 3.2**

**Распределение больных в зависимости от возраста (абс. / %)**

Возраст больных (лет)	1 группа (n=100)		2 группа (n=50)	
	абс.	%	абс.	%
40-49	5	5	3	6
50-59	9	9	14	28
60-69	42	42	20	40
70-79	28	28	7	14
80 и старше	16	16	6	12

В 1 группе число мужчин составило 57%, женщин 43% (соотношение 1,33:1); во 2 группе – 54% и 46% соответственно (соотношение 1,18:1) (табл. 3.3).

**Таблица 3.3**

**Распределение больных в зависимости от пола (абс. / %)**

Пол	1 группа (n=100)		2 группа (n=50)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
Мужчины	57	57,00	27	54,00	0,12	0,72
Женщины	43	43,00	23	46,00	0,12	0,72

Основными факторами риска COVID-19 + ИИ были, помимо коронавирусной инфекции, артериальная гипертензия (АГ) (96%,  $p=1,0$ ), атеросклероз (44,9%,  $p=0,005$ ), патология сердца (87%,  $p=0,36$ ), сахарный диабет (СД) (32%,  $p=0,03$ ), ожирение (83%,  $p=0,45$ ), курение (33%,  $p=0,02$ ), нарушение сна (93%,  $p=0,03$ ), почечная патология и инфекция мочевых путей (ИМП) (57%,  $p=0,001$ ), длительность основного заболевания более 5 лет (79%,  $p=0,67$ ) (табл. 3.4).

Таблица 3.4

**Факторы риска ишемического инсульта у обследованных  
больных (абс. / %)**

Факторы риска	COVID-19 + ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
Артериальная гипертензия	96	96,00	48	96,00	0	1,0
Атеросклероз	44	44,90	34	68,00	7,69	0,005
Патология сердца (ИБС, ПИКС, мерцательная аритмия, порок сердца, др.)	87	87,00	46	92,00	0,82	0,36
Сахарный диабет	32	32,00	8	16,00	4,36	0,03
Ожирение	83	83,00	39	78,00	0,54	0,45
Курение	33	33,00	8	16,00	4,85	0,02
Нарушение сна, бессонница	93	93,00	41	82,00	4,23	0,03
Злоупотребление алкоголем	10	10,00	2	4,00	1,63	0,20
Перенесенные операции	14	14,00	2	4,00	3,49	0,06
Почечная патология, ИМП	57	57,00	40	80,00	9,63	0,001
Длительность основного заболевания до 5 лет	19	19,00	1	2,00	8,33	0,003
Длительность основного заболевания более 5 лет	79	79,00	38	76,00	0,17	0,67

Согласно критериям диагностики подтипов, пациенты с ИИ были распределены по подгруппам в зависимости от установленного патогенетического подтипа ИИ (табл. 3.5, рис. 3.1):

1 группа:

- 44 (44,90%) больных с атеротромботическим инсультом (АТИ);
- 28 (28,57%) больных с лакунарным инсультом (ЛИ);
- 9 (9,18%) больных с кардиоэмболическим инсультом (КЭИ);
- 17 (17,35%) больных с ИИ неуточненной этиологии (криптогенный инсульт – КИ).

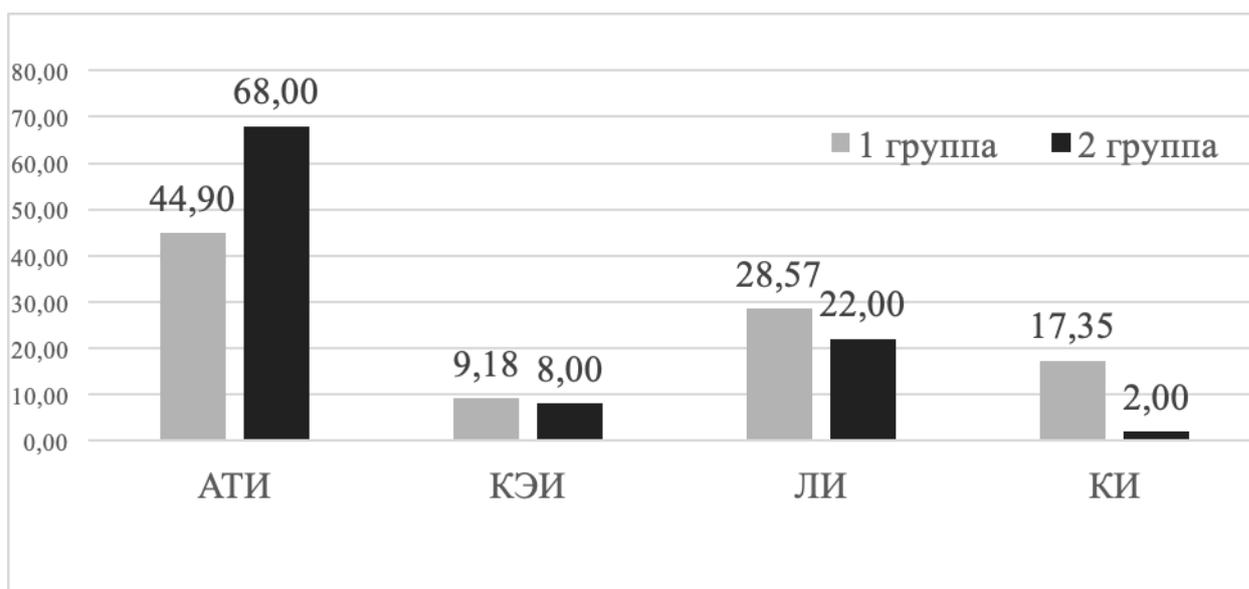
Таблица 3.5

**Распределение больных в зависимости от выявленного  
патогенетического подтипа ИИ (абс. / %)**

Подтипы	1 группа (n=100)		2 группа (n=50)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
АТИ	44	44,90	34	68,00	7,69	0,005
КЭИ	9	9,18	4	8,00	0,04	0,83
ЛИ	28	28,57	11	22,00	0,62	0,4
КИ	17	17,35	1	2,00	7,1	0,007

2 группа:

- 34 (68,00%) больных с АТИ;
- 11 (22,00%) больных с ЛИ;
- 4 (8,00%) больных с КЭИ;
- 1 (2,00%) больной с КИ.



**Рис. 3.1. Распределение больных в зависимости от выявленного патогенетического подтипа ИИ (%).**

Согласно шкале ком Глазго, сознание пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ (n=100) было ясным у 62% пациентов, оглушенным – у 31%,

сопорозным – у 5%. 2% пациентов пребывали в состоянии комы. Сознание пациентов 2 группы, перенесших инсульт без COVID-19 (n=50), было ясным у 46 (92%), оглушенным – у 3 (6%), сопорозным – у 1 (2%) пациента. Ни один больной в этой группе не находился в коматозном состоянии (табл. 3.6).

**Таблица 3.6**

**Нарушения сознания у обследованных больных (абс. / %)**

Сознание	COVID-19 + ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		P
	абс.	%	абс.	%	
Ясное	62	62,00	46	92,00	<0,001
Оглушение	31	31,00	3	6,00	<0,001
Сопор	5	5,00	1	2,00	<0,001
Кома	2	2,00	0	0,00	<0,001

Примечание: p – достоверность значений между группами.

Согласно шкале тяжести инсульта NIHSS, среди пациентов с COVID-19 пневмонией легкий инсульт наблюдался у 29% пациентов (средн. балл по шкале NIHSS 9,69±2,9), среднетяжелый – у 25% (средн. балл 18,36±1,65) и тяжелый – у 46% (средн. балл 27,46±5,93) (табл. 3.7).

**Таблица 3.7**

**Распределение больных в зависимости от степени тяжести инсульта по шкале NIHSS**

Степень тяжести ИИ	COVID-19 + ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		P
	абс. / %	Сред. балл по шкале	абс. / %	Сред. балл по шкале	
Легкий	29	9,69±2,9	17 / 34	12,0±2,93	0,001
Среднетяжелый	25	18,36±1,65	14 / 28	19,0±1,3	> 0,05
Тяжелый	46	27,46±5,93	19 / 38	24,68±4,07	< 0,05

Примечание: p – достоверность значений между группами.

Во 2 группе легкий инсульт наблюдался у 17 (34%) пациентов (средн. балл по шкале NIHSS 12,0±2,93), среднетяжелый – у 14 (28%) (средн. балл

19,0±1,3) и тяжелый инсульт – у 19 (38%) пациентов (средн. балл 24,68±4,07) (табл. 3.7).

В соответствии с Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [14-15], согласно критериям МСКТ диагностики тяжести COVID-19 все пациенты с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии были разделены на 4 группы по степени тяжести пневмонии по данным МСКТ грудной клетки (табл. 3.8):

- Легкая пневмония у 37% больных;
- Среднетяжелая пневмония у 42% пациентов;
- Тяжелая пневмония у 15% больных;
- Крайне тяжелая у 6% пациентов.

**Таблица 3.8**

**Распределение больных в зависимости  
от степени тяжести пневмонии по данным МСКТ (абс. / %)**

Степень поражения легких	абс.	%
Легкая КТ-1	37	37
Среднетяжелая КТ-2	42	42
Тяжелая КТ-3	15	15
Крайне тяжелая КТ-4	6	6

Из субъективных симптомов у больных с COVID-19+ИИ достоверно чаще в сравнении с ИИ без COVID-19 наблюдались головная боль, чаще постоянная (96%) в 1,12 раз ( $p=0,02$ ), головокружения (93%) в 1,66 раз ( $p<0,001$ ), нарушения речи в 1,27 раз ( $p=0,16$ ), нарушение глотания в 6,5 раз ( $p<0,001$ ), дисфония, гнусавость речи в 9,6 раз ( $p<0,001$ ), нарушение зрения в 1,69 раз ( $p<0,001$ ), нарушение мочеиспускания в 3,12 раз ( $p<0,001$ ), тошнота, рвота в 2,1 раз ( $p<0,001$ ), озноб ( $p<0,001$ ), боли в шейной области в 1,3 раза ( $p<0,001$ ), шум в голове, ушах в 13,5 раз ( $p<0,001$ ), отключение сознания в 3,3 раза ( $p=0,02$ ) (табл. 3.9.)

Таблица 3.9

**Субъективные симптомы больных COVID-19 ассоциированными  
ишемическими инсультами (абс. / %)**

Субъективные симптомы	COVID-19+ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
Головные боли	96	96	43	86	4,9	0,02
Головокружения	93	93	28	56	29,26	<0,001
Слабость в руке	96	96	49	98	0,41	0,52
Слабость в ноге	94	94	50	100	3,125	0,07
Ограничение движений в руке	93	93	50	100	3,67	0,05
Ограничение движений в ноге	84	84	50	100	8,95	0,002
Нарушение речи	56	56	22	44	1,92	0,16
Нарушение походки	89	89	49	98	3,66	0,05
Нарушение чувствительности	95	95	49	98	0,78	0,37
Нарушение глотания	39	39	3	6	18,00	<0,001
Охриплость голоса или гнусавость	96	96	5	10	112,08	<0,001
Нарушение зрения	88	88	26	52	23,68	<0,001
Нарушение памяти	99	99	49	98	0,25	0,6
Нарушения сна	97	97	49	98	0,12	0,7
Нарушения мочеиспускания	75	75	12	24	35,59	<0,001
Боли в пояснице	90	90	46	92	0,15	0,69
Тошнота, рвота	80	80	19	38	26,2	<0,001
Общая слабость	99	99	48	96	1,53	0,2
Озноб	54	54	0	0	42,1	<0,001
Подъем АД	97	97	49	98	0,12	0,7
Одышка	94	94	43	86	2,69	0,1
Боли в области сердца	88	88	48	96	2,52	0,1
Боли в шейной области	93	93	35	70	14,08	<0,001
Шум в голове	62	62	44	88	10,8	<0,001
Шум в ушах	54	54	2	4	35,6	<0,001
Отключения сознания	20	20	3	6	5,03	0,02
Похудание	70	70	37	74	0,26	0,6

При объективном клинико-неврологическом обследовании у больных с COVID-19+ИИ достоверно чаще в сравнении с ИИ без COVID-19 выявлены нарушение зрения (88%) в 1,69 раз ( $p<0,001$ ), нарушение глотания и фонации

(39%) в 6,5 раз ( $p<0,001$ ), координаторные нарушения (88%) в 1,4 раза ( $p<0,001$ ) (табл. 3.10).

**Таблица 3.10**

**Очаговые неврологические симптомы больных COVID-19  
ассоциированными ишемическими инсультами**

Очаговые симптомы	COVID-19+ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		$\chi^2$	P
	абс.	%	абс.	%		
Нарушение зрения	88	88	26	52	23,68	<0,001
Центр.парез VII, XII пар ЧМН	93	93	50	100	3,67	0,05
Нарушение глотания, фонации	39	39	3	6	18,00	<0,001
Двигательные наруше- ния (монопарезы, геми- парезы, др.)	93	93	50	100	3,67	0,05
Изменение мышечного тонуса	89	89	49	98	3,66	0,05
Нарушение чувстви- тельности	95	95	49	98	0,78	0,37
Координаторные нару- шения	88	88	31	62	10,8	<0,001

Таким образом, изучение клинико-неврологических особенностей COVID-19 ассоциированных ИИ показало, что на фоне COVID-19 статистически незначимо чаще отмечался вертебро-базилярный инсульт. Половозрастной анализ показал, что больше было мужчин, а возраст пациентов этой группы составил старше 60 лет, хотя присутствовали более молодые пациенты, что, вероятно, обусловлено неблагоприятным коморбидным состоянием. Ведущими факторами риска COVID-19 + ИИ, за исключением самой коронавирусной болезни, были АГ, атеросклероз, заболевания сердца, СД, ожирение, курение, бессонница, патологии и инфекции мочевыделительной системы, продолжительность основной болезни более 5 лет. В зависимости от патогенетического подтипа ИИ, у больных с COVID-19 чаще отмечался лакунарный и криптогенный инсульт. При определении уровня сознания по шкале

ком Глазго у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ зачастую наблюдались расстройства сознания, преимущественно тяжелые (сопор, коматозное состояние). При определении тяжести ИИ по шкале NIHSS среди лиц с COVID-19 пневмонией в большинстве случаев наблюдался тяжелый инсульт. Согласно результатам МСКТ легких, чаще всего отмечались легкая и среднетяжелая COVID-19 пневмония. Из субъективных симптомов у лиц с инсультом на фоне COVID-19 пневмонии достоверно чаще в сравнении с ИИ без COVID-19 наблюдались головная боль, чаще постоянная, головокружения, нарушения речи, нарушение глотания, дисфония, гнусавость речи, нарушение зрения, нарушение мочеиспускания, тошнота, рвота, озноб, боли в шейной области, шум в голове, ушах, отключение сознания, плаксивость. При объективном клинико-неврологическом обследовании чаще определялись менингеальные симптомы, симптом Данциг-Кунакова, нарушение зрения, нарушение глотания и фонации, координаторные нарушения.

### **§3.2. Нейрокогнитивный статус больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами.**

Нейропсихологическое (нейрокогнитивное) исследование было проведено у 150 лиц с ИИ, среди них 139 пациентов в остром периоде (93 больных – в 1 группе, 46 пациентов – во 2 группе), у остальных 11 пациентов (7 – в 1 группе, 4 – во 2 группе) в раннем восстановительном периоде ИИ. Нейрокогнитивный статус пациентов оценивался после стабилизации гемодинамических показателей и при существенном регрессе общемозговых симптомов, в спокойной обстановке, при комфортном освещении и отсутствии внешних звуковых, зрительных и иных раздражителей, способных вызвать микростресс.

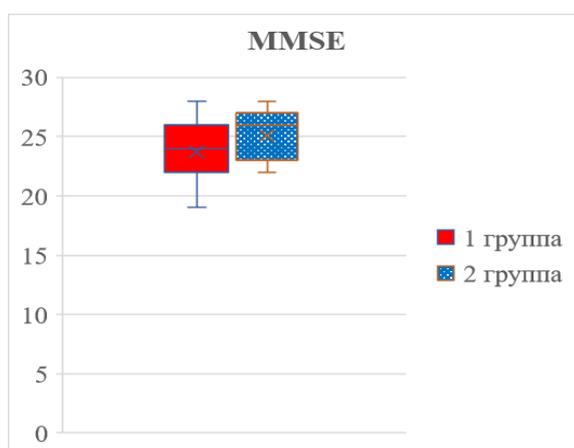
Результаты нейропсихологической оценки, выполненной в обеих группах, приведены в табл. 3.11.

Таблица 3.11

**Результаты нейрокогнитивного (нейропсихологического)  
исследования пациентов обеих групп (баллы,  $M \pm m$ )**

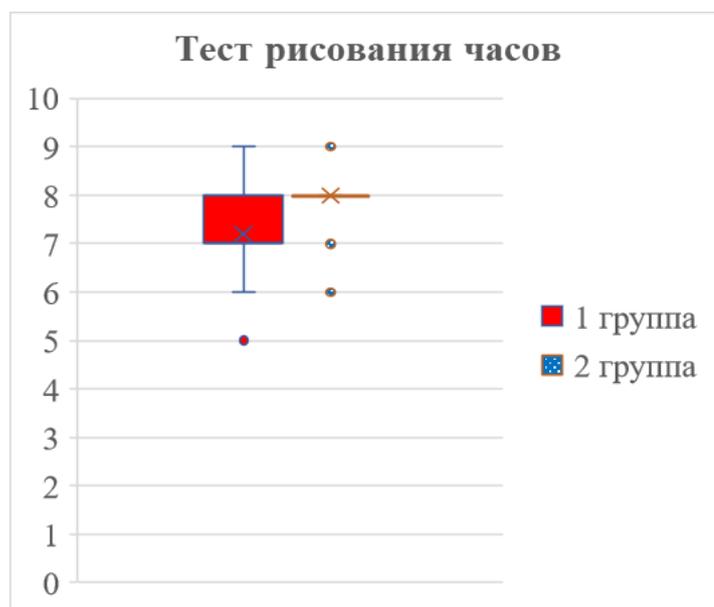
Показатель	1 группа (n=100)	2 группа (n=50)	P
MMSE	23,7±2,53	25,1±1,8	0,005
ТРЧ	7,19±0,85	8,0±0,75	<0,001
FAB	12,32±1,6	13,92±1,28	<0,001
HADS (тревога)	10,93±1,10	9,0±0,98	<0,001
HADS (депрессия)	10,36±1,27	9,25±0,89	<0,001

Оценка психического статуса пациента (MMSE) или тест Фольштейна является собой опрос, состоящий из 30 пунктов, часто применяемый в клинических и исследовательских учреждениях с целью определения выраженности КН, а именно оценки состояния памяти, ориентирования и способностей к арифметике [4, 46-56; 106, 30-36]. При оценке психического состояния больных основной группы (n=78) по данной шкале среднеарифметическое значение составило 23,7±2,53 баллов (максимальное значение — 30 баллов). Отличие от показателей группы сравнения (n=28) (25,1±1,87 баллов) составляет 1,4 балла (p=0,005) (табл. 3.11, рис. 3.2). Это показывает то, что у пациентов с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии наблюдались более выраженные КН.



**Рис. 3.2. Результаты MMSE между двумя группами (баллы).**

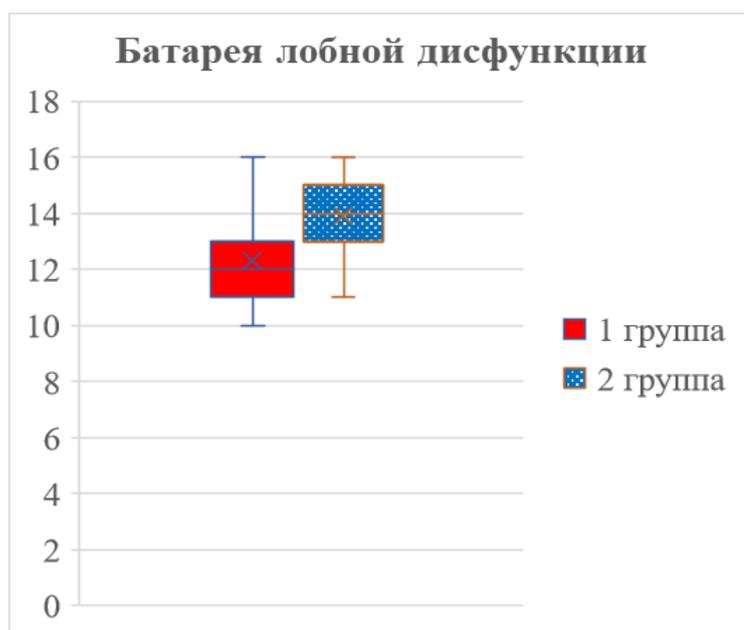
ТРЧ применяется в целях диагностики для скрининга деменции и КН при других неврологических проявлениях, в том числе поражения головного мозга, вызванного гипертонией, и очаговых поражений мозга у больных с ЧМТ и ИИ [44, 113-168, 80]. В основной группе (n=78) среднеарифметическое значение по данной методике составило  $7,19 \pm 0,85$  баллов (при норме в 10 баллов), в группе сравнения (n=28) –  $8,0 \pm 0,75$  баллов. Разница показателей составила 0,81 балл ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.11, рис. 3.3).



**Рис. 3.3. Результаты ТРЧ между двумя группами (баллы).**

БТЛД, содержащая 6 субдоменов лобной доли, является простым инструментом для определения дисфункции лобной доли у постели пациента [116, 1039]. Помимо этого, БТЛД демонстрирует надежность и высокую дифференцирующую валидность при работе с пациентами с болезнью Паркинсона. Также данный метод является надежным и достоверным для определения выраженности дисфункции лобных долей у людей с болезнью Альцгеймера и больных с лобно-височной деменцией [16, 26-27; 104, 184; 172, 75-81].

В основной группе (n=78) среднеарифметическое значение по БТЛД составляет  $12,32 \pm 1,6$  баллов (при норме в 16-18 баллов), в группе сравнения (n=28) –  $13,92 \pm 1,28$  баллов. Отличие составляет 1,6 баллов ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.11, рис. 3.4).



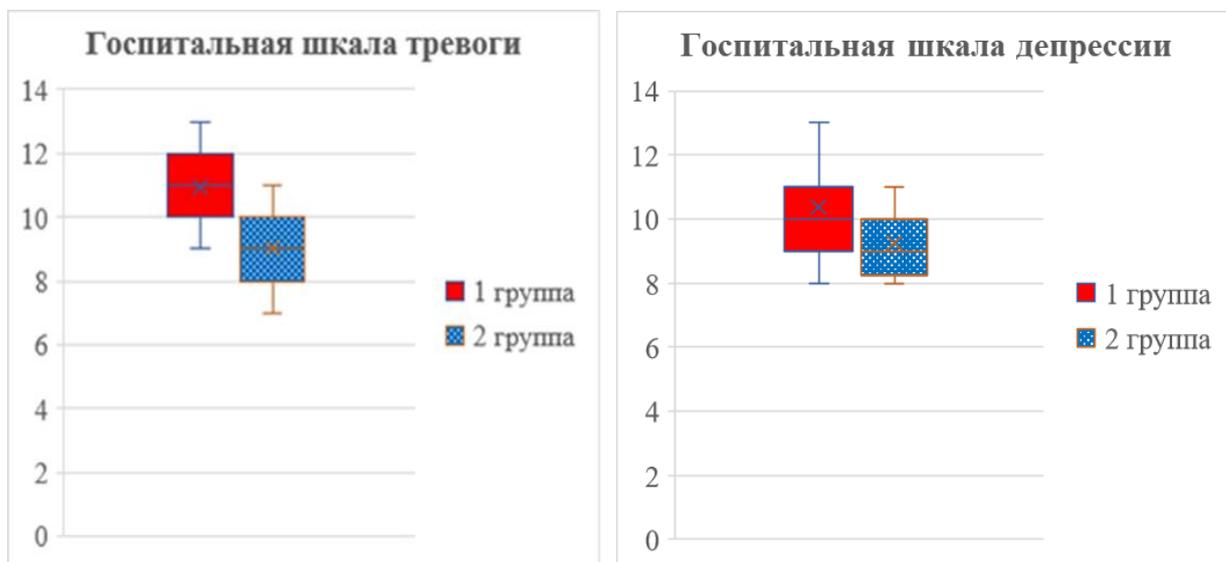
**Рис. 3.4. Результаты FAB между двумя группами (баллы).**

Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) применяется для первичной оценки выраженности тревоги и депрессии у лиц с такими патологиями, как ИИ, ЧМТ, СД, дислипидемия и прочие [1, 50-53; 46, 26162-51, 44; 72, 62-63].

Тревожно-депрессивные проявления, развивающиеся у больных после перенесенного ИИ, пагубно сказываются на темпах восстановления неврологических функций и существенно повышают процент смертности среди больных после перенесенного ОНМК [2, 56-60; 162, 1068; 156, 171]. Постинсультная депрессия зачастую бывает легкой (77%), в редких случаях – умеренной (20%). Депрессивные расстройства после перенесенного инсульта чаще всего сопровождаются тревожностью, а также разнообразными фобиями. Зачастую постинсультные пациенты опасаются одиночества, повторного ИИ и смерти [109, 7359; 171, 2696-2708]. Также была установлена взаимосвязь повреждения левого полушария мозга с проявлением тревожно-депрессивных состояний, в то время как очаг в правом полушарии влиял на формирование тревожных расстройств [52, 47-66, 3567-162, 1063; 169, 416-427]. Повреждение базальных ганглиев вызывало только депрессию, причем в клинической практике преобладали признаки апатии. Примечательно, что

смешанные тревожно-депрессивные состояния были вызваны сочетанием глубоких и корковых очагов.

В основной группе (n=100) среднеарифметическое значение по HADS составило  $10,93 \pm 1,10$  и  $10,36 \pm 1,27$  баллов соответственно (при норме в 0-7 баллов), в группе сравнения (n=50) –  $9,0 \pm 0,98$  и  $9,25 \pm 0,89$  баллов соответственно. Отличие составило 1,93 и 1,11 баллов ( $p < 0,001$ ) (табл. 3.11, рис. 3.5). Следовательно, риск развития тревожных и депрессивных состояний после перенесенного ОНМК связан со степенью тяжести функциональных нарушений после ИИ. Кроме того, это демонстрирует важность психологических реакций на заболевание. Привычный уровень активности больного в повседневной жизни доказанно коррелирует с риском возникновения депрессии в раннем восстановительном периоде ИИ. Наши данные соответствуют сообщениям других авторов [13, 18-22; 138, 5-6].



**Рис. 3.5. Результаты Госпитальной шкалы тревоги и депрессии между двумя группами (баллы).**

Тест слежения (Trail Making Test) оценивает функции когнитивной системы (форма А) и исполнительные функции (форма В). Данная методика позволяет проанализировать последовательность действий, скорость нахождения и обработки данных, гибкость мыслительного процесса, а также навыки зрительно-моторной координации [11, 432; 17, 52-58; 168, 80].

Полученные результаты являются достоверной оценкой общего интеллектуального развития пациента. Низкие показатели свидетельствуют о наличии неврологических или психических расстройств [12, 35-41; 170, 131-134; 46, 1-3].

Данный тест представляет собой надежный индикатор таких нейродегенеративных патологий у пожилых пациентов, как болезнь Альцгеймера [172, 78]. Исследования, посвященные тесту слежения, преимущественно заключались в сравнении и измерении различных показателей производительности ТМТ для пожилых пациентов и пациентов с КН [32, 97; 56, 28; 20, 387].

При прохождении данного теста пожилым людям требуется больше времени для выполнения задач [144, 459], что, скорее всего, напрямую связано со снижением в пожилом возрасте таких функций когнитивной системы, как гибкость умственных способностей, внимание и скорость обработки информации. Следовательно, ТМТ в значительной степени связан со здоровым старением [170, 134-140].

В соответствии с нашими исследованиями, в основной группе (n=100) 9 (9,5%) пациентов выполняли задачи ТМТ-А менее 300 сек., 37 (80,4%) пациентов – ТМТ-А более 300 сек. ТМТ-В менее 300 сек. выполнено у 8 (17,4%) пациентов, ТМТ-В более 300 сек. – у 38 (82,6%) пациентов. В группе сравнения (n=100) 18 (45%) пациентов прошли ТМТ-А менее чем за 300 сек., а 22 (55%) пациентам на выполнение ТМТ-А потребовалось более 300 сек. ТМТ-В менее 300 сек. выполнено у 16 (40%) пациентов, ТМТ-В более 300 сек. – у 24 (60%) пациентов (табл. 3.12). Данные показатели демонстрируют, что в большинстве случаев у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ зачастую наблюдаются КН, связанные с замедлением поиска и обработки полученной информации, нарушением последовательности действий, гибкости мыслительного процесса и способностей зрительно-моторной координации, в отличие от пациентов, перенесших инсульт в отсутствие коронавирусной инфекции.

**Результаты нейрокогнитивного теста ТМТ  
пациентов обеих групп (абс. / %)**

Показатель	COVID-19 + ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		P
	абс.	%	абс.	%	
ТМТ-А менее 300 сек	19	19,0	18	36	<0,01
А более 300 сек	81	81,0	32	64	<0,01
ТМТ-В менее 300 сек	27	27	16	32	<0,01
ТМТ-В более 300 сек	73	73	34	68	<0,01

Таким образом, у пациентов данных групп преобладали дизрегуляторные и нейродинамические расстройства. Больным было довольно трудно сосредоточиться на прохождении тестов, они быстро чувствовали утомляемость при интеллектуальной работе, что, в свою очередь, приводило к замедлению мыслительных операций. В отличие от результатов группы сравнения, в главной группе было допущено гораздо больше ошибок, и на прохождение теста больным требовалось больше времени. Это объясняется выявленными у пациентов главной группы расстройствами программирования деятельности и построения стратегии, а также дефицитом ингибиторного контроля.

При суммировании баллов по результатам всех шкал, в основной группе (n=100) без выявленных КН оказалось 2% больных, с легкими КН было 24% пациентов, с умеренными КН – 39% пациентов, с тяжелыми КН (деменция) – 35% больных. В группе сравнения (n=50) количество пациентов составило соответственно 2 (4%, p=0,6); 21 (42%, p=0,03); 18 (36%, p=0,7) и 9 (18%, p=0,01) (табл. 3.13).

Так, у пациентов с перенесенным коронавирусным заболеванием обнаружены КН разной степени тяжести. В основной группе (n=100) распространенность возникновения КН составила 98%, в то время как у пациентов с ИИ

без коронавирусной инфекции (n=50) – 96%. Выявленная разница не может считаться статистически значимой. Тем не менее, у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ гораздо чаще обнаруживались тяжелые КН (деменция) (35%, p=0,01) и УКН (39%, p=0,05), в то время как в группе пациентов с инсультом без COVID-19 достоверно чаще наблюдались легко выраженные когнитивные расстройства (42%, p=0,03). В основной группе больных наиболее выраженные КН отмечались при значительном поражении легких. При этом когнитивные расстройства коррелировали с функциональным статусом пациентов.

**Таблица 3.13**

**Распределение всех пациентов с ишемическим инсультом по степени когнитивных нарушений (абс. / %)**

Степень КН	COVID-19 + ИИ (n=100)		ИИ (n=50)		P
	абс.	%	абс.	%	
Без нарушений	2	2	2	4	0,6
Легкие расстройства	24	24	21	42	0,03
Умеренные расстройства	39	39	18	36	0,7
Тяжелые расстройства	35	35	9	18	0,01

Согласно данным других исследователей, более половины пациентов, перенесших инсульт, страдают КН, а у 6-32% больных развивается деменция [10, 127]. В исследовании 350 пациентов с инсультом КН отсутствовали в 17% случаев, а умеренные КН – в 62% случаев и тяжелые КН – в 21% [5, 24]. По данным CSOPS [7, 15], развитие лакунарного инфаркта ассоциируется со снижением когнитивных функций. Лакунарные инфаркты в области зрительного узла также ассоциируются со снижением когнитивных функций. Лакунарные инфаркты в области globus pallidus также ассоциируются с ухудшением памяти [8, 3-47, 162].

Таким образом, можно сделать заключение, что у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ при сравнении показателей шкал БТЛД, MMSE и ТРЧ наблюдаются более низкие результаты, в отличие от группы пациентов, перенесших инсульт без COVID-19. Это говорит о наиболее выраженных КН (отсроченное воспроизведение, ухудшение способностей к арифметике, нарушение памяти и ориентирования, снижение беглости речи, концептуализации, динамического праксиса, последовательности действий, регуляторных и зрительно-пространственных процессов), а также частом формировании дисфункции лобных долей и возникновения лобно-височной деменции. Наиболее высокие результаты по госпитальной шкале тревоги и депрессии говорят о выраженных тревожно-депрессивных состояниях, развившихся после перенесенного ОНМК и коронавирусного заболевания. Данные расстройства пагубно сказываются на темпах восстановления психоневрологических процессов и существенно повышают процент смертности пациентов после COVID-19 ассоциированного ИИ.

### **Резюме по 3 главе**

Завершая данную главу, следует отметить, что изучение клинико-неврологических особенностей COVID-19 ассоциированных ИИ показало, что на фоне COVID-19 статистически незначимо чаще отмечался вертебро-базиллярный инсульт. Половозрастной анализ показал, что больше было мужчин, а возраст пациентов этой группы составил старше 60 лет, хотя присутствовали более молодые пациенты, что, вероятно, обусловлено неблагоприятным коморбидным состоянием. Ведущими факторами риска COVID-19 + ИИ, за исключением самой коронавирусной болезни, были АГ, атеросклероз, заболевания сердца, СД, ожирение, курение, инсомния, патологии и инфекции мочевыделительной системы, продолжительность основной болезни более 5 лет. В сравнении с группой сравнения, у больных с COVID-19 в зависимости от патогенетического подтипа ИИ чаще отмечался лакунарный и криптогенный ин-

сульт. При оценке определении уровня сознания по шкале ком Глазго у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ зачастую наблюдались расстройства сознания, преимущественно тяжелые (сопор, коматозное состояние). При определении тяжести ИИ по шкале NIHSS среди лиц с COVID-19 пневмонией в большинстве случаев наблюдался тяжелый инсульт. Согласно результатам МСКТ легких чаще всего отмечалась легкая и среднетяжелая COVID-19 пневмония. Из субъективных симптомов у лиц с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии достоверно чаще в сравнении с ИИ без COVID-19 отмечались постоянные головные боли, головокружения, расстройства и гнусавость речи, затрудненное глотание, дисфония, снижение зрения, проблемы с мочеиспусканием, тошнота, рвота, озноб, болезненные ощущения в шейном отделе позвоночника, шум в ушах, отключение сознания, плаксивость. При объективном клинико-неврологическом обследовании чаще определялись нарушения зрения, глотания и фонации, координаторные нарушения.

В сравнении с пациентами, перенесшими ОНМК без COVID-19, у больных с COVID-19 ассоциированным ИИ отмечены более низкие результаты следующих нейрокогнитивных исследований: MMSE, ТРЧ и батареи тестов для оценки лобной дисфункции. Полученные результаты демонстрируют наиболее выраженные расстройства когнитивной системы, а также частые случаи развития лобно-височной деменции и дисфункции лобных долей. В свою очередь, высокие результаты по шкале HADS свидетельствуют о наиболее выраженных тревожно-депрессивных состояниях постинсультного и постковидного характера, замедляющих темп восстановления психоневрологических процессов и существенно повышающих смертность среди пациентов после COVID-19 ассоциированного ИИ.

Так, у всех больных с ИИ часто наблюдались КН различной степени выраженности, связанные преимущественно со скоростью поиска и обработки полученной информации, гибкостью мыслительного процесса, последовательностью действий и навыками координация в системе «глаз-рука». В основной группе распространенность возникновения КН составила

98%, в то время как у пациентов с ИИ без коронавирусной инфекции – 96%. Выявленная разница не может считаться статистически значимой. Тем не менее, у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ гораздо чаще обнаруживались УКН (39%,  $p=0,05$ ) и тяжелые КН (деменция) (35%,  $p=0,01$ ), в то время как в группе пациентов с ИИ без COVID-19 статистически значимо преобладали легко выраженные когнитивные расстройства (42%,  $p=0,03$ ). Более тяжелые когнитивные расстройства наблюдались в группе больных с серьезным поражением легких и были обусловлены функциональным статусом пациентов.

Среди пациентов изученных групп широко распространены дизрегуляторные и нейродинамические расстройства. Скорость мышления у больных была значительно снижена в виду того, что сосредоточиться на выполнении задания им было довольно трудно, к тому же данные пациенты зачастую испытывали утомляемость при выполнении умственной работы. Большое количество допущенных ошибок и медленное выполнение тестов в основной группе объясняется такими расстройствами, как расстройства программирования деятельности, построения стратегии и ингибиторного контроля.

Мы не можем объяснить развитие КН только гипоксией, вызванной вследствие дыхательной недостаточности при COVID-19 пневмонии, так как при сравнении групп с различной сатурацией статистически значимого различия между результатами оценки когнитивных шкал обнаружено не было. Вероятно, непосредственное значение имеет влияние самой коронавирусной инфекции на ЦНС.

## **ГЛАВА IV. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВЗАИМОСВЯЗИ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ**

### **§4.1. Результаты иммуноанализа больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами в динамике заболевания.**

Согласно современным данным, в основе патогенеза коронавирусной инфекции лежит специфическая вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, которая приводит к гиперпродукции широкого спектра про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспалительного процесса, а также широкого спектра аутоантител [62, 745789; 65, 7504].

Синдром «цитокинового шторма» представляет собой высшую точку иммунопатологического процесса при коронавирусной болезни [10, 125-131; 24, 49-56; 82, 37]. Данный синдром является неоднородной совокупностью клинико-лабораторных симптомов, включающей следующие патологические состояния: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и «высвобождения цитокинов», индуцированный CAR-T-клеточной терапией (chimeric antigen receptor T-cell) [36, 353-367; 39, 37-43].

Известно, что психоэмоциональный и физический потенциал каждого человека целиком зависит от уникальной структуры взаимодействия системы эндогенных биорегуляторов (ЭБ) и их состояния, которые, в свою очередь, определяют биосурс человеческого организма и способность к адаптации [71, 241-247; 45, 172; 79, 23-24]. Главную роль здесь играют регуляторы процессов возбуждения и торможения – это глутаминовая и гамма-аминомасляная кислоты (ГАМК) [81, 795-800]. В настоящее время актуальной задачей является поиск способов контроля содержания ЭБ физиологических процессов, которые поддерживают гомеостатическую стабильность человеческого организма. Зачастую для определения данных веществ применяют способы

хроматографических или иммунохимических исследований. Это высокоэффективная жидкостная хроматография (ВЭЖХ), иммуноферментный и радиоиммунный анализы (ИФА, РИА) [48, 89].

Диагностические возможности использования антител при оценке состояний, связанных с биоресурсом и адаптационными возможностями организма, намного расширились за последнее время. Широко распространенные методы иммуноанализа с применением искусственно полученных иммунизацией антител, иммунохимические свойства которых дают возможность определить содержание ЭБ, сменились оценкой природных, постоянно присутствующих в кровообращении антител к регуляторам гомеостаза [69, 1009-1016].

Как известно, различные функциональные состояния человеческого организма сопряжены со сдвигами в концентрации естественных аутоантител (е-АТ), обусловленными изменением обменных процессов ключевых эндогенных мишеней развития болезни или связанными с обеспечением физиологической нормы. Похожие исследования по анализу содержания е-АТ проводились при различных психиатрических и неврологических патологиях: ишемических [98, 55; 108, 410-412] и геморрагических инсультах [179, 545-552], эпилепсии [44, 114], шизофрении и психозах [38, 49], деменции, болезни Альцгеймера [121, 69], хронической алкогольной интоксикации [1, 53], нейродегенеративных болезнях [91, 2-4], энцефалитах [90, 865-99, 576] и прочих.

Высокий титр выявляемых антител при COVID-19 является не всегда специфичным, но при этом высокочувствительным маркером аутоиммунного поражения ЦНС. Пандемия COVID-19 стимулировала активные усилия по изучению и разработке нейтрализующих моноклональных антител (МАТ) против коронавируса 2-го тяжелого острого респираторного синдрома (SARS-CoV-2), при этом несколько МАТ в настоящее время получили разрешение на экстренное применение, обеспечивая не только важный компонент стратегий

борьбы с COVID-19, но и стимулируя усилия по использованию МАТ в терапевтических и профилактических учреждениях для лечения других инфекционных заболеваний [120, 1096].

Существенная вариабельность патогенетических процессов, возникающих при коронавирусной болезни, связана с полиорганностью поражения, в формировании которой определенное значение могут иметь и иммунопатогенные свойства SARS-CoV-2. Аутологичные антитела, наблюдаемые при некоторых аутоиммунных патологиях, были найдены у больных с коронавирусной инфекцией [118, 559-562].

Анализ содержания е-АТ, сохраняющих все изменения системы ЭБ у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ, поможет решить задачу диагностики и лечения неврологических расстройств при коронавирусном заболевании.

Настоящий этап исследований состоял в проведении сравнительного анализа содержания естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови пациентов с COVID-19 ассоциированным ИИ в динамике болезни.

Иммунологический анализ был проведен у 50 больных с острым ИИ на фоне COVID-19 пневмонии (основная группа или первая группа) и 30 больных с острым ИИ без симптомов и положительного теста на коронавирусную инфекцию (группа сравнения или вторая группа). В образцах сыворотки крови всех исследуемых больных с ИИ, а также в образцах крови группы контроля (n=16) проводилось количественное определение сывороточной иммунореактивности нейротропных аутоантител класса IgG (естественных нейротропных аутоантител – е-АТ1 и их функциональных противовесов – антиидиотипических антител – АиАТ2), направленных к белкам нервной ткани NF-200, GFAP, S-100, ОБМ, рецепторам к дофамину Доф-Р, серотонину Сер-Р, холину Хол-Р, глутамату Глу-Р и ГАМК-Р, а также к вольтажзависимым кальциевым каналам.

В табл. 4.1 приведены сравнительные результаты измерения нейротропных е-АТ в кровотоке обследованных лиц с COVID-19

ассоциированными ИИ, включая пациентов контрольной группы и группы лиц, перенесших ИИ. Анализ образцов сыворотки крови в приведенных группах проводился согласно срокам сбора крови пациентов (на 5-е, 14-е и 28-е сутки).

**Таблица 4.1**

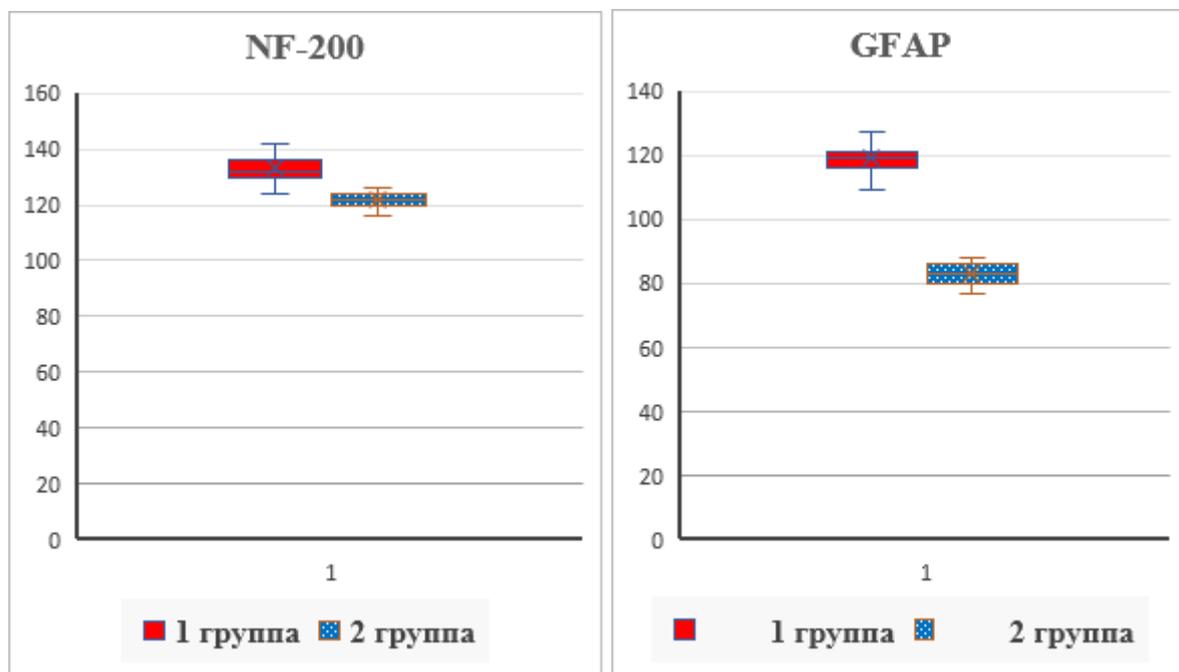
**Показатели естественных нейротропных аутоантител (M±m)  
в сыворотке крови у исследуемых пациентов с ИИ (усл. ед.)**

Значения е-АТ	COVID-19+ИИ (n=50)	ИИ (n=30)	Контроль (n=16)	P
NF-200	132,9±4,1	121,56±2,8	72,88±6,83	<0,001
GFAP	118,9±3,9	82,7±3,42	57,88±5,49	<0,001
S-100	129,5±10,2	122,8±4,9	77,47±7,32	<0,001
ОБМ	97,3±4,5	85,56±3,4	58,76±5,36	<0,001
Доф-Р	77,9±4,4	63,16±3,8	46,94±4,79	<0,001
Сер-Р	81,96±3,25	63,8±2,8	56,16±4,49	<0,001
Хол-Р	61,42±3,6	42,23±1,8	33,89±3,15	<0,001
Глу-Р	85,28±4,25	71,26±4,0	57,19±4,77	<0,001
ГАМК-Р	82,4±5,2	53,3±3,3	45,38±4,77	<0,001
Ca <sup>2+</sup> -каналы	105,08±4,0	87,5±3,9	45,5±2,5	<0,001

Примечание: p – достоверность значений по отношению к контрольной группе.

Белок NF-200 являет собой специфический белок аксонов. Возрастание е-АТ к данному белку сопутствует процессам дегенерации нервных волокон (в частности, при диабетической нейропатии) [79, 23-24]. Благодаря проведенной оценке результатов иммунологического исследования было установлено статистически значимое повышение уровня е-АТ к белку NF-200 у всех пациентов первой и второй группы (132,9±4,1 vs. 121,56±2,8 усл.ед. соответственно) в 1,8 и 1,6 раза соответственно в сравнении с показателями

лиц группы контроля ( $72,88 \pm 6,83$  усл.ед.) ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1). При этом наиболее высокий прирост е-АТ наблюдался у пациентов первой группы в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ) от значений второй группы (рис. 4.1), что может говорить о выраженных дегенеративных изменениях аксонов при ИИ на фоне коронавирусной инфекции.



**Рис. 4.1. Сравнительное содержание аутоантител к белкам NF-200 и GFAP в сыворотке крови обследованных больных (усл. ед.).**

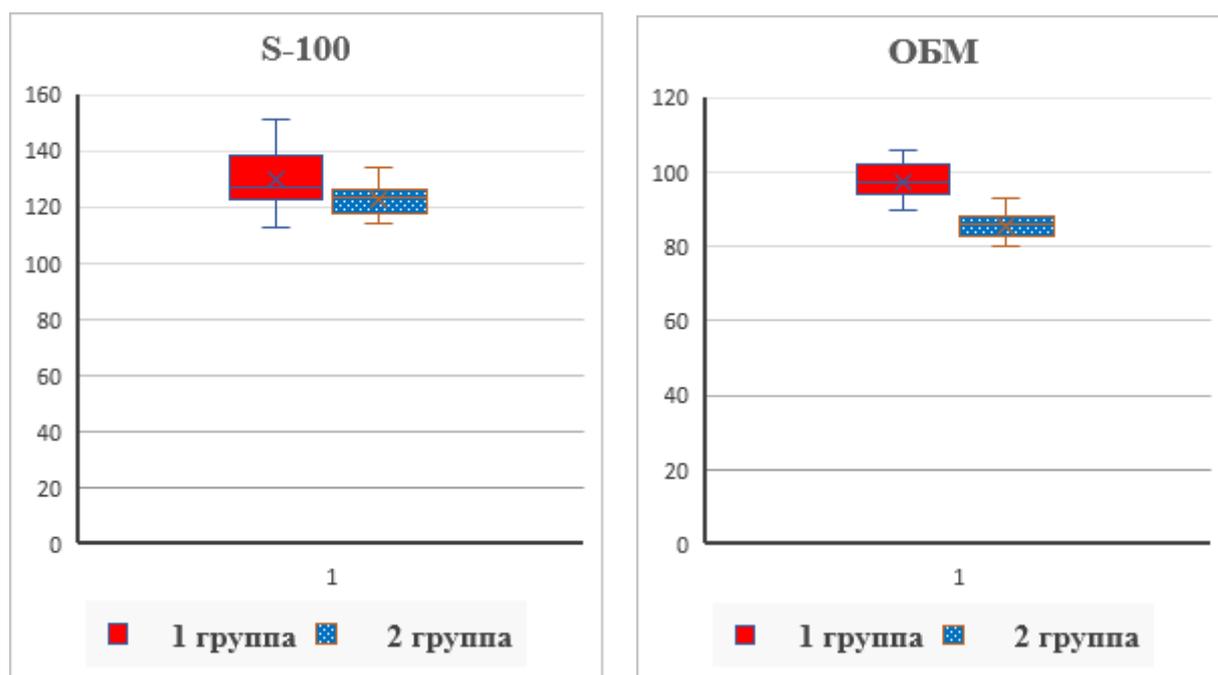
Астроглиальный белок GFAP — это главный структурный элемент промежуточных филаментов астроцитов. При таких патологических процессах, вовлекающих нейроглию головного мозга, как глиоз, наблюдаются изменения экспрессии данного белка [128, 58-61; 129, 232-23]. Уровень иммунореактивности астроглиального белка и количества GFAP-позитивных клеток является маркером нейрональной потери в разных молекулярных слоях гиппокампа вплоть до зубчатой извилины, что свидетельствует о тесной связи между глиальной и нейрональной дисфункцией [94, 351; 97, 106571]. У всех пациентов с ИИ достоверно повышался уровень е-АТ к астроглиальному белку GFAP в отличие от контрольной группы ( $57,88 \pm 5,49$  усл.ед.) в 2 и 1,1 раза соответственно 1 и 2 группы ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1). Наиболее значительный

прирост e-AT наблюдался в 1 группе ( $118,9 \pm 3,9$  усл.ед.) в 1,4 раза по сравнению с показателями 2 группы ( $82,7 \pm 3,42$  усл.ед.) ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.1). Увеличение содержания GFAP являет собой чувствительный маркер повреждения головного мозга, степень повышения которого зависит от тяжести ИИ и развития COVID-19 пневмонии. Возрастание антител к астроглиальному белку сопровождается нетипично активную пролиферацию клеток астроглии (глиоз), что может быть последствием инфаркта (поражения) мозга и воспаления в ЦНС.

Белок S-100 – нейроспецифическая изоформа белка S-100, является  $Ca^{2+}$ -связывающим белком и трофическим фактором для серотонинергических нейронов. Синтезируется глией и преимущественно локализуется в цитоплазме астроцитов. Имеются данные о том, что функции S-100 имеют непосредственную связь с регуляцией проницаемости ионных каналов (способствует повышению уровня внутриклеточного кальция в нейронах), а также с механизмами обучения, памяти, мотивации и эмоциональных реакций, то есть интегративными функциями головного мозга [11, 26]. Помимо этого, так как S-100 белки во внеклеточном секторе проявляют свойства цитокинов и взаимодействуют с RAGE-рецепторами, которые экспрессируются в нервной системе не только нейронами, микроглией и астроцитами, но и клетками стенки сосудов, вполне можно предположить вовлечение в воспалительную реакцию и сосудистой сети [15]. Пациенты с COVID-19 ассоциированными ИИ достоверно отличались по индивидуальному сывороточному содержанию e-AT к белку S-100 ( $129,5 \pm 10,2$  усл.ед.) с тенденцией к повышению их уровня в 1,05 и 1,6 раза в сравнении со второй группой ( $122,8 \pm 4,9$  усл.ед.) и контрольной ( $77,47 \pm 7,32$ ) ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1). Причем уровень e-AT к белку S-100 во 2 группе был выше значений контрольной группы в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.2).

Основной белок миелина (ОБМ) – белок миелиновых оболочек нервных волокон. Данный белок являет собой главную мишень патологических аутоиммунных процессов, которые сопровождают демиелинизирующие

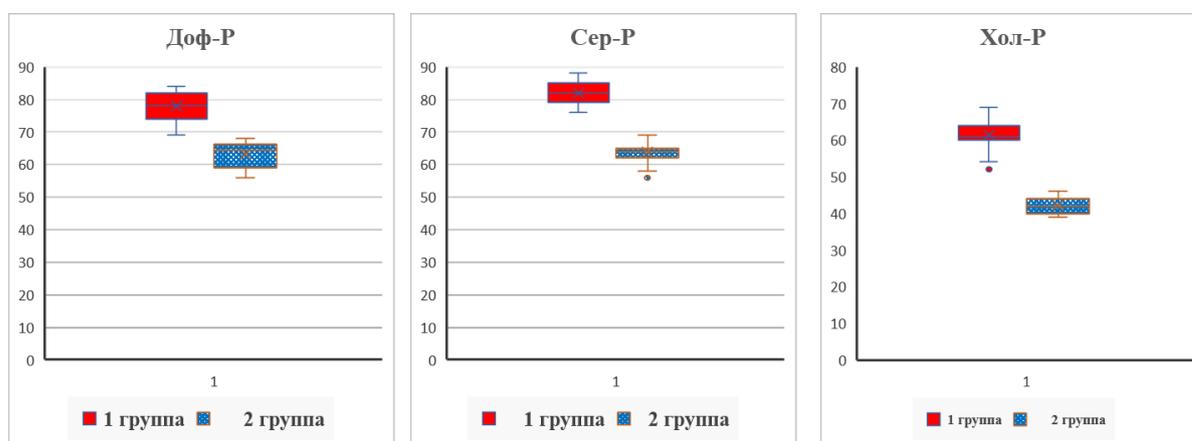
патологии нервной системы. Возрастание е-АТ к нему типичен для невритов (радикулоневритов). Благодаря ОБМ происходит скорое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает [100, 102792; 164, 100669.]. Мы выявили наибольший разброс показателей иммунореактивности по уровню е-АТ к ОБМ. Так, наибольшее достоверное ( $p < 0,001$ ) возрастание титра е-АТ к ОБМ обнаружилось в 1 группе ( $97,3 \pm 4,5$  усл.ед.) в 1,6 раза по сравнению с контрольной ( $58,76 \pm 5,36$  усл.ед.) и в 1,14 раза по сравнению со второй группой ( $85,56 \pm 3,4$  усл.ед.) (табл. 4.1). Во второй группе отмечено повышение уровня е-АТ к ОБМ в 1,4 раза по сравнению с контролем ( $p < 0,001$ ) (рис. 4.2).



**Рис. 4.2. Сравнительное содержание аутоантител к белкам S-100 и ОБМ в сыворотке крови обследованных больных (усл. ед.).**

Посредством ЭЛИ-Н-Теста был произведен недифференцированный анализ сывороточного содержания е-АТ к разным изоформам соответствующих рецепторов (А- и В-ГАМК-рецепторы; глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы; D1...D5 дофаминовые рецепторы; 5-H1...5-H7 рецепторы серотонина, холинорецепторы). Зафиксировано увеличение индивидуального уровня сывороточной иммунореактивности всех е-АТ к рецепторам нейромедиаторов. Таким образом, в первой группе титры е-АТ к Доф-Р возрастали ( $77,9 \pm 4,4$  усл.ед.) в 1,2 раза и 1,6 раза, Сер-Р ( $81,96 \pm 3,25$  усл.ед.) в

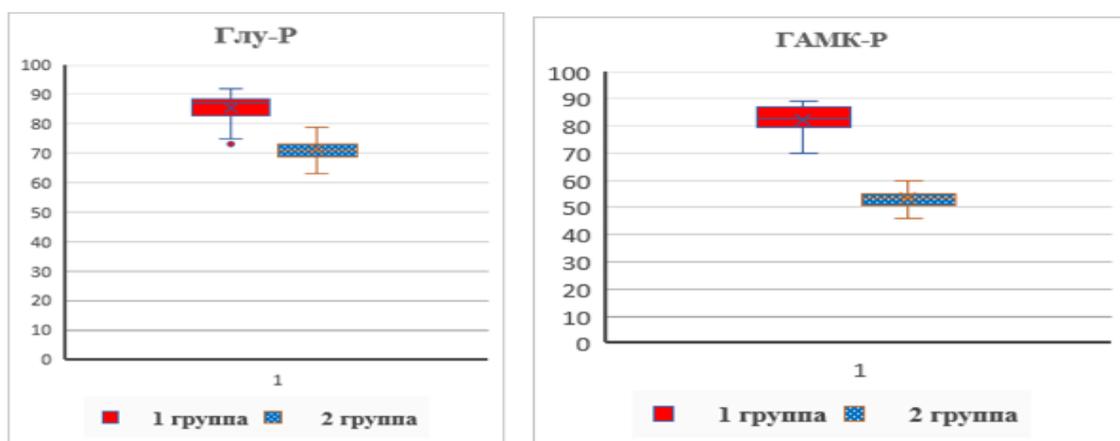
1,2 и 1,4 раза, Хол-Р ( $61,42 \pm 3,6$  усл.ед.) в 1,4 и 1,8 раза соответственно по сравнению с аналогичными показателями во второй группе ( $63,16 \pm 3,8$  усл.ед.;  $63,8 \pm 2,8$  усл.ед. и  $42,23 \pm 1,8$  усл.ед. соответственно) и контрольной группе ( $46,94 \pm 4,79$  усл.ед.;  $56,16 \pm 4,49$  усл.ед. и  $33,89 \pm 3,15$  усл.ед. соответственно) ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1). При этом уровни е-АТ к Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р во второй группе и группе контроля достоверно различались в 1,3; 1,1 и 1,2 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.3). Аномальное возрастание е-АТ к лиганд-связывающему сайту рецепторов нейромедиаторов свидетельствует об изменениях в соответствующих системах нейронов. В частности, Хол-Р принимают участие в регуляции вегетативных функций, а также функций когнитивной системы и памяти.



**Рис. 4.3. Сравнительное содержание аутоантител к дофаминовым (Доф-Р), серотониновым (Сер-Р) и холинорецепторам (Хол-Р) в сыворотке крови обследованных пациентов (усл. ед.).**

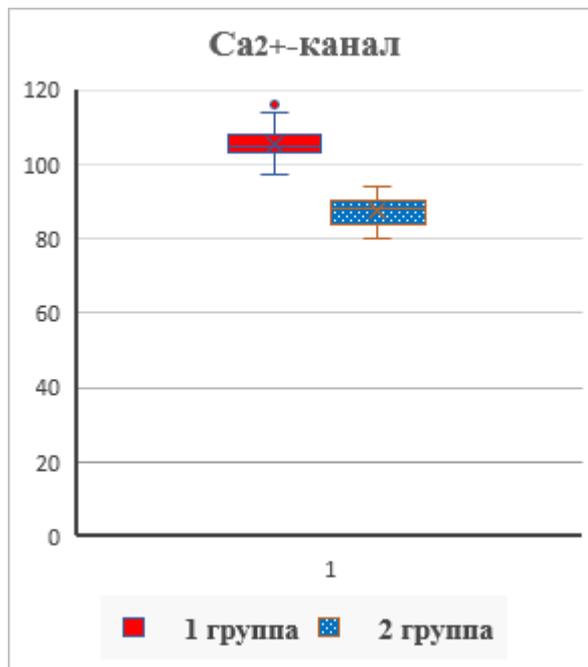
Известен факт, что медиаторами физиологических процессов возбуждения и торможения являются глутаминовая (глутамат) и ГАМК. Именно этими аминокислотами обеспечивается гуморальная связь иммунной и нейроэндокринной систем с головным мозгом [14, 26, 27; 135, 1-2; 831-840]. При возникновении стрессовых реакций организма и передаче импульсов боли данные биомолекулы имеют важнейшее значение. Кроме того, они отвечают за сохранение памяти, способности к обучению, полноценное дыхание [101, 767]. Проведенный иммуноанализ помог установить достоверное увеличение содержания е-АТ к Глу-Р и ГАМК-Р у обследованных пациентов с ИИ по

сравнению с параметрами, полученными для лиц группы контроля. Наибольший прирост е-АТ к исследованным биомолекулам наблюдался у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ: к Глу-Р ( $85,28 \pm 4,25$  усл.ед.) в 1,19 и 1,4 раза, ГАМК-Р ( $82,4 \pm 5,2$  усл.ед.) в 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению с аналогичными показателями во второй группе ( $71,26 \pm 4,0$  усл.ед. и  $53,3 \pm 3,3$  усл.ед. соответственно) и контрольной ( $57,19 \pm 4,77$  усл.ед. и  $45,38 \pm 4,77$  усл.ед. соответственно) ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.1). Причем содержание е-АТ к Глу-Р и ГАМК-Р во второй группе было существенно выше показателей контрольной группы в 1,2 и 1,1 раза соответственно ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.4). Увеличение уровня антител к Глу-Р и ГАМК-Р сигнализирует о сбое процессов возбуждения и торможения в нервной системе.



**Рис. 4.4. Сравнительное содержание аутоантител к глутаматным (Глу-Р) и ГАМК рецепторам (ГАМК-Р) (усл. ед.).**

Мы выявили достоверное возрастание е-АТ к белку вольтажзависимых кальциевых каналов ( $Ca^{2+}$ -каналов) у лиц с ИИ, что указывало на нарушение нервно-мышечной проводимости. При этом уровни е-АТ в первой группе ( $105,08 \pm 4,0$  усл.ед.) превосходили показатели второй группы ( $87,5 \pm 3,9$  усл.ед.) в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) и в 2,31 раза показатели контрольной ( $45,5 \pm 2,5$  усл.ед.) ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.1). Во второй группе было отмечено повышение уровня е-АТ к  $Ca^{2+}$ -каналам в 1,9 раза по сравнению с контрольной группой ( $p < 0,05$ ) (рис. 4.5). Можно предположить, что это обусловлено нарушениями синаптической трансмиссии при ИИ, в особенности на фоне COVID-19.

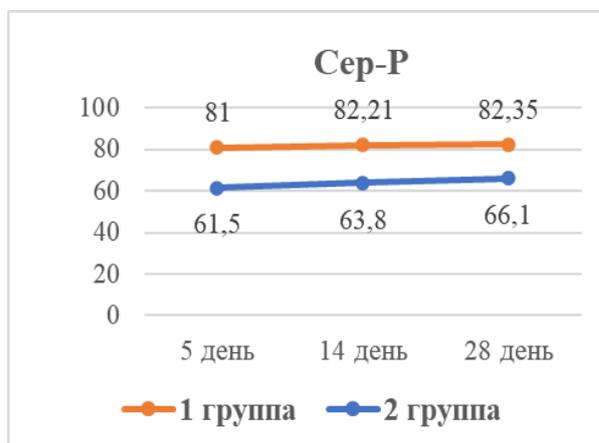
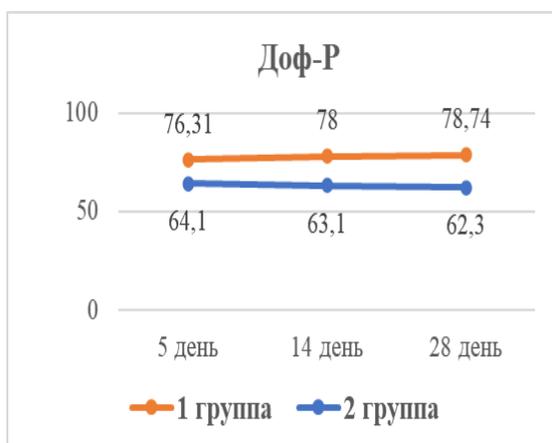
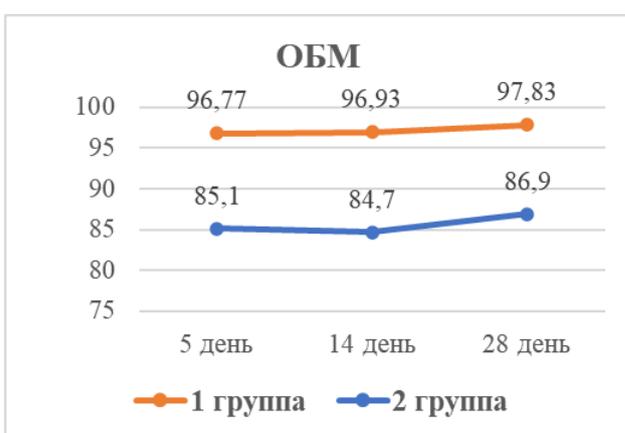
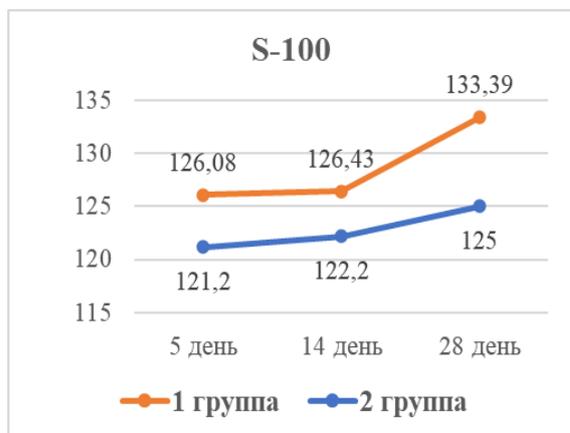
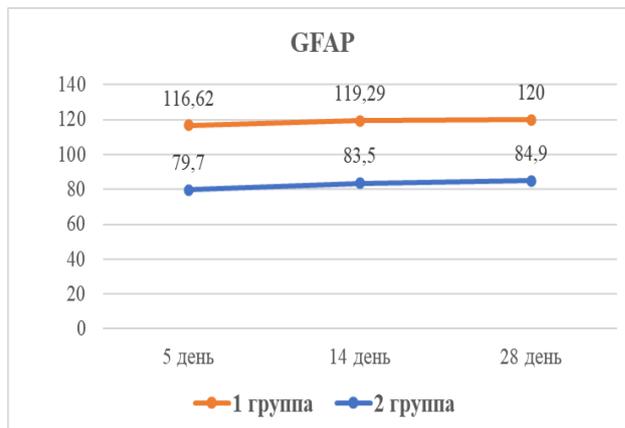
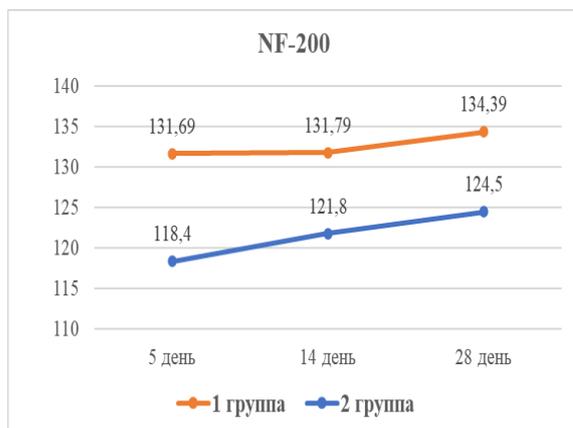


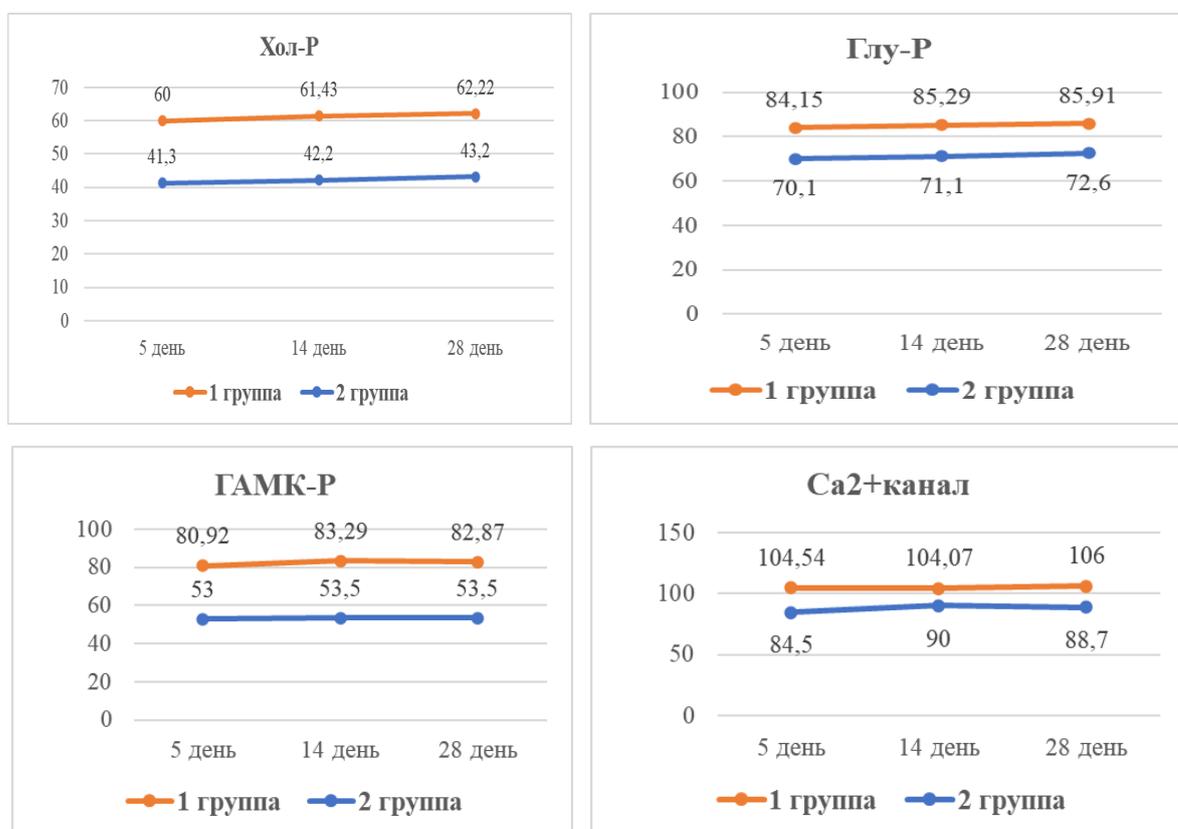
**Рис. 4.5. Сравнительное содержание аутоантител к белку вольтажзависимых кальциевых каналов (усл. ед.).**

Изучение содержания е-АТ у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике болезни показал наибольшее возрастание уровня е-АТ на 28 день к белку S-100 (повышался в 1,1 раз по сравнению с 14 днем и показателями второй группы), NF-200 (повышался в 1,1 раз по сравнению с 5 днем и показателями второй группы) и ОБМ (повышался в 1,1 раз по сравнению с 5 днем и показателями второй группы). Уровни е-АТ к другим нейромедиаторам не обладали значительными различиями в динамике ИИ, хотя существенно превышали значения второй группы и контрольной группы (рис. 4.6). Следовательно, увеличение содержания е-АТ к белку S-100 в динамике может быть связано со спектром нейропсихических последствий коронавирусной инфекции от обратимой активации до образования глиального рубца, что упоминается некоторыми авторами в ряде исследований [49, 30-105, 771], с сохранением воспалительной реакции в сосудистой сети.

Прирост е-АТ к белку NF-200 в динамике может говорить о прогрессировании дегенеративных изменений аксонов при ИИ на фоне коронавирусного заболевания. ОБМ, представляя собой главную мишень

аутоиммунных расстройств, может обуславливать развитие демиелинизирующих процессов в нервной системе. Это характеризуется более продолжительным сохранением чувствительных, двигательных и речевых расстройств у данной группы больных.





**Рис. 4.6.** Динамика изменений сывороточного уровня нейротропных аутоантител у больных с COVID-19 ассоциированными ИИ (усл. ед.).

Следовательно, у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ выявлены достоверные различия в концентрации естественных нейротропных аутоантител в сыворотках крови по сравнению с пациентами с ИИ без COVID-19. У пациентов с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии обнаружена усиленная продукция сывороточных аутоантител к нейробелкам и рецепторам нейромедиаторов, что сопутствовало худшему течению инсульта и могло рассматриваться в качестве предиктора печального исхода болезни.

Оценка содержания e-AT у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике заболевания выявила наибольшее возрастание уровня e-AT на 28 день к белку S-100, NF-200 и ОБМ, что может послужить объяснением разнообразия симптомов коронавирусной болезни и длительных осложнений COVID-19 (постковидных синдромов) у пациентов, перенесших ОНМК.

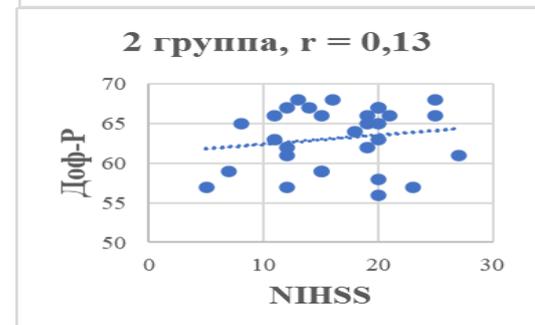
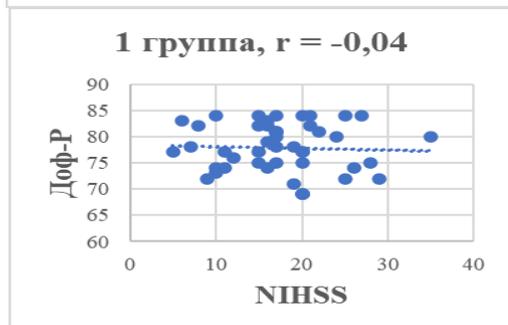
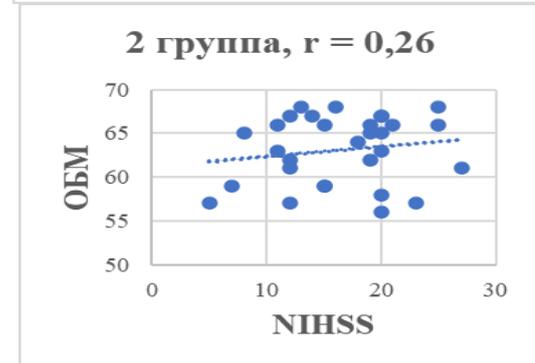
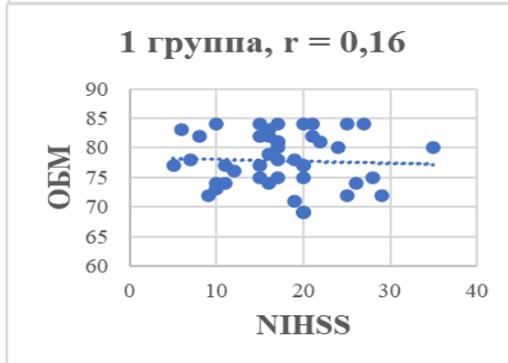
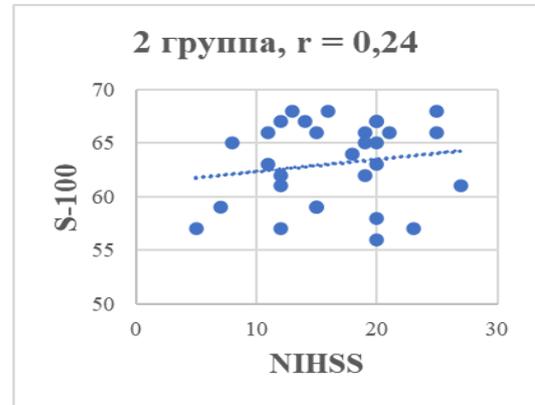
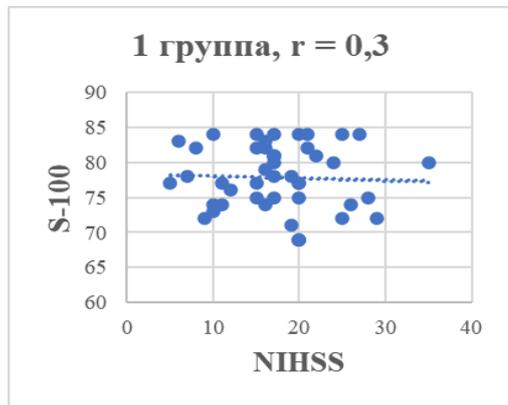
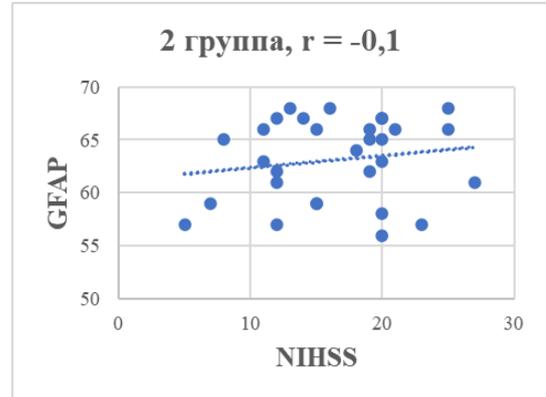
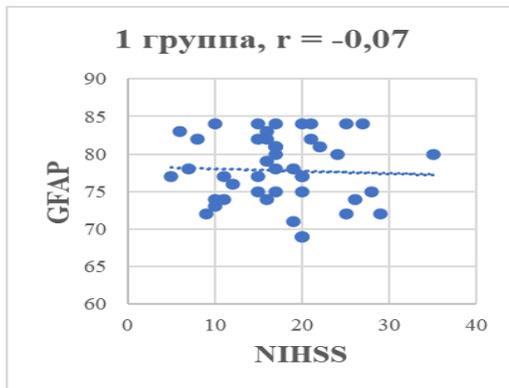
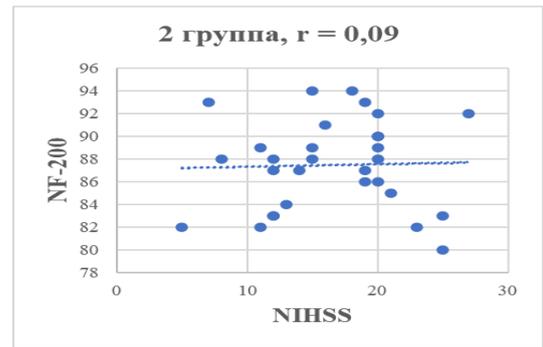
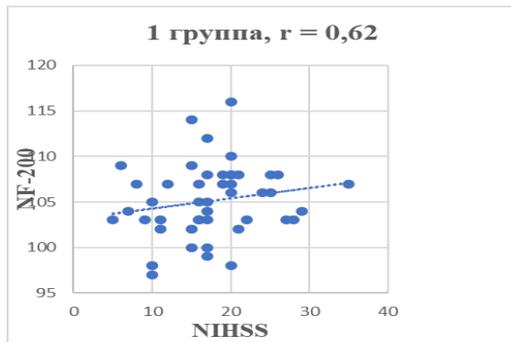
#### **§4.2. Корреляционные взаимосвязи между клинико-нейроиммунологическими показателями и когнитивными расстройствами у больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами.**

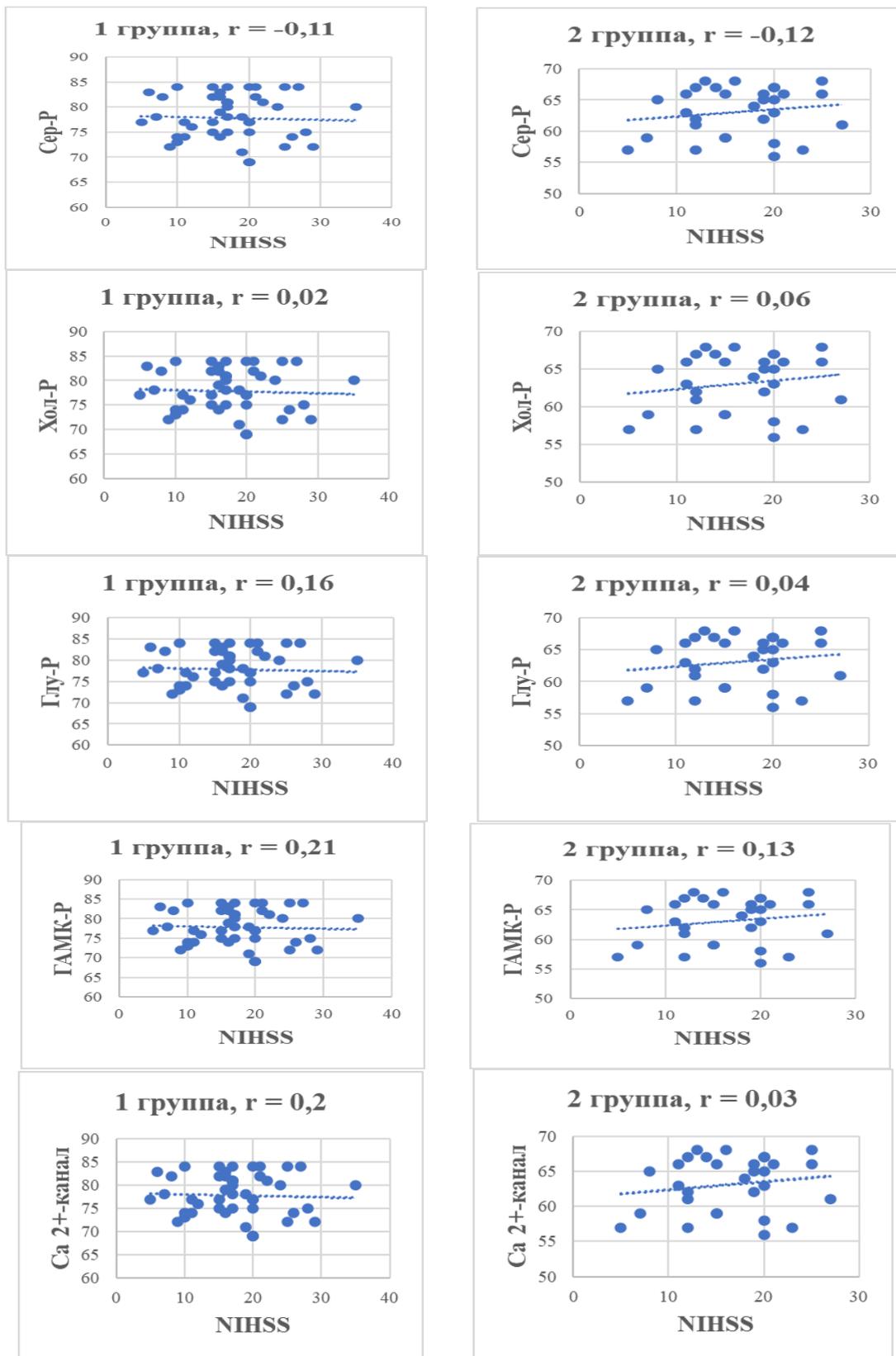
Следующим этапом исследований стало проведение корреляционного анализа между клинико-нейроиммунологическими показателями и КН в обеих группах больных ИИ.

У больных с COVID-19 ассоциированными ИИ выявлена прямая средняя связь между уровнем е-АТ к NF-200 ( $r=0,62$ ) и слабая прямая к белку S-100 ( $r=0,3$ ) с тяжестью инсульта по шкале NIHSS (табл. 4.4). Т.е. возрастание содержания е-АТ к NF-200 и S-100 подтверждается одновременным нарастанием неврологического дефицита в группе больных с COVID-19 и может свидетельствовать о значимости увеличения е-АТ к этим белкам в прогнозе ИИ на фоне COVID-19 пневмонии. Коэффициент корреляции между уровнем е-АТ к GFAP ( $r=-0,07$ ), ОБМ ( $r=0,16$ ), Доф-Р ( $r=-0,04$ ), Сер-Р ( $r=-0,11$ ), Хол-Р ( $r=0,02$ ), Глу-Р ( $r=0,16$ ), ГАМК-Р ( $r=0,21$ ), Ca<sup>2+</sup>-каналам ( $r=0,2$ ) и баллами по шкале NIHSS был незначительный, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между уровнем этих е-АТ и тяжестью инсульта (рис. 4.7).

Во 2 группе ИИ без COVID-19 коэффициент корреляции между уровнем е-АТ к NF-200 ( $r=0,09$ ), GFAP ( $r=-0,1$ ), S-100 ( $r=0,24$ ), ОБМ ( $r=0,26$ ), Доф-Р ( $r=0,13$ ), Сер-Р ( $r=-0,12$ ), Хол-Р ( $r=0,06$ ), Глу-Р ( $r=0,04$ ), ГАМК-Р ( $r=0,13$ ) и Ca<sup>2+</sup>-каналам ( $r=0,03$ ) и баллами по шкале NIHSS был незначительный, что свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между уровнем е-АТ ко всем нейромедиаторам и тяжестью ИИ (рис. 4.7).

Таким образом, проведенный корреляционный анализ свидетельствует о прямой средней связи между содержанием е-АТ к NF-200 ( $r=0,62$ ) и слабой прямой к белку S-100 ( $r=0,30$ ) с тяжестью ИИ по шкале NIHSS (табл. 4.4). То есть, прирост уровня е-АТ к NF-200 и S-100 доказывается одновременным нарастанием симптомов неврологического дефицита в группе пациентов с COVID-19 и может говорить о значимости возрастания е-АТ к этим белкам в прогнозе ИИ на фоне COVID-19 пневмонии.





**Рис. 4.7. Корреляционные взаимосвязи (r) между уровнем нейротропных аутоантител (усл. ед.) и баллами по Шкале инсульта NIHSS в обеих группах больных с ИИ.**

У пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ была выявлена прямая сильная связь между уровнем e-AT к Сер-Р и баллами по Госпитальной шкале депрессии ( $r=0,78$ ), не прямые сильные связи между уровнем e-AT к Хол-Р и баллами по FAB ( $r=-0,7$ ), ТРЧ ( $r=-0,62$ ) и не прямая средняя связь по баллам MMSE ( $r=-0,52$ ). Отмечены не прямые сильные связи между уровнем e-AT к ОБМ и баллам по ТРЧ ( $r=-0,61$ ) и MMSE ( $r=-0,60$ ). В остальных случаях, выявлены не прямые слабые связи между уровнем e-AT к ГАМК и баллами по ТРЧ ( $r=-0,48$ ), FAB ( $r=-0,44$ ), MMSE ( $r=-0,43$ ), между Доф-Р и баллами по Госпитальной шкале тревоги ( $r=-0,38$ ). Кроме того, была отмечена не прямые слабые связи между уровнем e-AT к GFAP и баллами по ТМТ-А ( $r=-0,41$ ) и ТМТ-В ( $r=-0,35$ ), а также между e-AT к Ca<sup>2+</sup>-каналам и баллами по ТМТ-В ( $r=-0,42$ ) (табл. 4.4). Так, прирост уровня e-AT к S-100, Доф-Р и Хол-Р одновременно сопровождается развитием КН и тревожно-депрессивных расстройств, а увеличение e-AT к Хол-Р и Доф-Р также взаимосвязано с нарушением функций когнитивной системы, вплоть до развития лобной деменции у данной категории больных.

Следовательно, полученные результаты иммунологического исследования дали возможность установить наличие изменения уровня e-AT к нейромедиаторам у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ в сравнении с параметрами, полученными для пациентов с ИИ без COVID-19 и лиц группы контроля. Повышение уровня нейротропных e-AT у пациентов с ИИ, особенно на фоне COVID-19 пневмонии, характеризует собой косвенное доказательство усиленного производства нейромедиаторов, которые участвуют в процессе нормализации гомеостатического постоянства, а также аутоиммунных и нейровоспалительных процессов.

Таким образом, у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ выявлена достоверная разница в содержании естественных нейротропных аутоантител в сыворотках крови по сравнению с пациентами с ИИ без COVID-19. У пациентов с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии установлена усиленная про-

дукция сывороточных аутоантител к нейробелкам и рецепторам нейромедиаторов, что сопутствовало более тяжелому течению инсульта и могло выступать свидетельством неблагоприятного исхода болезни.

Исследование содержания e-AT у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике болезни выявило наибольшее возрастание уровня e-AT на 28 день к белку S-100, NF-200 и ОБМ, что может послужить достоверным объяснением разнообразной симптоматики COVID-19 и последующих осложнений коронавирусного заболевания (лонг-ковид) у пациентов, перенесших ИИ.

**Чувствительность, специфичность и прогностическая значимость клиничко-нейрокогнитивных и нейроиммунологических показателей в оценке тяжести COVID-19 ассоциированных ишемических инсультов.**

Для определения когнитивных и тревожно-депрессивных проявлений при COVID-19 ассоциированных ИИ высокую чувствительность и специфичность имеет Госпитальная шкала депрессии (100%). Прогностическая ценность положительного результата оказалось самой высокой у теста HADS с депрессией (100%) (табл. 4.2).

Госпитальная шкала тревоги (97,8%) и ТРЧ (97,8%) тоже показали высокую чувствительность, однако специфичность была выше у ТРЧ (93,75%).

Для когнитивных тестов FAB и MMSE были отмечены довольно высокие показатели чувствительности (95,6%) и специфичности (100%), прогностическая ценность этих тестов была 100%. ТМТ-А (80,4%) и ТМТ-В тесты (82,6%) показали относительно средние результаты по сравнению с другим когнитивным тестами, но эти же тесты показали высокую ценность положительного результата (100%).

Следовательно, Госпитальная шкала депрессии, Госпитальная шкала тревоги, Батарея лобной дисфункции, MMSE представляют собой высоко чувствительные, специфичные и достоверные методы диагностики КН и тревожно-депрессивных проявлений при COVID-19 ассоциированных ИИ, при том что все остальные маркеры также высоко специфичны, однако менее

чувствительны и точны. Это свидетельствует о том, что для определения когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств при COVID-19 ассоциированных ИИ обязательно следует применять эти шкалы (табл. 4.2).

Возрастание содержания e-AT к Сер-Р, Доф-Р одновременно сопровождается развитием тревожно-депрессивных расстройств, увеличение e-AT к Хол-Р, ГАМК связано с нарушением когнитивных функций, увеличение e-AT к ОБМ, GFAP, Ca<sup>2+</sup>-канал тоже связано с проявлением КН, а именно нарушениями последовательности действий, скорости поиска данных и обработки полученной информации, гибкости мыслительного процесса и навыков координации «глаз-рука», вплоть до развития лобной деменции у данной категории больных.

**Таблица 4.2**

**Диагностическая и прогностическая значимость определения  
нейрокогнитивных показателей при COVID-19 ассоциированных  
ишемических инсультах**

Показатели	MMSE	Батарея лобной дисфункции	HADS Госпитальная шкала тревоги	Тест рисования часов	HADS Госпитальная шкала депрессии	Тест слежения часть А менее 300 сек	Тест слежения часть В менее 300 сек
Чувствительность	95,65	95,6	97,8	97,82	100	80,43	82,6
Специфичность	100	100	87,5	93,75	100	100	100
Точность	96,77	96,77	95,16	96,7	100	85,5	87,1
Прогностическая ценность положительного результата	100	100	95,7	97,82	100	100	100
Прогностическая ценность отрицательного результата	88,8	88,88	93,3	93,75	100	64	66,6

Вероятность ошибки	0,043	0,043	0,02	0	0,02	0,19	0,17
--------------------	-------	-------	------	---	------	------	------

Все нейроиммунологические показатели тестов оказались высокочувствительными (100%). Максимальную специфичность и точность показали е-АТ к NF-200, Сер-Р, GFAP, S-100. Прогностическая ценность положительного результата также была высока у этих нейроиммунологических показателей. Остальные результаты свидетельствовали об относительно низком уровне специфичности. Нейроиммунологические показатели е-АТ к Хол-Р, ОБМ, Глу-Р, ГАМК, Доф-Р продемонстрировали высокую (96,15%) специфичность и точность. Относительно низкая специфичность отмечена у е-АТ к Ca<sup>2+</sup> каналу (81,25%). Таким образом, все изученные нами нейроиммунологические маркеры оказались высокочувствительными, а максимальную специфичность и точность показали е-АТ к NF-200, Сер-Р, GFAP, S-100 с высокой прогностической ценностью положительного результата (табл. 4.3).

**Таблица 4.3**

**Диагностическая и прогностическая значимость определения  
нейроиммунологических показателей при COVID-19  
ассоциированных ишемических инсультах**

Нейроиммунологические показатели	Чувствительность	Специфичность	Точность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
NF-200	100	100	100	100	100
GFAP	100	93,75	98,48	98,03	100
S-100	100	93,75	98,48	98,03	100
ОБМ	100	87,5	96,96	96,15	100
Доф-Р	100	87,5	96,96	96,15	100
Сер-Р	100	93,75	98,5	98,03	100
Хол-Р	100	87,5	96,96	96,15	100
Глу-Р	100	87,5	96,96	96,15	100
ГАМК-Р	100	87,5	96,96	96,15	100
Ca <sup>2+</sup> -каналы	100	81,25	95,4	94,34	100

На основе проведенного исследования нами разработан и внедрен алгоритм диагностики COVID-19 ассоциированного ИИ (рис. 4.8), позволяющий оптимизировать методы диагностики COVID-19 ассоциированного ИИ с учетом клинико-нейроиммунологических и когнитивных нарушений, основанных на принципах доказательной медицины, которые позволят улучшить результаты лечения таких больных, а также определить краткосрочный и отдаленный прогноз заболевания.

*Алгоритм диагностики COVID-19 ассоциированного ишемического инсульта*



**Рис. 4.8. Алгоритм диагностики COVID-19 ассоциированного ИИ.**

Таблица 4.4

Корреляции (r) между нейрокогнитивными и нейроиммунологическими показателями у больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами

Шкалы Показатели	MMSE	Батарея лоб- ной дисфунк- ции	HADS - госпит шкала тревоги	Тест рисо- вания часов	Госпитальная шкала депре- ссии	Тест сле- жения часть-А менее 300 сек	Тест сле- жения часть-В менее 300 сек
NF-200	0,06	-0,02	0,24	-0,02	-0,21	0,20	0,27
GFAP	0,28	0,10	0,16	0,24	0,24	-0,41**	-0,35**
S-100	0,08	-0,03	0,23	0,11	0,19	0,09	0,23
ОБМ	-0,6**	-0,07	0,09	-0,61**	-0,17	0,10	0,08
Доф-Р	-0,10	-0,29*	0,38	0,03	-0,20	0,09	0,09
Сер-Р	0,11	-0,02	0,05	0,14	0,78	-0,17	-0,09
Хол-Р	-0,52**	-0,7**	0,31	-0,62**	-0,09	0,24	0,20
Глу-Р	-0,07	-0,08	0,16	0,19	0,04	-0,01	0,15
ГАМК-Р	-0,43**	-0,44**	0,18	-0,48**	-0,11	-0,04	-0,06
Са 2+канал	0,09	-0,09	0,05	0,13	0,03	0,25	0,42

Примечание: \* - существенный уровень статистической значимости.

Таким образом, в рамках данного исследования были выявлены факторы, оказывающие влияние на риск возникновения КН в остром периоде и на раннем этапе восстановления после перенесенного ИИ, из которых выбраны параметры, отличающиеся наиболее важным прогностическим значением: результаты тестирования по шкале NIHSS, Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Батарее лобной дисфункции, MMSE, а также сывороточная концентрация e-AT к NF-200, S-100, GFAP, ОБМ, Сер-Р, Хол-Р, Доф-Р, Глу-Р, ГАМК.

## **ВНЕДРЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Результаты научной работы были внедрены в практическую деятельность Андижанского филиала Республиканского научного центра экстренной медицинской помощи и Сурхандарьинского областного многопрофильного медицинского центра.

### **Оценка экономической эффективности**

В отличие от анализа минимизации затрат, при оценке их эффективности сопоставляемым вариантам присуща большая или меньшая, но не эквивалентная эффективность. В связи с этим важно определить степень целесообразности осуществления анализа, исходя из уровня достоверности клинических данных.

Итогом оценки эффективности затрат, или стоимостного анализа эффективности, является соотношение «стоимость/эффективность», демонстрирующее, сколько денежных средств требуется потратить дополнительно для достижения максимального клинического эффекта.

Это соотношение высчитывается по формуле (Филипс С., Томпсон Г., 1999):

$$C / \text{Э} = (C2 - C1) / (\text{Э}2 - \text{Э}1),$$

где  $C / \text{Э}$  — «стоимость/эффективность»,  $C1$  и  $C2$  — общая стоимость 1 и 2 вмешательств соответственно, а  $\text{Э}1$  и  $\text{Э}2$  — эффективность 1 и 2 вмешательств соответственно, выраженная в отношении шансов благоприятных и неблагоприятных клинических исходов.

Расчеты оценки исходов терапии осуществляются согласно табл. 4.5.

**Таблица 4.5**

**Оценка прогноза исходов**

Характеристика групп	Исход		Всего	
	желательный	нежелательный	абс.	%
Группа сравнения	a	b	a+b	
Основная группа	c	d	c+d	

РСК (риск исходов в группе сравнения) =  $a/(a+b)$  (в процентах)

PCO (риск исходов в основной группе) =  $c/(c+d)$  (в процентах)

Относительный риск = РСК/PCO

При превалировании неблагоприятного исхода требуется говорить о повышении абсолютного и относительного риска.

САР (снижение абсолютного риска) = РСК-PCO (в процентах)

СОР (снижение относительного риска) = РСК- PCO/ РСК (в процентах)

больше 50% — соответствует значимому клиническому эффекту;

25-50% — часто соответствует значимому клиническому эффекту.

ОШ (отношение шансов) =  $(a/b)/(c/d) = ab/cd$

Расчет оценки прогноза в плане раннего выявления КН у пациентов с COVID-19 + ИИ (n = 30) представлен в табл. 4.6.

**Таблица 4.6**

**Оценка прогноза исходов (желательный и нежелательный исход)**

Характеристика групп	Исход		Всего	
	желательный	нежелательный	абс.	%
COVID-19 + ИИ (n=30)	3	27	30	90
Группа сравнения (n=16)	2	14	16	87,5

РСК (риск нежелательных исходов в основной группе) = 90%

PCO (риск исходов в группе сравнения) = 87,5%

Относительный риск = 1,34

САР (снижение абсолютного риска) = -23,86%

СОР (снижение относительного риска) = -33,8%

ОШ (отношение шансов) = 3,5

Таким образом, обнаруживается уменьшение абсолютного и относительного риска у пациентов в группе больных с использованием алгоритма.

Следовательно, оценка эффективности затрат на диагностику и прогнозирование КН при COVID-19 + ИИ показал, что стоимость использования данного алгоритма с благоприятным клиническим исходом составит:

$$C/\Delta=(C2 - C1)/(\Delta2 - \Delta1) = (4.504.000 - 3.834.000) / (94,4-70,59)*100 = 28139,43*100 = 2\ 813\ 943 \text{ сум.}$$

На основании вышеизложенного можно заключить, что внедряемый алгоритм диагностики и прогнозирования COVID-19 ассоциированных ИИ является эффективным, а его внедрение в практику целесообразным.

#### **Резюме по 4 главе**

Таким образом, несмотря на значительный прогресс, достигнутый в понимании иммунных механизмов развития острого ИИ, на клинический исход пациентов с ИИ, ассоциированным с COVID-19, существенное влияние оказывают воспалительная реакция и нейроиммунологические нарушения.

Анализ уровня естественных нейротропных аутоантител, сохраняющих все изменения системы эндогенных биорегуляторов у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ, помогут решить задачу диагностики и терапии неврологических проявлений при коронавирусной болезни. Аутоиммунные процессы занимают определенное место в патогенезе ИИ, особенно на фоне коронавирусной инфекции. Степень и длительность возрастания уровней eAT имеют прогностическое значение для определения степени тяжести течения COVID-19 ассоциированного ИИ, что послужит вспомогательным критерием в комплексной диагностике и своевременной коррекции лечения этого заболевания.

В ходе данного комплексного исследования были выявлены факторы, оказывающие влияние на риск возникновения КН в остром периоде и на ран-

нем этапе восстановления после перенесенного ИИ, из которых выбраны параметры, характеризующиеся наиболее важным прогностическим значением: результаты теста по шкале NIHSS, Госпитальной шкале тревоги и депрессии, Батарея лобной дисфункции, MMSE, а также сывороточная концентрация e-АТ к NF-200, S-100, GFAP, ОБМ, Сер-Р, Хол-Р, Доф-Р, Глу-Р, ГАМК.

Так, прирост уровня e-АТ к Сер-Р, Доф-Р одновременно сопровождается прогрессированием тревожно-депрессивных проявлений, возрастание e-АТ к Хол-Р, ГАМК связано с нарушением когнитивных функций, увеличение e-АТ к ОБМ, GFAP, Ca<sup>2+</sup> каналу тоже связано с развитием таких КН, как замедление скорости поиска информации, а также ее последующей обработки, нарушение последовательности действий, снижение гибкости мыслительного процесса и навыков координация в системе «глаз-рука», вплоть до развития лобной деменции у данной категории пациентов.

У лиц с COVID-19 ассоциированными ИИ обнаружены достоверные различия в уровне естественных нейротропных аутоантител в сыворотках крови по сравнению с пациентами с ИИ без COVID-19. У пациентов, перенесших ИИ на фоне COVID-19 пневмонии, выявлена усиленная продукция сывороточных аутоантител к нейробелкам и рецепторам нейромедиаторов, что сопутствовало тяжелому течению ИИ, выступая своего рода предиктором летального исхода. Прирост естественных нейротропных аутоантител можно рассматривать как объяснение такой разнообразной симптоматики коронавирусной инфекции, а также ее осложнений (постковидные синдромы) у пациентов, перенесших ОНМК.

Исследование нейротропных аутоантител может послужить вспомогательным методом иммунологического мониторинга состояния нервной системы при коронавирусной инфекции. Изученные аутоантитела могут служить в качестве нейровоспалительных, нейроиммунных, нейрокогнитивных, нейродегенеративных маркеров для диагностики, выявления степени тяжести и прогнозирования течения ИИ на фоне COVID-19.

Полученная информация о вовлечении естественных нейротропных антител дополняют современные представления о дизрегуляторных механизмах нейроиммунных взаимодействий при коронавирусном заболевании и в дальнейшем могут стать основой для разработки вспомогательной иммунотерапии при данной патологии.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время во всем мире наблюдается возрастание числа пациентов с COVID-19, у которых развиваются нарушения коагуляции и тромбоэмболические осложнения. Высокая летальность больных пожилого возраста, зараженных COVID-19, отчасти связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых патологий [21, 55-56 б.; 33, 221-223 б.; 104, 184 б.; 155, 3104-3120 б.]. Одним из таких осложнений являются острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК).

Ишемический инсульт (ИИ) в последние десятилетия является одной из ведущих причин смерти в старших возрастных группах. Обобщение первых результатов терапии пострадавших от коронавирусной инфекции показало, что развитие ИИ у таких пациентов весьма вероятно [125, 2263; 140, 36]. Высокая летальность больных пожилого возраста, зараженных COVID-19, отчасти связана с развитием фатальных сердечно-сосудистых осложнений, наиболее тяжелым из которых является инсульт.

ИИ, вторичный по отношению к тяжелому COVID-19, является собой распространенное явление, зачастую приводящее к неблагоприятному исходу. Выявление причин, по которым SARS-CoV-2 вызывает острую сосудистую катастрофу, стало популярной темой многих исследовательских работ. L. Мао с соавт. (2020) в числе первых заявили, что у больных с тяжелым течением коронавирусной болезни чаще возникали осложнения ИИ, напрямую связанные с более высоким процентом летальных исходов [141, 683].

Неврологические проявления, вызванные продукцией антител к нервной ткани при COVID-19, представляют собой актуальную сферу клинической неврологии, которая вызывает большую заинтересованность у исследователей как с теоретической, так и с практической стороны. Оказывая заметное влияние на иммунную систему, коронавирусная инфекция обуславливает пере-

стройку аутоиммунных и метаболических процессов, которые случаются в человеческом организме при заражении инфекцией как в остром, так и отдаленном (постковидном) периоде [4, 46-56].

Целью данного исследования стало осуществление комплексной оценки иммунологических и клиничко-нейропсихологических показателей у пациентов с COVID-19 ассоциированным ИИ с оптимизацией методов ранней диагностики нейрокогнитивных расстройств и прогнозирования тяжести заболевания.

Для достижения цели определены следующие задачи: 1) исследовать клиничко-неврологические особенности и нейрокогнитивный статус больных с COVID-19 ассоциированными ИИ; 2) провести сравнительный анализ содержания естественных нейротропных аутоантител к белкам S-100, GFAP, ОБМ, NF-100 и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимому Са-каналу в сыворотке крови больных с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике болезни; 3) установить взаимосвязь между клиничко-нейроиммунологическими показателями и нейрокогнитивными нарушениями при COVID-19 ассоциированном ИИ методом корреляционного анализа; 4) определить диагностическое значение клиничко-нейроиммунологических признаков как предикторов нейрокогнитивных нарушений с возможностью их применения в оценке тяжести и прогнозе COVID-19 ассоциированного ИИ.

В основу данного клинического исследования были включены результаты обследования 150 пациентов в остром и раннем восстановительном периодах ИИ, лечившихся в отделениях реанимации и интенсивной терапии, неврологии Специализированных многопрофильных инфекционных больниц Зангиота-1 и Зангиота-2, а также Городской клинической больницы №5 г. Ташкента. Из них 100 больных были с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии (основная группа или первая группа) и 50 пациентов с острым ИИ без симптоматики и положительного результата на COVID-19 (группа сравнения или вторая группа).

Возраст пациентов первой группы составил от 41 до 89 лет (средний возраст  $68,3 \pm 9,8$  лет) и во второй группе – от 42 до 83 лет (средний возраст  $64,2 \pm 10,2$  лет). Группа контроля включала в себя 16 лиц без ИИ и коронавирусной болезни в возрасте от 50 до 68 лет (средний возраст  $61,2 \pm 5,7$  лет) с дисциркуляторной энцефалопатией второй стадии, чьи данные были использованы для сопоставления иммунологических показателей.

Первым этапом исследования стала оценка клиничко-неврологических особенностей COVID-19 ассоциированных ИИ. Нами проведено проспективное клиническое обследование 100 пациентов с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии (основная или 1 группа). В группу сравнения (2 группа) вошли 50 пациентов в остром периоде ИИ без симптоматики и положительного теста на COVID-19.

Все исследуемые пациенты прошли комплексное клиничко-неврологическое обследование в соответствии с классическими методами. Оценка сознания производилась по шкале ком Глазго. Выраженность неврологических нарушений и степень тяжести ИИ оценивались по шкале NIHSS. Анализ состояния пациентов проводился однократно на момент первичного осмотра в клиниках на 1-5, 14, 28 дни болезни.

Для выявления подтипа ИИ были задействованы методики Н.В. Верещина, З.А. Суслиной (2005) [100], TOAST [158], способ дифференциальной диагностики патогенетических подтипов ИИ Х.А. Расуловой (2014) [45]. В результате нами определялись основные подтипы ИИ: атеротромботический (АТИ), лакунарный (ЛИ), кардиоэмболический (КЭИ) и криптогенный (КИ). Принимался во внимание также соматический статус пациентов, а именно: состояние сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Формулировка диагноза COVID-19 ассоциированного ИИ производилась на основании результатов эпидемиологического анамнеза, клиничко-неврологического обследования и результатов лабораторно-инструменталь-

ного исследования согласно критериям МКБ-10 (U07.1 – U07.2 – Коронавирусная инфекция COVID-19; I63 – Инфаркт мозга), Национального руководства по неврологии и общепринятых документов (European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee, Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack, 2008), Временных методических рекомендаций Минздрава России, «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции COVID-19» [14-15].

Для выявления COVID-19 пневмоний, их осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, а также для определения степени выраженности и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии проводилась МСКТ грудной клетки. С целью уточнить характер патологического процесса и исключить вероятность ГИ, всем больным при поступлении в клиники была сделана КТ головного мозга.

Результаты данного исследования показали, что клинические симптомы ИИ у всех пациентов зависели не только от локализации очага в каротидном (КБ) или вертебро-базилярном бассейне (ВББ), но также от подтипов и периодов болезни. Из 100 больных 1 группы у 72% очаг находился в КБ (у 57% слева, у 43% справа), у 28% – в ВББ. По сравнению со 2 группой частота вертебро-базилярных инсультов на фоне COVID-19 была выше в 1,75 раз ( $\chi^2=2,63$ ;  $p=0,1$ ).

Половозрастной анализ показал, что возраст больных 1 группы составляет от 41 до 89 лет (средний возраст)  $68,3\pm 9,8$  лет и во 2 группе – от 42 до 83 лет (средний возраст  $64,2\pm 10,2$  лет). Наибольшее число больных с COVID-19 + ИИ поступило в возрастном промежутке 60-69 лет (42%) и 70-79 лет (28%), в то время как во 2 группе больше в возрастном промежутке 50-59 лет (28%) и 60-69 лет (40%).

В 1 группе число мужчин составило 57%, женщин 43% (соотношение 1,33:1); во 2 группе – 54% и 46% соответственно (соотношение 1,18:1) ( $\chi^2=0,12$ ;  $p=0,72$ ).

Основными факторами риска COVID-19 + ИИ были, помимо коронавирусной инфекции, артериальная гипертензия (96%,  $p=1,0$ ), атеросклероз (44,9%,  $p=0,005$ ), патология сердца (87%,  $p=0,36$ ), сахарный диабет (32%,  $p=0,03$ ), ожирение (83%,  $p=0,45$ ), курение (33%,  $p=0,02$ ), нарушение сна (93%,  $p=0,03$ ), почечная патология и инфекция мочевых путей (57%,  $p=0,001$ ), длительность основного заболевания более 5 лет (79%,  $p=0,67$ ).

Пациенты с ИИ были распределены по подгруппам, исходя из выявленного патогенетического подтипа ИИ: первая группа: 44 (44,90%) пациентов с АТИ; 28 (28,57%) пациентов с ЛИ; 9 (9,18%) пациентов с КЭИ; 17 (17,35%) пациентов с ИИ неуточненной этиологии (КИ). Вторая группа: 34 (68,00%) больных с АТИ; 11 (22,00%) больной с ЛИ; 4 (8,00%) больных с КЭИ; 1 (2,00%) больной с КИ.

По шкале ком Глазго сознание пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ ( $n=100$ ) было ясным у 62% пациентов, оглушенным – у 31%, сопорозным – у 5%. 2% больных находились в состоянии комы. Сознание пациентов 2 группы больных ИИ без положительного теста на COVID-19 ( $n=50$ ) было ясным у 46 (92%) пациентов, оглушенным – у 3 (6%), сопорозным – у 1 (2%) пациента ( $p<0,001$ ). В данной группе ни один больной не пребывал в коматозном состоянии.

По шкале тяжести ИИ NIHSS, среди пациентов с COVID-19 пневмонией легкий ИИ наблюдался у 29% пациентов (средний балл по шкале NIHSS  $9,69\pm 2,9$ ), среднетяжелый – у 25% (средний балл  $18,36\pm 1,65$ ) и тяжелый инсульт – у 46% больных (средний балл  $27,46\pm 5,93$ ). Во второй группе легкий ИИ был отмечен у 17 (34%) пациентов (средний балл по шкале NIHSS  $12,0\pm 2,93$ ) ( $p=0,001$ ), среднетяжелый – у 14 (28%) (средний балл  $19,0\pm 1,3$ ) ( $p>0,05$ ) и тяжелый – у 19 (38%) пациентов (средний балл  $24,68\pm 4,07$ ) ( $p<0,05$ ).

Согласно критериям диагностики тяжести COVID-19 все пациенты с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии были разделены на 4 группы по степени тяжести пневмонии по данным МСКТ грудной клетки: легкая пневмония (КТ-1) у

37% пациентов; среднетяжелая пневмония (КТ-2) у 42% больных; тяжелая пневмония (КТ-3) у 15% пациентов; крайне тяжелая (КТ-4) у 6% больных.

Из субъективных симптомов у пациентов с COVID-19+ИИ достоверно чаще в сравнении с ИИ без COVID-19 наблюдались головная боль, чаще постоянная (96%) в 1,12 раз ( $p=0,02$ ), головокружения (93%) в 1,66 раз ( $p<0,001$ ), нарушения речи в 1,27 раз ( $p=0,16$ ), нарушение глотания в 6,5 раз ( $p<0,001$ ), дисфония, гнусавость речи в 9,6 раз ( $p<0,001$ ), нарушение зрения в 1,69 раз ( $p<0,001$ ), нарушение мочеиспускания в 3,12 раз ( $p<0,001$ ), тошнота, рвота в 2,1 раз ( $p<0,001$ ), озноб ( $p<0,001$ ), боли в шейной области в 1,3 раз ( $p<0,001$ ), шум в голове, ушах в 13,5 раз ( $p<0,001$ ), отключение сознания в 3,3 раз ( $p=0,02$ ).

При объективном клинико-неврологическом обследовании у больных с COVID-19+ИИ достоверно чаще в сравнении с ИИ без COVID-19 выявлены нарушение зрения (88%) в 1,69 раз ( $p<0,001$ ), нарушение глотания и фонации (39%) в 6,5 раз ( $p<0,001$ ), координаторные нарушения (88%) в 1,4 раза ( $p<0,001$ ).

Нейропсихологическое (нейрокогнитивное) исследование было проведено у 150 лиц с ИИ, среди них 139 пациентов в остром периоде (93 больных – в 1 группе, 46 пациентов – во 2 группе), у остальных 11 пациентов (7 – в 1 группе, 4 – во 2 группе) в раннем восстановительном периоде ИИ. Нейрокогнитивный статус пациентов оценивался после стабилизации гемодинамических показателей и при существенном регрессе общемозговых симптомов, в спокойной обстановке, при комфортном освещении и отсутствии внешних звуковых, зрительных и иных раздражителей, способных вызвать микростресс.

При проведении нейропсихологического тестирования у 86 пациентов с ИИ (из них 46 пациентов с COVID-19 ассоциированным ИИ) были применены нижеследующие методики:

– Краткая шкала оценки психического статуса (КШОПС, Mini-Mental State Examination – MMSE, Folstein M.F. et al.);

- Тест рисования часов (ТРЧ, Lovenstone S., Gauthier S.);
- Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (БТЛД, Frontal Assessment Battery – FAB, Dubois V. et al.);
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS, Zigmond A.S., Snaith R.P.);
- Тест слежения, часть А, В (ТМТ-А, В, англ. Trail making test, Lezak M.D.).

При оценке психического статуса пациентов по шкале MMSE (n=78) среднеарифметическое значение составило  $23,7 \pm 2,53$  баллов (при норме в 30 баллов). Отличие от показателей группы сравнения (n=28) составило 1,4 балла ( $25,1 \pm 1,87$  баллов) ( $p=0,005$ ). Это говорит о том, что у пациентов с инсультом на фоне COVID-19 пневмонии были отмечены наиболее выраженные КН.

ТРЧ широко применяется в целях диагностики для скрининга деменции, когнитивных и других неврологических нарушений, включая вызванное гипертонией повреждение головного мозга и очаговые поражения головного мозга у больных с ЧМТ и ОНМК [27, 29]. В главной группе (n=78) среднеарифметическое значение по ТРЧ составило  $7,19 \pm 0,85$  баллов (при норме в 10 баллов), в группе сравнения (n=38) –  $8,0 \pm 0,75$  баллов. Разница баллов при этом составила 0,81 балл ( $p < 0,001$ ).

В основной группе (n=78) среднеарифметическое значение по БТЛД составило  $12,32 \pm 1,6$  баллов (в норме 16-18 баллов), в группе сравнения (n=28) –  $13,92 \pm 1,28$  баллов. Отличие показателей составило 1,6 баллов ( $p < 0,001$ ).

В основной группе (n=100) среднеарифметическое значение по HADS составило  $10,93 \pm 1,10$  и  $10,36 \pm 1,27$  баллов соответственно (в норме 0-7 баллов), в группе сравнения (n=50) –  $9,0 \pm 0,98$  и  $9,25 \pm 0,89$  баллов соответственно. Отличие баллов составило 1,93 и 1,11 баллов ( $p < 0,001$ ). Следовательно, выраженность функциональных расстройств после ИИ влияет на возникновение постинсультных тревожных и депрессивных проявлений, а также подчеркивает важность психологических реакций на заболевание. Вероятность разви-

тия депрессивного расстройства в ранние сроки восстановления после ИИ достоверно коррелирует с уровнем активности в повседневной жизни. Наши данные соответствуют сообщениям других авторов [13, 18-22; 138, 5-6].

Согласно проведенным исследованиям, в основной группе (n=100) 9 (9,5%) пациентов выполняли задания теста слежения ТМТ-А менее 300 сек., 37 (80,4%) пациентов – ТМТ-А более 300 сек. ТМТ-В менее 300 сек. выполнено у 8 (17,4%) пациентов, ТМТ-В более 300 сек. – у 38 (82,6%) пациентов. В группе сравнения (n=50) 18 (45%) пациентов выполняли задания ТМТ-А менее 300 сек., 22 (55%) больных – ТМТ-А более 300 сек. ТМТ-В менее 300 сек. выполнено у 16 (40%) пациентов, ТМТ-В более 300 сек. – у 24 (60%) пациентов. Полученные результаты говорят о том, что в целом у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ, в отличие от пациентов с ИИ без COVID-19, отмечаются более выраженные КН, например, проблемы с гибкостью мыслительного процесса и навыками зрительно-моторной координации, нарушения последовательности действий, а также скорости поиска и обработки данных.

Так, у пациентов с перенесенной коронавирусной болезнью наблюдаются КН разной степени тяжести. У пациентов наблюдаемых групп достоверно преобладали дизрегуляторные и нейродинамические расстройства. Скорость мышления у данных пациентов была снижена за счет того, что они сталкивались с трудностями при попытках сосредоточиться на выполнении задания, испытывали усталость при интеллектуальной работе. В результатах основной группы отмечалось большее число ошибок, при этом пациентам требовалось больше времени на прохождение тестов, что объясняется расстройствами программирования деятельности, ингибиторного контроля и построения стратегии.

При суммировании баллов по всем шкалам, в основной группе (n=100) количество больных с нормальными функциями когнитивной системы составило 2% пациента, с легкими КН — 24% пациентов, с умеренными КН — 39% пациентов, с тяжелыми КН (деменция) – 35% пациентов. В группе

сравнения (n=50) количество пациентов составило соответственно 2 (4%, p=0,4); 21 (42%, p=0,02); 18 (36%, p=0,72) и 9 (18%, p=0,03).

Так, в основной группе (n=100) распространенность КН составила 98%, в то время как у больных с ИИ без COVID-19 (n=50) – 96%. Данные различия не представляют статистической значимости. При этом в основной группе больных значительные изменения функций когнитивной системы отмечались при серьезном поражении легких, что было напрямую связано с функциональным статусом пациентов.

Согласно данным других исследователей, более половины пациентов, перенесших инсульт, страдают КН, а у 6-32% больных развивается деменция [10, 127]. В исследовании 350 пациентов с инсультом КН отсутствовали в 17% случаев, а умеренные КН – в 62% случаев и тяжелые КН – в 21% [5, 24]. По данным CSOPS [7, 15], развитие лакунарного инфаркта ассоциируется со снижением когнитивных функций. ЛИ в области зрительного узла также ассоциируются со снижением когнитивных функций. Лакунарные инфаркты в области globus pallidus также ассоциируются с ухудшением памяти [8, 3-47; 162].

Итак, у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ при сопоставлении результатов КШОПС, БТЛД и ТРЧ были обнаружены наиболее низкие показатели в сравнении с больными группы ИИ без COVID-19. Это является свидетельством таких выраженных КН, как ухудшение памяти и ориентирования, отсроченное воспроизведение, ослабление арифметических способностей, речевые расстройства, а также распространенности случаев лобно-височной деменции и частом развитии дисфункции лобных долей. Более высокие результаты по HADS говорят о наиболее выраженных тревожно-депрессивных нарушениях постинсультного и постковидного характера, которые пагубно сказываются на темпах восстановления психоневрологических функций и существенно повышают случаи неблагоприятного исхода после COVID-19 ассоциированного ИИ.

Таким образом, изучение клинко-неврологических особенностей COVID-19 ассоциированных ИИ показало, что на фоне COVID-19 чаще

отмечался вертебро-базилярный инсульт. Половозрастной анализ показал, что больше было мужчин, а возраст пациентов этой группы составил старше 60 лет, хотя встречались и лица более молодого возраста, что, с большей вероятностью, обусловлено неблагоприятным коморбидным фоном. За исключением самой коронавирусной болезни, на развитие COVID-19 + ИИ достоверное влияние оказывали сердечно-сосудистые патологии, СД, ожирение, заболевания и инфекции мочевыделительной системы, бессонница, вредные привычки и продолжительность основной болезни более 5 лет. В зависимости от патогенетического подтипа ИИ, у больных с COVID-19 чаще отмечался лакунарный и криптогенный инсульт. Что касается уровня сознания, у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ зачастую были зарегистрированы сопор и коматозные состояния в соответствии со шкалой ком Глазго. Согласно шкале NIHSS, у лиц с COVID-19 пневмонией чаще наблюдался тяжелый ИИ. Результаты МСКТ грудной клетки свидетельствуют о частых легких и среднетяжелых течениях COVID-19 пневмонии. Пациенты с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии, в отличие от больных с ИИ без COVID-19, чаще жаловались на частые эпизоды головной боли и шума в ушах, головокружения и тошноту, расстройства речи и голоса, затруднение глотания, ухудшение четкости зрения, дизурию, озноб, болезненные ощущения в шее, отключение сознания, плаксивость. При объективном клиничко-неврологическом обследовании чаще определялись менингеальные симптомы, симптом Данциг-Кунакова, нарушение зрения, нарушение глотания и фонации, координаторные нарушения.

У больных с ИИ часто снижаются функции когнитивной системы, связанные с гибкостью мыслительного процесса и зрительно-моторных навыков, скоростью поиска и обработки данных и последовательностью действий. Мы не можем объяснить возникновение дефицита когнитивной системы исключительно гипоксией, развившейся вследствие дыхательной недостаточности при COVID-19 пневмонии, так как при сравнении групп больных с различной сатурацией статистически значимой разницы между результатами оценки

когнитивных шкал обнаружено не было. Вероятно, здесь сказывается непосредственное влияние инфекции COVID-19 на ЦНС.

Согласно актуальным исследованиям основу патогенеза коронавирусной инфекции составляет специфическая вирус-индуцированная «дисрегуляция» («асинхронизация») врожденного и приобретенного иммунитета, которая приводит к гиперпродукции широкого спектра про- и противовоспалительных, иммунорегуляторных цитокинов, других медиаторов воспалительного процесса, а также широкого спектра аутоантител [62, 65, 7504].

Высшей точкой иммунопатологических нарушений при коронавирусном заболевании считается реакция «цитокинового шторма» [10, 125-131; 24, 49-56; 82, 37], представляющая собой неоднородный комплекс клинико-лабораторных симптомов, который включает следующие патологические состояния: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз, синдром активации макрофагов и синдром «выброса цитокинов», индуцированный CAR-T-клеточной терапией (chimeric antigen receptor T-cell) [36, 353-367; 39, 37-43].

Известно, что своеобразной структурой взаимодействия системы эндогенных биорегуляторов (ЭБ) и их состоянием, характеризующим биоресурс человеческого организма и способность к адаптации, целиком определяется физический и психоэмоциональный потенциал каждого человека [71, 241-247; 45, 172; 79, 23-24]. Анализ содержания естественных аутоантител (е-АТ), которые сохраняют все изменения системы ЭБ у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ, поможет упростить задачу диагностирования и лечения неврологических нарушений при коронавирусном заболевании.

Следующий этап исследований состоял в сравнительном анализе уровня естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике болезни.

Иммунологические исследования проводились у 50 больных с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии (основная группа или 1 группа) и у 30 пациентов в остром периоде ИИ без симптомов и положительного теста на COVID-19

(группа сравнения или 2 группа). В образцах сыворотки крови всех исследуемых больных с ИИ, а также в образцах крови группы контроля (n=16) выполнялось количественное определение сывороточной иммунореактивности нейротропных аутоантител класса IgG (естественных нейротропных аутоантител – e-AT1 и их функциональных противовесов – антиидиотипических антител – АиАТ2), направленных к белкам нервной ткани NF-200, GFAP, S-100, ОБМ, рецепторам к дофамину Доф-Р, серотонину Сер-Р, холину Хол-Р, глутамату Глу-Р и ГАМК-Р, а также к вольтажзависимым Са-каналам. Изучение образцов сыворотки крови в исследуемых группах проводилось согласно срокам сбора крови пациентов (на 5-й, 14-й и 28-й день).

Белок NF-200 является собой специфический белок аксонов. Возрастание e-AT к нему сопутствует процессам дегенерации нервных волокон (в частности, при диабетической нейропатии) [79, 23-24]. Выполненный анализ результатов иммунологического исследования свидетельствует о достоверном повышении уровня e-AT к белку NF-200 у всех наблюдаемых пациентов 1 и 2 группы ( $132,9 \pm 4,1$  vs.  $121,56 \pm 2,8$  усл.ед. соответственно) в 1,8 и 1,6 раза соответственно в сравнении с показателями, полученными для лиц группы контроля ( $72,88 \pm 6,83$  усл.ед.) ( $p < 0,001$ ). При этом наблюдалась тенденция к значительному повышению e-AT у пациентов 1 группы в 1,09 раза ( $p < 0,05$ ) от значений второй группы, что может говорить о выраженной степени дегенеративных изменений аксонов при ИИ на фоне коронавирусной инфекции.

Астроглиальный белок GFAP является собой главный структурный элемент промежуточных филаментов астроцитов. При различных патологических реакциях с вовлечением глиии головного мозга отмечаются изменения его экспрессии [128, 58-61; 129, 232-23]. Уровень иммунореактивности белка GFAP и содержания GFAP-позитивных клеток является маркером нейрональной потери в разных молекулярных слоях гиппокампа вплоть до зубчатой извилины, свидетельствуя о непосредственной связи между нейрональной и глиальной дисфункцией [94, 351; 97, 106571]. У всех

пациентов с ИИ наблюдалось достоверное возрастание уровня е-АТ к белку GFAP в отличие от контрольной группы ( $57,88 \pm 5,49$  усл. ед.) в 2 и 1,1 раза соответственно первой и второй группы ( $p < 0,001$ ). Самый большой прирост е-АТ наблюдался в первой группе ( $118,9 \pm 3,9$  усл.ед.) в 1,4 раза по сравнению с показателями второй группы ( $82,7 \pm 3,42$  усл.ед.) ( $p < 0,05$ ). Чувствительным маркером поражения головного мозга является повышение уровня GFAP, степень возрастания которого зависит от степени тяжести ИИ и возникновения COVID-19 пневмонии. Возрастание антител сопутствует аномально активной пролиферации клеток астроглии (глиоз), что может быть связано с исходом перенесенной острой сосудистой катастрофы и воспаления в ЦНС.

Белок S-100 – нейроспецифическая изоформа белка S-100, является  $Ca^{2+}$ -связывающим белком и трофическим фактором для серотонинергических нейронов. Синтезируется глией и локализуется преимущественно в цитоплазме астроцитов. Функции S-100 имеют отношение к регуляции проницаемости ионных каналов, а также к интегративным функциям головного мозга [11, 26]. Пациенты с COVID-19 ассоциированными ИИ существенно отличались по индивидуальному сывороточному содержанию е-АТ к белку S-100 ( $129,5 \pm 10,2$  усл.ед.) с тенденцией к повышению их уровня в 1,05 и 1,6 раза в сравнении со второй группой ( $122,8 \pm 4,9$  усл.ед.) и контрольной ( $77,47 \pm 7,32$ ) ( $p < 0,001$ ). Причем содержание е-АТ к S-100 во второй группе было выше показателей контрольной в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ).

Основной белок миелина (ОБМ) – белок миелиновых оболочек нервных волокон, являющийся главной целью патологических аутоиммунных процессов, сопутствующих демиелинизирующим патологиям нервной системы, осуществляющий скорое проведение нервного импульса по аксонам, которые он окружает [100, 102792; 164, 100669]. Мы выявили наивысший разброс показателей иммунореактивности по содержанию е-АТ к ОБМ. Так, наибольшее достоверное ( $p < 0,001$ ) возрастание титра е-АТ к ОБМ наблюдали в первой группе ( $97,3 \pm 4,5$  усл.ед.) в 1,6 раза по сравнению с контрольной группой ( $58,76 \pm 5,36$  усл.ед.) и в 1,14 раза по сравнению со второй группой

(85,56±3,4 усл.ед.). Во второй группе наблюдался прирост содержания е-АТ к ОБМ в 1,4 раза по сравнению с контрольной группой ( $p<0,001$ ).

Посредством ЭЛИ-Н-Теста проводилась недифференцированная оценка сывороточного содержания е-АТ к разным изоформам соответствующих рецепторов (А- и В-ГАМК-рецепторы; глутаматные NMDA- и AMPA-рецепторы; D1...D5 дофаминовые рецепторы; 5-HT1...5-HT7 рецепторы серотонина, холинорецепторы). Зарегистрировано возрастание индивидуального уровня сывороточной иммунореактивности всех е-АТ к рецепторам нейромедиаторов. Таким образом, в первой группе титры е-АТ к Доф-Р возрастали (77,9±4,4 усл.ед.) в 1,2 раза и 1,6 раза, Сер-Р (81,96±3,25 усл.ед.) в 1,2 и 1,4 раза, Хол-Р (61,42±3,6 усл.ед.) в 1,4 и 1,8 раза соответственно по сравнению с аналогичными значениями во второй группе (63,16±3,8 усл.ед.; 63,8±2,8 усл.ед. и 42,23±1,8 усл.ед. соответственно) и контрольной (46,94±4,79 усл.ед.; 56,16±4,49 усл.ед. и 33,89±3,15 усл.ед. соответственно) ( $p<0,001$ ). Причем содержание е-АТ к Доф-Р, Сер-Р и Хол-Р во второй группе и контрольной достоверно различалось в 1,3; 1,1 и 1,2 раза соответственно ( $p<0,05$ ). Аномальное возрастание е-АТ к лиганд-связывающему сайту рецепторов нейромедиаторов указывает на изменения в соответствующих системах нейронов. В частности, Хол-Р участвуют в регуляции вегетативных процессов, а также когнитивных функций и памяти.

Доказано, что медиаторами физиологических процессов возбуждения и торможения являются глутаминовая (глутамат) и ГАМК. Гуморальная связь иммунной и нейроэндокринной систем с головным мозгом обеспечивается именно этими аминокислотами [14, 26, 27; 135, 1-2; 831-840]. Данные биомолекулы играют ведущую роль при возникновении стрессовых реакций организма, передаче болевых импульсов, отвечают за процесс дыхания, состояние памяти, обучаемость и проч. [101, 767]. Результаты проведенного иммуноанализа помогли установить достоверное возрастание содержания е-АТ к Глу-Р и ГАМК-Р у исследуемых лиц с ИИ в сравнении с показателями, полученными для лиц группы контроля. Наибольшее возрастание е-АТ к исследованным

биомолекулам наблюдалось у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ: к Глу-Р ( $85,28 \pm 4,25$  усл.ед.) в 1,19 и 1,4 раза, ГАМК-Р ( $82,4 \pm 5,2$  усл.ед.) в 1,5 и 1,8 раза соответственно по сравнению с аналогичными показателями во второй группе ( $71,26 \pm 4,0$  усл.ед. и  $53,3 \pm 3,3$  усл.ед. соответственно) и контрольной ( $57,19 \pm 4,77$  усл.ед. и  $45,38 \pm 4,77$  усл.ед. соответственно) ( $p < 0,001$ ). При этом содержание e-АТ к Глу-Р и ГАМК-Р во 2 группе было достоверно выше параметров контроля в 1,2 и 1,1 раза соответственно ( $p < 0,05$ ). Увеличение уровня e-АТ к Глу-Р и ГАМК-Р демонстрирует сбой процессов возбуждения и торможения в нервной системе.

Мы выявили достоверное возрастание e-АТ к белку вольтажзависимых кальциевых каналов ( $Ca^{2+}$ -каналов) у пациентов ИИ, что указывает на сбои в нервно-мышечной проводимости. При этом содержание e-АТ в первой группе ( $105,08 \pm 4,0$  усл.ед.) превышало показатели второй группы ( $87,5 \pm 3,9$  усл.ед.) в 1,2 раза ( $p < 0,001$ ) и в 2,31 раза значения контрольной ( $45,5 \pm 2,5$  усл.ед.) ( $p < 0,05$ ). Во второй группе наблюдалось повышение уровня e-АТ к  $Ca^{2+}$ -каналам в 1,9 по сравнению с группой контроля ( $p < 0,05$ ). Предполагается, что это вызвано сбоями синаптической трансмиссии при ИИ, особенно на фоне коронавирусной инфекции.

Изучение содержания e-АТ у пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ в динамике болезни показало наибольшее возрастание уровня e-АТ на 28 день к белку S-100 (повышался в 1,1 раз по сравнению с 5 и 14 сутками и параметрами 2 группы), NF-200 (повышался в 1,1 раз по сравнению с 5 сутками и параметрами 2 группы) и ОБМ (повышался в 1,1 раз по сравнению с 5 сутками и параметрами 2 группы). Содержание e-АТ к другим нейромедиаторам не имело достоверных различий в динамике ИИ, хотя существенно превышали значения 2 группы и контроля.

Таким образом, спектр нейропсихических нарушений при COVID-19, от обратимой активации до образования глиального рубца, может обуславливаться повышением содержания e-АТ к белку S-100 в динамике, что подтверждено рядом проведенных исследований [49, 30-105; 771]. Повышение уровня

e-AT к белку NF-200 в динамике может быть свидетельством прогрессирующих дегенеративных изменений аксонов при ИИ на фоне коронавирусной болезни. ОБМ, будучи главной мишенью аутоиммунных процессов, может вызывать прогрессирование демиелинизирующих процессов в нервной системе. Это характеризуется продолжительным сохранением двигательных, чувствительных и речевых расстройств у пациентов данной группы.

Следующим этапом исследований явилось проведение корреляционного анализа между клиничко-нейроиммунологическими показателями и когнитивными расстройствами в обеих группах больных ИИ.

У пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ нами была выявлена прямая средняя связь между содержанием e-AT к NF-200 ( $r=0,62$ ) и слабая прямая к белку S-100 ( $r=0,3$ ) с тяжестью ИИ по методике NIHSS. То есть прирост уровня e-AT к NF-200 и S-100 доказывается одновременным возрастанием неврологического дефицита в группе исследуемых пациентов с COVID-19 и может говорить о значимости прироста e-AT к данным белкам в прогнозе ИИ на фоне COVID-19 пневмонии. Коэффициент корреляции между содержанием e-AT к GFAP ( $r=-0,07$ ), ОБМ ( $r=0,16$ ), Доф-Р ( $r=-0,04$ ), Сер-Р ( $r=-0,11$ ), Хол-Р ( $r=0,02$ ), Глу-Р ( $r=0,16$ ), ГАМК-Р ( $r=0,21$ ), Ca<sup>2+</sup>-каналам ( $r=0,2$ ) и результатами по шкале NIHSS не был статистически значимым, что подтверждает отсутствие взаимосвязи между содержанием данных e-AT и степенью тяжести ИИ.

Во второй группе ИИ без COVID-19 коэффициент корреляции между содержанием e-AT к NF-200 ( $r=0,09$ ), GFAP ( $r=-0,1$ ), S-100 ( $r=0,24$ ), ОБМ ( $r=0,26$ ), Доф-Р ( $r=0,13$ ), Сер-Р ( $r=-0,12$ ), Хол-Р ( $r=0,06$ ), Глу-Р ( $r=0,04$ ), ГАМК-Р ( $r=0,13$ ) и Ca<sup>2+</sup>-каналам ( $r=0,03$ ) и показателями по шкале NIHSS не был значительным, что является свидетельством отсутствия взаимосвязи между приростом e-AT ко всем нейромедиаторам и степенью тяжести инсульта.

У пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ была выявлена прямая сильная связь между уровнем e-AT к Сер-Р и баллами по Госпитальной шкале депрессии ( $r=0,78$ ), непрямые сильные связи между уровнем e-AT к Хол-Р и

баллами по FAB ( $r=-0,7$ ), ТРЧ ( $r=-0,62$ ) и непрямая средняя связь по баллам MMSE ( $r=-0,52$ ). Отмечены не прямые сильные связи между уровнем e-AT к ОБМ и баллам по ТРЧ ( $r=-0,61$ ) и MMSE ( $r=-0,60$ ).

В остальных случаях выявлены не прямые слабые связи между уровнем e-AT к ГАМК и баллами по ТРЧ ( $r=-0,48$ ), FAB ( $r=-0,44$ ), MMSE ( $r=-0,43$ ), между Доф-Р и баллами по Госпитальной шкале тревоги ( $r=-0,38$ ). Кроме того, была отмечена не прямые слабые связи между уровнем e-AT к GFAP и баллами по ТМТ-А ( $r=-0,41$ ) и ТМТ-В ( $r=-0,35$ ), а также между e-AT к  $Ca^{2+}$ -каналам и баллами по ТМТ-В ( $r=-0,42$ ). Так, прирост уровня e-AT к S-100, Доф-Р и Хол-Р одновременно сопровождается развитием КН и тревожно-депрессивных расстройств, а увеличение e-AT к Хол-Р и Доф-Р также взаимосвязано с нарушением функций когнитивной системы, вплоть до развития лобной деменции у данной категории больных.

Итак, возрастание содержания e-AT к Сер-Р, Доф-Р одновременно сопровождается развитием тревожно-депрессивных расстройств, увеличение e-AT к Хол-Р, ГАМК связано с нарушением когнитивных функций, увеличение e-AT к ОБМ, GFAP,  $Ca^{2+}$ -каналам тоже связано с проявлением КН, а именно нарушениями последовательности действий, скорости поиска данных и обработки полученной информации, гибкости мыслительного процесса и навыков координации «глаз-рука», вплоть до развития лобной деменции у данной категории больных. Возрастание содержания e-AT к S-100, Доф-Р и Хол-Р одновременно сопровождается развитием когнитивных и тревожно-депрессивных расстройств, а увеличение e-AT к Хол-Р и Доф-Р также взаимосвязано с нарушением когнитивных функций, вплоть до развития лобной деменции у данной категории больных.

Для определения когнитивных и тревожно-депрессивных проявлений при COVID-19 ассоциированных ИИ высокую чувствительность и специфичность имеет Госпитальная шкала депрессии (100%). Прогностическая ценность положительного результата оказалось самой высокой у теста HADS с депрессией (100%). Госпитальная шкала тревоги (97,8%) и ТРЧ (97,8%) тоже

показали высокую чувствительность, однако специфичность была выше у ТРЧ (93,75%). Для когнитивных тестов FAB и MMSE были отмечены довольно высокие показатели чувствительности (95,6%) и специфичности (100%), прогностическая ценность этих тестов была (100%). ТМТ-А (80,4%) и ТМТ-Б тесты (82,6%) показали относительно средние результаты по сравнению с другим когнитивным тестами, но эти же тесты показали высокую ценность положительного результата (100%).

Следовательно, Госпитальная шкала депрессии, Госпитальная шкала тревоги, БТЛД, MMSE являются высоко чувствительными, специфичными и точными методами определения КН и тревожно-депрессивных проявлений при COVID-19 ассоциированных ИИ, хотя все остальные маркеры также высоко специфичны, однако менее чувствительны и точны. Это свидетельствует о том, что для диагностики когнитивных и тревожно-депрессивных нарушений при COVID-19 ассоциированных ИИ обязательно следует применять эти шкалы. Все нейроиммунологические показатели тестов оказались высокочувствительными (100%).

Максимальную специфичность и точность показали е-АТ к NF-200, Сер-Р, GFAP, S-100. Прогностическая ценность положительного результата также была высока у этих нейроиммунологических показателей. Остальные результаты продемонстрировали относительно низкий уровень специфичности. Нейроиммунологические результаты е-АТ к Хол-Р, ОБМ, Глу-Р, ГАМК, Доф-Р показали высокую (96,15%) специфичность и точность. Относительно низкая специфичность отмечена у е-АТ к  $Ca^{+2}$  каналу (81,25%). Таким образом, все изученные нами нейроиммунологические маркеры оказались высокочувствительными, а максимальную специфичность и точность показали е-АТ к NF-200, Сер-Р, GFAP, S-100 с высокой прогностической ценностью положительного результата.

На основе проведенного исследования нами разработан и внедрен алгоритм диагностики COVID-19 ассоциированного ИИ с учетом клинико-

нейроиммунологических и когнитивных нарушений, которые позволят улучшить результаты лечения таких больных, а также определить краткосрочный и отдаленный прогноз заболевания.

Итак, у лиц с COVID-19 ассоциированными ИИ обнаружены различия в уровне естественных нейротропных аутоантител в сыворотках крови по сравнению с пациентами с ИИ без COVID-19. У пациентов, перенесших ОНМК на фоне COVID-19 пневмонии, обнаружена более усиленная продукция сывороточных аутоантител к нейробелкам и рецепторам нейромедиаторов, что может свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе заболевания, так как данный процесс напрямую связан с тяжелым течением ИИ. Возрастанием естественных нейротропных аутоантител может объясняться разнообразная симптоматика COVID-19, а также длительные осложнения коронавирусного заболевания (постковидные синдромы) у пациентов с ИИ. Доказанное участие естественных нейротропных антител дополняет существующие сегодня представления о дисрегуляторных механизмах нейроиммунных взаимодействий при коронавирусной инфекции. Изученные биомаркеры и регуляторы могут применяться в качестве нейровоспалительных, нейроиммунных, нейрокогнитивных, нейродегенеративных маркеров для диагностики и прогнозирования течения ИИ на фоне коронавирусной инфекции.

Таким образом, пандемия COVID-19 обратила внимание исследователей на проблематику вирус-индуцированного аутоиммунитета, аккумулируя в себе многочисленные направления как научных, так клинических работ, направленных на исследование иммунопатогенеза и терапии COVID-19 ассоциированных ИИ. Полученные результаты в ближайшем будущем могут послужить основой для разработки дополнительной иммунотерапии, нейрокогнитивной коррекции и реабилитации при данном заболевании.

**Научная новизна исследования** являет собой следующее:

впервые изучены клиничко-неврологические и нейрокогнитивные особенности COVID-19 ассоциированного ИИ с установлением частоты встречаемости различных форм когнитивных нарушений;

доказаны нейроиммунологические сдвиги у больных с COVID-19 ассоциированным ИИ путем сравнительного анализа содержания естественных нейротропных аутоантител к белкам S-100, GFAP, ОБМ, NF-200 и нейромедиаторам глутамату, ГАМК, дофамину, серотонину, холину и вольтаж-зависимому Са-каналу в сыворотке крови пациентов в динамике заболевания;

на основе клиничко-нейрокогнитивных и нейроиммунологических взаимосвязей определено ключевое звено иммунопатогенеза COVID-19 ассоциированного ИИ и когнитивных расстройств при данной патологии;

установлено диагностическое значение клиничко-нейроиммунологических признаков как предикторов когнитивных нарушений с возможностью их применения в оценке тяжести и прогнозе COVID-19 ассоциированного ИИ.

**Практические результаты исследования** заключаются в оптимизации методов ранней диагностики нейрокогнитивных расстройств и прогнозирования тяжести COVID-19 ассоциированного ИИ на основе комплексного клиничко-нейропсихологического и нейроиммунологического исследования. Результаты исследования позволят в дальнейшем разработать методы иммунотерапии, нейрокогнитивной коррекции и реабилитации пациентов с COVID-19 ассоциированным ИИ, соответствующие принципам доказательной медицины, которые позволят улучшить результаты лечения, а также краткосрочный и отдаленный прогноз заболевания.

**Достоверность результатов исследования** доказана методологическим подходом, а также результатами объективных методов исследования (лабораторно-инструментальных, клинических и статистических). Все полученные результаты и выводы основаны на принципах доказательной медицины. Статистическая обработка подтвердила достоверность полученных результатов.

### **Научная и практическая значимость результатов исследования.**

Научная значимость результатов исследования определяется тем, что полученные выводы и предложения имеют теоретическую значимость, которые вносят существенный вклад в изучение патогенеза и причинно-следственных связей нейроиммунологических расстройств и нарушений когнитивной системы у пациентов с COVID-19 посредством оценки клиничко-иммунологических изменений и нейропсихологического состояния.

Практическая значимость полученных результатов состоит в создании алгоритма диагностики и прогнозирования COVID-19 ассоциированных ИИ. Данный алгоритм, основанный на принципах доказательной медицины, позволит учитывать при диагностике клиничко-нейроиммунологические расстройства и когнитивные нарушения (КН), окажет содействие в совершенствовании методов лечения таких пациентов, а также в прогнозировании течения болезни.

**Апробация и внедрение результатов исследования.** Результаты данного исследования были обсуждены на 6-ти научно-практических конференциях, в том числе, на 3-х международных и 3-х республиканских, а также были внедрены в практику многопрофильной больницы Сурхандарьинской области (№35-Т от 24.02.2024 г.) и Андижанского филиала РНЦЭМП (№01/117 от 08.04.2024 г.). (заключение экспертного совета при Термезском филиале ТМА №6 от 06.02.2024 г.).

### **ВЫВОДЫ**

1. Клиничко-неврологическое исследование показало, что у больных с COVID-19 ассоциированными ИИ очаг находился в каротидном бассейне у 72% больных, в вертебро-базилярном бассейне у 28% пациентов, а в зависимости от патогенетического подтипа чаще наблюдался лакунарный (28,57%) и криптогенный инсульт (17,35%). По шкале NIHSS чаще отмечался тяжелый

ИИ (46%). По данным МСКТ грудной клетки чаще зарегистрирована легкая (37%) и среднетяжелая (42%) COVID-19 пневмония.

2. У пациентов с COVID-19 ассоциированными ИИ распространенность КН разной степени выраженности составила 98%. При суммировании баллов по результатам всех нейрокогнитивных шкал, без выявленных КН оказалось 2% больных, с легкими КН было 24% пациентов, с умеренными КН – 39% пациентов, с тяжелыми КН (деменция) – 35% больных. Наиболее серьезные когнитивные расстройства были обнаружены в группе больных с большим поражением легких.

3. У больных с ИИ на фоне COVID-19 пневмонии выявлена более усиленная продукция сывороточных аутоантител к нейробелкам и рецепторам нейромедиаторов ( $p < 0,001$ ), чем у пациентов с ИИ без COVID-19, что сопровождало худшее течение ИИ и рассматривалось как предиктор неблагоприятного исхода заболевания. Оценка уровня e-AT в динамике болезни свидетельствует о наибольшем их возрастании на 28 день к белкам S-100, NF-200 и ОБМ, что может стать объяснением разнообразной симптоматики COVID-19 и его продолжительных последствий (постковидные синдромы) у лиц, перенесших ОНМК.

4. Была обнаружена прямая средняя корреляционная связь между содержанием e-AT к NF-200 ( $r=0,62$ ) и слабая прямая к белку S-100 ( $r=0,30$ ) и тяжестью ИИ по шкале NIHSS, что свидетельствовало об одновременном прогрессировании неврологических расстройств у пациентов с COVID-19 + ИИ по мере нарастания уровня e-AT к NF-200 и S-100. Была выявлена прямая сильная связь между уровнем e-AT к Сер-Р и баллами по Госпитальной шкале депрессии ( $r=0,78$ ), непрямым сильным связям между уровнем e-AT к Хол-Р и баллами по FAB ( $r=-0,7$ ), TPЧ ( $r=-0,62$ ) и непрямым средней связью по баллам MMSE ( $r=-0,52$ ). Отмечены непрямые средние связи между уровнем e-AT к ОБМ и баллам по TPЧ ( $r=-0,61$ ) и MMSE ( $r=-0,60$ ). Это доказало одновременное развитие КН и тревожно-депрессивных расстройств при приросте уровня e-AT к этим нейромедиаторам.

5. На основе проведенного исследования нами разработан и внедрен алгоритм диагностики COVID-19 ассоциированного ИИ с учетом клинико-нейроиммунологических и когнитивных нарушений, которые позволили улучшить результаты лечения таких больных, а также определить краткосрочный и отдаленный прогноз заболевания.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

Для совершенствования медицинской помощи пациентам с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами рекомендуется:

1. применение неврологами, инсультологами, реаниматологами, врачами общей практики нейропсихологических шкал для ранней диагностики и прогнозирования нейрокогнитивных и тревожно-депрессивных нарушений;

2. проведение ранней диагностики нейрокогнитивных расстройств у больных на начальных стадиях ишемического инсульта до развития тяжелой деменции и других нарушений, а также стратификации больных по группам с высоким риском формирования нейрокогнитивных и психо-эмоциональных нарушений;

3. использование значений нейроиммунологических маркеров, полученных в ходе исследования, для констатации выраженности аутоиммунных процессов и течения COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абдуллаева М.И. Естественные нейротропные аутоантитела к нейрорецепторам при хронической алкогольной интоксикации // Вестник ТМА. – 2019. – №2. – С. 50-53.

2. Алферова В., Гехт Б., Полетаев А.Б., Абросимова А.А., Беликова Л.П., Чумакова А.А., Николаева Т.Я., Гусев Е.И. Нейротропные естественные аутоантитела класса IgG в сыворотке крови больных с ишемическим инсультом // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2008. – Т. 108, № 1. – С. 56-60.

3. Анаев Э.Х., Княжеская Н.П. Коагулопатия при COVID-19 на антикоагулянтную терапию // Практическая пульмонология. – 2020. – №1. <https://cyberleninka.ru/article//koagulopatiya-pri-covid-19> focus -na-antikoagulyantnuyu terapiyu

4. Андреев В.В., Подунов А.Ю., Лапин Д.С., Гиляева З.Л., Никифорова Е.Н., Голиков К.В., Руденко Д.И. Клинико-патогенетические особенности церебрального инсульта у больных с новой коронавирусной инфекцией (COVID-19) // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – №19 (3). – С. 46-56. <https://doi.org/10.24884/1682-6655-2020-19-3-46-56>

5. Антонова О.М., Васильев А.А., Смирнов И.И. Неврологические последствия SARS-COV-2: Особенности диагностики и терапии // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. – 2020. – №120 (11). – С. 22–28.

6. Астахин А.В., Евлашева О.О., Левитан Б.Н. Основной белок миелина и нейронспецифическая енолаза сыворотки крови при заболеваниях печени различной этиологии // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 2. – URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=26162>.

7. Атаниязов М.К., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р. Характерные особенности инсульта при COVID-19 // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. – 2021. – №2. – С. 14-17.

8. Ахмеджанова З.Б., Маджидова Я.Н. Значение нейробиомаркеров (антител к GFAP, белку S-100, серотониновым и дофаминовым рецепторам) в развитии когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией головного мозга при COVID-19 // Неврология, – 2023. – №3. – С. 2-5.

9. Ахророва Ш.Б., Нуруллаев Н.Н. Когнитивные нарушения при постковидном синдроме // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. Спец. Выпуск 1. – 2021. – С. 161-164.

10. Бакиров А.А., Рахимова Л.И. Влияние коронавирусной инфекции на центральную нервную систему и когнитивные функции // Российский журнал неврологии. – 2021. – №26 (4). – С. 125–131.

11. Белова А.Н. Шкалы, тесты и опросники в неврологии и нейрохирургии. Руководство для врачей и научных работников. – М.: 2004. – 432 с.

12. Бобоев У. Б., Ибрагимов Ж.Т. Научное изыскание SARS-COV-2 и его влияние на когнитивные расстройства у испытуемые после инсульта // Ташкентский медицинский журнал. – 2021. – №5 (2). – С. 35–41.

13. Вельтищев Ю.В., Шевченко Е.С. SARS-COV-2 и психоневрологические последствия: текущие данные и прогностическая оценка // Российский вестник неврологии и психиатрии. – 2020. – №29 (3). – С. 18–24.

14. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 10, утверждены Минздравом России, 08.02.2021.

15. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», версия 15, утверждены Минздравом России, 22.02.2022.

16. Горбатов В.Ю., Фомина В.Г., Давыдова Т.В. Влияние антител к глутамату на память крыс с экспериментальной болезнью Альцгеймера // Нейроиммунология. – 2009. – Т. 8, №1. – С. 26-27.

17. Гуломов К.Ж., Каримов А.Х. SARS-COV-2 ва унинг психоневрологик асоратлари: гипотезалар ва амалий ёндашувлар // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2020. – №26 (4). – С. 52–58.

18. Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Бойко А.Н., Вознюк И.А., Лащ Н.Ю., Сиверцева С.А., Спирин Н.Н., Шамалов Н.А. Новая коронавирусная инфекция (COVID-19) и поражение нервной системы: механизмы неврологических расстройств, клинические проявления, организация неврологической помощи // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2020. – Т.120, №6. – С.7-16.

19. Густов А.В., Антипенко Е.А. Когнитивные расстройства в неврологии: методы диагностики, пути коррекции: монография, 3-е изд., испр. и доп. – Нижний Новгород, 2013. – 190 с.

20. Давыдова Т.В., Воскресенская Н.И., Горбатов В.Ю., Фомина В.Г., Доронина О.А., Максимова И.В. Особенности образования аутоантител к глутамату при деменциях альцгеймеровского типа // Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2009. – Т. 147, № 4. – С. 385-387.

21. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации // Лечащий врач. – 2021. – №2. – С. 54-60.

22. Еремин М.С., Климов П.Н. Инсульт с ишемическим патогенезом на фоне SARS-COV-2: Влияние на исходы заболевания // Международный медицинский журнал. – 2021. – №10 (1). – С. 68–75.

23. Жураев С.А., Ибрагимов Ж.Х. Ишемик инсульт ва SARS-COV-2: клиник-когнитив ўзгаришлар // Тиббиёт илмий журнали. – 2021. – №7 (4). – С. 34–40.

24. Захаров А.Л., Иванова Ю.В., Максимова Н.С. SARS-COV-2 и аутоиммунные механизмы нейровоспаления // Вестник современной медицины. – 2021. – №20 (6). – С. 49–56.

25. Заболотная С.В., Боголепова А.Н., Таирова Р.Т. COVID-19-ассоциированный инсульт // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121, № 8-2. – С. 5-10.

26. Исмаилова Н.Ш., Эргашев М.А. SARS-COV-2 инфекциясининг нерв тизимига таъсири // Ўзбекистон тиббиёт журнали. – 2020. – №22 (3). – С. 72–79.

27. Калинин Д.П. Когнитивные расстройства у больных в раннем восстановительном периоде ишемического инсульта: автореф. ... канд. мед. наук. – Санкт-Петербург, 2019. – 26 с.

28. Каримов А.Х., Юлдошев А.Х. SARS-COV-2 и инсульт с ишемическим патогенезом: комплексный детальное изучение нейроиммунных изменений // Ташкентский медицинский журнал. – 2021. – №6 (1). – С. 102–110.

29. Коваленко Е.А. Постинсультные когнитивные нарушения и их роль в приверженности терапии у пациентов, перенесших ишемический инсульт: автореф. ... канд. мед. наук. – Москва, 2018. – 28 с.

30. Маджидова Ё., Ахмеджанова З. Неврологические проявления при коронавирусной болезни у больных с ХИМ // Неврология. – 2023. – №1 (3). – С. 59. <https://inlibrary.uz/index.php/nevrologiya/article/view/19696>

31. Маматова Ф.А., Одинаев Ш.Т. Постковидный синдром и его влияние на когнитивные функции // Медицинский вестник Узбекистана. – 2021. – №18 (2). – С. 29–34.

32. Мартынов М.Ю., Боголепова А.Н., Ясаманова А.Н. Эндотелиальная дисфункция при COVID-19 и когнитивные нарушения // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, №6. – С. 93-99.

33. Муминов Д. Клиническо-патогенетические особенности течения COVID-19 (данные ретроспективного анализа) // Журнал биомедицины и практики. – 2023. – №1 (3/2). – С. 220–226.

34. Мягкова М.А., Петроченко С.Н., Орлова Е.А. Анализ естественных антител к глутамату и ГАМК для оценки тренировочного процесса спортсмена // Современные проблемы науки и образования. – 2018. – № 5. URL: <https://science-education.ru/ru/article/view?id=27984>

35. Назаров С.Р., Умидов Х.Х. Нейровоспаление и SARS-COV-2: Аутоиммунные аспекты и риск ишемического инсульта // Ташкентский научный медицинский журнал. – 2021. – №3 (4). – С. 89–97.

36. Насонов Е.Л., Бекетова Т.В., Решетняк Т.М., Лиля А.М., Ананьева Л.П., Лисицына Т.А., Соловьев С.К. Коронавирусная болезнь 2019 (COVID-19) и иммуновоспалительные ревматические заболевания: на перекрестке проблем тромбовоспаления и аутоиммунитета // Научно-практическая ревматология. – 2020. – №58 (4). – С. 353-367.

37. Одинаев Ш.Т., Абдуллаев Б.И. Транзиторные ишемические атаки и SARS-COV-2: Влияние на когнитивные расстройства // Журнал неврологии Узбекистана. – 2020. – №15 (7). – С. 22–30.

38. Орлова В.А., Михайлова И.И., Минутко В.Л., Симонова А.В., Погодина Е.А. Аномалии уровней сывороточных аутоантител к антигенам нервной ткани у больных шизоаффективным психозом: связь с вирусами группы герпеса // Доктор Ру. – 2020. – №19 (4). – С. 43–49. DOI: 10.31550/1727-2378-2020-19-4-43-49
39. Петрова О.Н., Никитин А.П. Цитокиновый шторм при SARS-COV-2 и его влияние на нервную систему // Медицинский вестник России. – 2020. – №14 (12). – С. 37–43.
40. Петриков С.С., Боровкова Н.В., Попугаев К.А., Сторожева М.В., Квасников А.М., Годков М.А. Аутоантитела к интерферону альфа и их значение при COVID-19 // Инфекция и иммунитет. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 279–287. doi: 10.15789/2220-7619-AAA-1789
41. Полетаев А.Б. Иммунология и иммунопатология. М.: МИА; 2008. – 207 с.
42. Полетаев А.Б., Алферова В.В., Абросимова А.А., Комиссарова И.А., Соколов М.А., Гусев Е.И. Естественные нейротропные аутоантитела и патология нервной системы // Нейроиммунология. – 2003. – №1 (1). – С. 11-17.
43. Рамазанов Г.Р., Магомедов Т.А., Хамидова Л.Т., Рыбалко Н.В., Петриков С.С., Шамалов Н.А. Этиология криптогенного инсульта // Журнал им. Н.В. Склифосовского «Неотложная медицинская помощь». – 2019. – №8 (3). – С. 302-314.
44. Расулова Х.А., Азизова Р.Б. Естественные нейротропные аутоантитела в сыворотке крови больных, страдающих эпилепсией // Вестник РАМН. – 2014. – №5–6. – С. 111–115.
45. Расулова Х.А. Клинико-биохимические особенности ишемических инсультов в зависимости от патогенетической гетерогенности: Монография. – Ташкент, «NurFayz Nashriyoti», 2018. – 172 с.
46. Расулова Х.А. COVID-19 ва неврологик асоратлар: нималарни кутиш мумкин, қандай чоралар кўриш керак? // Журнал «Сихат-саломатлик». – Ташкент, 2020. – №7. – С. 1-3.

47. Рахимбаева Г.С., Шодиев У.Д. Постковидный церебрастенический синдром // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. Спец. Выпуск 1. – 2021. – С. 161-164.

48. Романова Г.А., Шакова Ф.М., Горбатов В.Ю., Квашенникова Ю.Н., Давыдова Т.В. Антитела к глутамату при экспериментальном ишемическом повреждении головного мозга // Нейроиммунология. – 2009. – Т. 8., №1. – С. 89.

49. Садилов А.А., Мавлянов И.Р., Алиева Д.А., Махмудов Д.Э., Юлчиев С.Т., Даминова С.Т., Абдумаджидов М.А., Кирьякиду Э.Х. Вакцинирование спортсменов против COVID-19 в Узбекистане // Методическое руководство. – Ташкент, 2021. – 30 с.

50. Садилова Г.К., Маджидова Ю.Н., Мансурова Н.А., Темирова М.К., Абидова М.А., Азимова Н.М., Мамарасулов С. Клинические неврологические проявления COVID-19 // Евразийский вестник педиатрии. – 2022. – №3 (14). – С. 49-55.

51. Серова М.И. Психические и умственные дисфункции у испытуемые с SARS-COV-2 // Российский журнал психиатрии. – 2021. – №5 (9). – С. 41–47.

52. Туйчиев Л.Н., Рахимбаева Г.С., Газиева Ш.Р., Атаниязов М.К. Новая коронавирусная инфекция и постковидные неврологические последствия заболевания // Вестник ТМА. – 2021. – № 2. – С. 45-50.

53. Федин А.И. Неврологическая клиническая патология, ассоциированная с COVID-19 // Новости неврологии. – 2020. – №4. – С.2-8.

54. Ходжиева Д.Т. Влияние нейроиммунологических показателей больных с ишемическим инсультом на развитие постинсультной деменции // Новый день в медицине. – 2019. – №. 4. – С. 100-105.

55. Черний В.И., Городник Г.А., Куглер С.Е. Оценка степени повреждения мозговой ткани методом иммунохимического анализа в острейшем периоде ишемического инсульта // Междунар. неврол. журн. – 2014. – №4 (66). – С. 53-58.

56. Шамсиев О. Б., Абдуллаев Д.Ж. Психоэмоциональные и когнитивные расстройства у испытуемых с SARS-COV-2 // Современная неврология. – 2021. – №12 (2). – С. 25–32.

57. Якубова М.М., Рузиева С.Х., Файзиева М.Д. Клинические особенности нарушения обоняния и вкуса при COVID–19 // Журнал неврологии и нейрохирургических исследований. Спец. Выпуск 1. – 2021. – С. 92-95.

58. Acharya A., Kevadiya B.D., Gendelman H.E., Byrareddy S.N. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction // J Neuroimmune Pharmacol. – 2020. – №15 (2). – P. 167-173. doi: 10.1007/s11481-020-09924-9.

59. Ahmad I., Rathore F.A. Neurological manifestations and complications of SARS-COV-2: A literature review // Journal of Clinical Neuroscience. – 2020. – №77. – P. 8–12. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.05.017>

60. Akhmerov A., Marbán E. SARS-COV-2 and the heart // Circulation Research. – 2020. – №126 (10). – P. 1443–1455. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317055>

61. Almeria M., Cejudo J.C., Sotoca J., Deus J., Krupinski J. Cognitive profile following COVID-19 infection: Clinical predictors leading to neuropsychological impairment // Brain Behav Immun Health. – 2020. – Vol. 9. – P. 100163. doi: 10.1016/j.bbih.2020.100163.

62. Almutairi M.M., Sivandzade F., Albekairi T.H., Alqahtani F., Cucullo L. Neuroinflammation and Its Impact on the Pathogenesis of COVID-19 // Front Med (Lausanne). – 2021. – Vol. 8. – P. 745789. doi: 10.3389/fmed.2021.745789.

63. Al-Ramadan A., Rabab'h O., Shah J., Gharaibeh A. Acute and Post-Acute Neurological Complications of COVID-19 // Neurol Int. – 2021. – Vol. 13 (1). – P. 102-119. doi: 10.3390/neurolint13010010.

64. Alquisiras-Burgos I., Peralta-Arrieta I., Alonso-Palomares L.A., Torres I. Neurological symptoms and SARS-CoV-2 infection: SARS-COV-2's influence on the central nervous system // Journal of Neurovirology. – 2021. – Vol. 27. – P. 175–180. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00883-0>

65. Amalia L. Glial Fibrillary Acidic Protein (GFAP): Neuroinflammation Biomarker in Acute Ischemic Stroke // *J Inflamm Res.* – 2021. – Vol. 14. – P. 7501-7506. doi: 10.2147/JIR.S342097.

66. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A., Kabesch M., Leppert D. SARS-COV-2 and the brain: Impact on the mental health and psychosocial well-being // *Journal of Neurology.* – 2020. – Vol. 267 (11). – P. 3564–3569. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10146-3>

67. Anogianakis G., Daios S., Topouzis N., Barmpagiannos K., Kaiafa G., Myrou A., Ztriva E., Tsankof A., Karlafti E., Anogeianaki A. et al. Current Trends in Stroke Biomarkers: The Prognostic Role of S-100 Calcium-Binding Protein B and Glial Fibrillary Acidic Protein // *Life.* – 2024. – Vol. 14. – P. 1247. <https://doi.org/10.3390/life14101247>

68. Arabi Y.M., Casaer M.P., Chapman M., Heyland D.K., Ichai C., Marik P.E., Martindale R.G., McClave S.A., Preiser J.C., Reignier J., Rice T.W., Van den Berghe G., van Zanten A.R.H., Weijs P.J.M. The intensive care medicine research agenda in nutrition and metabolism // *Intensive Care Med.* – 2017. – Vol. 43 (9). – P. 1239-1256. doi: 10.1007/s00134-017-4711-6.

69. Arino H., Gresa-Arribas N., Blanco Y. et al. Cerebellar ataxia and glutamic acid decarboxylase antibodies: Immunologic profile and long-term effect of immunotherapy // *JAMA Neurol.* – 2014. – Vol. 71. – P. 1009-1016.

70. Arumugam T., Simeone D.M., Schmidt A.M., Logsdon C.D. S-100P stimulates cell proliferation and survival via receptor for activated glycation products (RAGE) // *J. Biol. Chem.* – 2004. – Vol. 279 (7). – P. 5059–5065. doi: 10.1074/jbc.M310124200

71. Atmaca M.M., Bülbül N.G., Ateş M.F., Selbest B., Eren F., Güler S., Şimşek U.B., Yetkin M.F., Akcakoyunlu M., Biçer E.Ö., Kılıç S., Yetkin N.A. et al. Incidence and Features of Acute Ischemic Stroke in Patients Hospitalized with COVID-19: A Multi-center Study in Turkey // *Noro Psikiyatrs Ars.* – 2024. – Vol. 67 (3). – P. 241-247. doi: 10.29399/npa.28493.

72. Attademo L., Bernardini F. Are dopamine and serotonin involved in COVID-19 pathophysiology? // *Eur J Psychiatry*. – 2021. – Vol. 35 (1). – P. 62-63. doi: 10.1016/j.ejpsy.2020.10.004.

73. Azarpazhooh M.R., Morovatdar N., Avan A., Phan T.G., Divani A.A., Yassi N., Stranges S., Silver B., Biller J., Tokazebani Belasi M. SARS-COV-2 pandemic and burden of non-communicable diseases: An ecological study on data of 185 countries // *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*. – 2020. – №29 (9). – P. 104856. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104856>

74. Bagheri S.H.R., Khalili N. Neurological manifestations and neuro-invasive mechanisms of SARS-CoV-2 // *European Journal of Neurology*. – 2020. – №27 (11). – P. 2349–2352. <https://doi.org/10.1111/ene.14368>

75. Balcom E.F., Nath A., Power C. Acute and chronic neurological disorders in SARS-COV-2: Potential mechanisms of disease // *Brain*. – 2021. – №144 (12). – P. 3576–3585. <https://doi.org/10.1093/brain/awab151>

76. Beach S.R., Praschan N.C., Hogan C., Dotson S., Merideth F., Kontos N., Fricchione G.L. Delirium in SARS-COV-2: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement // *General Hospital Psychiatry*. – 2020. – №65. – P. 47–53. <https://doi.org/10.1016/j.genhosppsy.2020.05.008>

77. Belani P., Schefflein J., Kihira S., Rigney B., Delman B.N., Mahmoudi K., Mocco J., Majidi S., Yeckley J., Aggarwal A., Lefton D., Doshi A.H. COVID-19 Is an Independent Risk Factor for Acute Ischemic Stroke // *AJNR Am J Neuroradiol*. – 2020. – Vol. 41 (8). – P. 1361-1364. doi: 10.3174/ajnr.A6650.

78. Beristain-Covarrubias N., Perez-Toledo M., Thomas M.R., Henderson I.R., Watson S.P., Cunningham A.F. Understanding Infection-Induced Thrombosis: Lessons Learned From Animal Models // *Front Immunol*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2569. doi: 10.3389/fimmu.2019.02569.

79. Bermejo-Martin J.F., Almansa R., Menéndez R., Mendez R., Torres A. Lymphopenic community acquired pneumonia as signature of severe SARS-COV-

2 infection // Journal of Infection. – 2020. – №80 (5). – e23–e24.  
<https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.02.023>

80. Beyrouti R., Adams M.E., Benjamin L., Cohen H., Farmer S.F., Goh Y.Y., Jager H.R. Characteristics of ischaemic stroke associated with SARS-COV-2 // Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry. – 2020. – №91 (8). – P. 889–891.  
<https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>

81. Boronat A., Sabater L., Saiz A. et al. GABAB receptor antibodies in limbic encephalitis and anti-GAD-associated neurologic disorders // Neurology. –2011. – Vol. 76. – P. 795-800.

82. Butler M., Barron J., Yang M. SARS-COV-2 and its implications on the nervous system // Neurological Research and Practice. – 2020. – №2. – P. 37.  
<https://doi.org/10.1186/s42466-020-00089-5>

83. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., Bullock T.A., McGary H.M., Khan J.A., Brito-Sierra A.D. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier // Neurobiology of Disease. – 2020. – №146. – P. 105131.  
<https://doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131>

84. Carfi A., Bernabei R., Landi F. Persistent symptoms in patients after acute SARS-COV-2 // JAMA. – 2020. – №324 (6). – P. 603–605.  
<https://doi.org/10.1001/jama.2020.12603>

85. Chaumont H., San-Galli A., Martino F., Couratier C., Rouhart F., Maillart E. Mixed central and peripheral nervous system complications in severe SARS-CoV-2 infection // Neurology Neuroimmunology & Neuroinflammation. – 2020. – №7 (5). – P. e803. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000803>

86. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H., Wang T., Zhang X., Chen H., Yu H., Zhang X., Zhang M., Wu S., Song J., Chen T., Han M., Li S., Luo X., Zhao J., Ning Q. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease // J. Clin. Invest. – 2020. – Vol. 130 (5). – P. 2620-2629. doi: 10.1172/JCI137244.

87. Cho S.M., White N., Premraj L., Battaglini D., Fanning J., Suen J., Bassi G.L., Fraser J., Robba C., Griffiee M., Singh B., Citarella B.W., Merson L., Solomon T., Thomson D.; ISARIC Clinical Characterisation Group. Neurological manifestations of COVID-19 in adults and children // *Brain*. – 2023. – Vol. 146 (4). – P. 1648-1661. doi: 10.1093/brain/awac332.

88. Chou S.H.Y., Beghi E., Helbok R., Moro E., Sampson J., Altamirano V., Ishaque T. Global incidence of neurological manifestations among patients hospitalized with SARS-COV-2: A report for the GCS-NeuroCOVID Consortium and the ENERGY Consortium // *JAMA Network Open*. – 2021. – №4 (5). – P. e2112131. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2021.12131>

89. Chung M., Bernheim A., Mei X., Zhang N., Huang M., Zeng X., Jacobi A. CT imaging features of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) // *Radiology*. – 2020. – №295 (1). – P. 202–207. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020200230>

90. Coen M., Allali G., Bridel C., Serratrice J., Zaquot P. SARS-COV-2 and herpes simplex virus encephalitis // *Annals of Neurology*. – 2020. – №88 (4). – P. 864–866. <https://doi.org/10.1002/ana.25875>

91. Conde Cardona G., Quintana Pájaro L.D., Quintero Marzola I.D., Ramos Villegas Y., Moscote-Salazar L.R. Neurotropism of SARS-CoV 2: Mechanisms and manifestations // *Journal of the Neurological Sciences*. – 2020. – №412. – P. 116824. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2020.116824>

92. Conti P., Caraffa A., Gallenga C.E., Ross R., Kritas S.K., Frydas I., Younes A., Ronconi G. Coronavirus-19 (SARS-CoV-2) induces acute severe lung inflammation via IL-1 causing cytokine storm in COVID-19: a promising inhibitory strategy // *J Biol Regul Homeost Agents*. – 2020. – Vol. 34 (6). – P. 1971-1975. doi: 10.23812/20-1-E.

93. Coolen T., Lolli V., Sadeghi N., Rovai A., Trotta N., Taccone F.S., Henrard S. Early postmortem brain MRI findings in SARS-COV-2 non-survivors // *Neurology*. – 2020. – №95 (14). – P. e2016–e2027. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010116>

94. Crowe Jr J.E. Human antibodies for viral infections // *Annual Review of Immunology*. – 2022. – №40. – C. 349-386.

95. Danzi G.B., Loffi M., Galeazzi G., Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? // *Eur Heart J*. – 2020. – Vol. 41(19). – P. 1858. doi: 10.1093/eurheartj/ehaa254.

96. Delamarre L., Gollion C., Grouteau G., Chappard D., Degos V. Encephalopathies associated with severe SARS-COV-2: A multicenter retrospective cohort study // *Journal of Neurology*. – 2020. – №267 (12). – P. 3477–3484. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10009-6>

97. Demir E., Yigit D. Cognitive dysfunction in SARS-COV-2 survivors and potential neural mechanisms: A comprehensive review // *Clinical Neurology and Neurosurgery*. – 2021. – №203. – P. 106571. <https://doi.org/10.1016/j.clin-neuro.2021.106571>

98. Dhamoon M.S., Thaler A., Gururangan K., Kohli A. et al. Acute cerebrovascular events with COVID-19 Infection // *Stroke*. – 2021. – Vol. 52 (1). – P. 48-56. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031668.

99. Dixon L., Varley J., Gontsarova A., Mallon D., Tona F., Muir D., Galea I. SARS-COV-2-related acute necrotizing encephalopathy with brain stem involvement in a patient with aplastic anemia // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95 (13). – P. 573–576. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010250>

100. Dotan A., Muller S., Kanduc D., David P., Halpert G., Shoenfeld Y. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity // *Autoimmun Rev*. – 2021. – Vol. 20 (4). – P. 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.

101. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., Lant S., Michael B.D., Easton A., Kneen R., Defres S., Sejvar J. Neurological associations of SARS-COV-2 // *The Lancet Neurology*. – 2020. – Vol. 19 (9). – P. 767–783. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30221-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30221-0)

102. Espinosa P.S., Rizvi Z., Sharma P., Hindi F., Filatov A. Neurological complications of SARS-COV-2: Encephalopathy // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (3). – P. e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>

103. European Stroke Organization (ESO) Executive Committee. (2020). Guidelines for management of ischemic stroke and transient ischemic attack during the SARS-COV-2 pandemic. European Stroke Organization.
104. Fang M., Zhong L., Jin X., Cui R., Yang W., Gao S., Lv J., Li B., Liu T. Effect of Inflammation on the Process of Stroke Rehabilitation and Poststroke Depression // *Front Psychiatry*. – 2019. – Vol. 10. – P. 184. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00184.
105. Farhadian S., Glick L., Vogels C.B.F., Thomas J., Chiarella J., Casanovas-Massana A., Yale IMPACT Research Team. Acute encephalopathy with elevated CSF inflammatory markers as the initial presentation of coronavirus disease 2019 (SARS-COV-2) // *Journal of NeuroVirology*. – 2020. Vol. 26 (5). – P. 770–777. <https://doi.org/10.1007/s13365-020-00812-1>
106. Favas T.T., Dev P., Chaurasia R., Chakravarthy K., Joseph B., Mahalingam P., Yoganathan S. Neurological manifestations of SARS-COV-2: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Clinical Neuroscience*. – 2020. – Vol. 79. – P. 30–36. <https://doi.org/10.1016/j.jocn.2020.07.007>
107. Ferrone S.R., Sanmartin M.X., Ohara J., Jimenez J.C., Feizullayeva C., Lodato Z., Shahsavarani S., Lacher G., Demissie S., Vialet J.M., White T.G., Wang J.J., Katz J.M., Sanelli P.C. Acute ischemic stroke outcomes in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *J. Neurointerv Surg*. – 2024. – Vol. 16 (4). – P. 333-341. doi: 10.1136/jnis-2023-020489.
108. Fifi J.T., Mocco J. SARS-COV-2 related stroke in young individuals // *Neurosurgery*. – 2020. – Vol. 87 (4). – E411–E412. <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa219>
109. Filatov A., Sharma P., Hindi F., Espinosa P.S. Neurological complications of coronavirus disease (SARS-COV-2): Encephalopathy // *Cureus*. – 2020. – Vol. 12 (3). – e7352. <https://doi.org/10.7759/cureus.7352>

110. Hosinian M., Qujeq D., Ahmadi A.A. The Relation between GABA and L-Arginine Levels With Some Stroke Risk Factors in Acute Ischemic Stroke Patients // *International Journal of Molecular and Cellular Medicine*. – 2016. – Vol. 5 (2). – P. 100-105.
111. Galea I., Dixon L., Galea R., Koch W. Neurovascular complications of SARS-COV-2 // *Stroke and Vascular Neurology*. – 2020. – Vol. 5 (4). – P. 329–334. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000585>
112. Gallus S., Stival C., Vinci M. Clinical and immunological characteristics of patients with SARS-COV-2 and neurological manifestations // *Neurological Sciences*. – 2021. – Vol. 42. – P. 1645–1654. <https://doi.org/10.1007/S-10072-020-04849-7>
113. Giannis D., Ziogas I.A., Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: SARS-COV-2, SARS-CoV-1, MERS-CoV, and lessons from the past // *Journal of Clinical Virology*. – 2020. – Vol. 127. – P. 104362. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104362>
114. Granholm A.C. Long-Term Effects of SARS-CoV-2 in the Brain: Clinical Consequences and Molecular Mechanisms // *J. Clin. Med*. – 2023. – Vol. 12 (9). – P. 3190. doi: 10.3390/jcm12093190.
115. Grasselli G., Zangrillo A., Zanella A., Antonelli M., Cabrini L., Castelli A. Baseline characteristics and outcomes of 1591 patients infected with SARS-CoV-2 admitted to ICUs of the Lombardy region, Italy // *JAMA*. – 2020. – Vol. 323 (16). – P. 1574–1581. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.5394>
116. Guadarrama-Ortiz P., Chores-Juárez E., Chavarría A., Reyes-Esquivel A.A., Palacios-Cruz L. Neurological aspects of SARS-CoV-2 infection: Mechanisms and manifestations // *Frontiers in Neurology*. – 2020. – Vol. 11. – P. 1039. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.01039>
117. Han H., Yang L., Liu R., Liu F., Wu K.L., Li J., Liu X.H., Zhu C.L. Prominent changes in blood coagulation of patients with SARS-CoV-2 infection // *Clin. Chem. Lab. Med*. – 2020. – Vol. 58 (7). – P. 1116-1120. doi: 10.1515/cclm-2020-0188.

118. Helbok R., Chou S.H.Y., Beghi E., Mainali S., Frontera J., Schreiner A. NeuroCOVID: It's time to tackle the biological and neurological impact of SARS-CoV-2 infection // *Neurocritical Care*. – 2020. – Vol. 33 (3). – P. 559–562. <https://doi.org/10.1007/s12028-020-01083-3>

119. Helms J., Kremer S., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Kummerlen C., Meziani F. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *New England Journal of Medicine*. – 2020. – Vol. 382 (23). – P. 2268–2270. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2008597>

120. Helms J., Tacquard C., Severac F., Leonard-Lorant I., Ohana M., Delabranche X., Merdji H., Clere-Jehl R., Schenck M., Fagot Gandet F., Fafi-Kremer S., Castelain V., Schneider F., Grunebaum L., Anglés-Cano E., Sattler L., Mermetes P.M., Meziani F.; CRICS TRIGGERSEP Group (Clinical Research in Intensive Care and Sepsis Trial Group for Global Evaluation and Research in Sepsis). High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study // *Intensive Care Med*. – 2020. – Vol. 46 (6). – 1089-1098. doi: 10.1007/s00134-020-06062-x.

121. Heneka M.T., Golenbock D., Latz E., Morgan D., Brown R. Immediate and long-term consequences of SARS-COV-2 infections for the development of neurological disease // *Alzheimer's Research & Therapy*. – 2020. – Vol. 12. – P. 69. <https://doi.org/10.1186/s13195-020-00640-3>

122. Iadecola C., Anrather J., Kamel H. Effects of SARS-COV-2 on the nervous system // *Cell*. – 2020. – Vol. 183 (1). – P. 16–27. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.08.028>

123. Iffah R., Gavins F.N.E. Thromboinflammation in coronavirus disease 2019: The clot thickens // *Br J Pharmacol*. – 2022. – Vol. 179 (10). – P. 2100-2107. doi: 10.1111/bph.15594.

124. Jaywant A., Tabacof L., Kaufman M. Cognitive impairment in individuals with history of SARS-COV-2 infection: A systematic review and meta-analysis // *Journal of Psychiatric Research*. – 2021. – Vol. 141. – P. 130–139. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.06.019>

125. John S., Kesav P., Mifsud V.A., Piechowski-Jozwiak B., Dibu J., Bayrlee A., Elkambergy H., Roser F., Elhammady M.S., Zahra K., Hussain S.I. Characteristics of Large-Vessel Occlusion Associated with COVID-19 and Ischemic Stroke // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – Vol. 41 (12). – P. 2263-2268. doi: 10.3174/ajnr.A6799.
126. Kamiloğlu B., Selçuk F., Mut S.E. Stroke in Patients with Active COVID-19 Infection: Case Series in a Single Center // *Cyprus J Med Sci.* – 2024. – Vol. 9 (5). – P. 355-358. doi:10.4274/cjms.2024.2024-41.
127. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., Yilmaz A., Lindh M., Nilsson S., Zetterberg H. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in SARS-COV-2 // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95 (12). – P. e1754–e1759. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010111>
128. Kamchatnov P.R., Chugunov A.V., Ruliaeva N.Iu., Dugin S.F., Buriachkovskaia L.I., Umarova Kh.Ia. Autoantibodies to glial fibrillary acid protein in patients with different forms of cerebral vascular pathology // *Zh. Nevrol. Psikhiatr. Im. S. S. Korsakova.* – 2008. – Vol. 108 (11). – P. 58-61.
129. Kandemirli S.G., Dogan L., Sarikaya Z.T., Kara S., Akinci C., Kaya D., Kaya Y., Yildirim D., Tuzuner F., Yildiz F.H., Karabacak A.I., Afsar N., Koyluoglu I. Brain MRI findings in patients in the intensive care unit with SARS-COV-2 infection // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297 (1). – E232–E235. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020201697>
130. Koralnik I.J., Tyler K.L. COVID-19: A Global Threat to the Nervous System // *Ann Neurol.* – 2020. – Vol. 88 (1). – P. 1-11. doi: 10.1002/ana.25807. PMID: 32506549; PMCID: PMC7300753.
131. Kremer S., Lersy F., de Sèze J., Ferré J.C., Maamar A., Carsin-Nicol B., Collange O., Bonneville F., Adam G., Martin-Blondel G., Rafiq M., Geeraerts T., Delamarre L. et al. Brain MRI Findings in Severe COVID-19: A Retrospective Observational Study // *Radiology.* – 2020. – Vol. 297 (2). – P. E242-E251. doi: 10.1148/radiol.2020202222.

132. Li Y., Li M., Wang M., Zhou Y., Chang J., Xian Y., Wang D., Mao L., Jin H., Hu B. Acute cerebrovascular disease following COVID-19: a single center, retrospective, observational study // *Stroke Vasc. Neurol.* – 2020. – Vol. 5 (3). – P. 279-284. doi: 10.1136/svn-2020-000431.
133. Li Y., Ling L., Li J., He X., et al. Circulating Inflammatory Markers in COVID-19-Related Ischemic Stroke: A Multicenter Retrospective Analysis // *Acta Neurologica Scandinavica.* – 2024. – <https://doi.org/10.1155/2024/9022806>
134. Lin S.H., Zhao Y.S., Zhou D.X., Zhou F.C., Xu F. Coronavirus disease 2019 (COVID-19): cytokine storms, hyper-inflammatory phenotypes, and acute respiratory distress syndrome // *Genes Dis.* – 2020. – Vol. 7 (4). – P. 520-527. doi: 10.1016/j.gendis.2020.06.009.
135. Liu J., Zhang J., Wang L.N. Gamma aminobutyric acid (GABA) receptor agonists for acute stroke // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2018. – Vol. 10 (10). – CD009622. doi: 10.1002/14651858.CD009622.pub5.
136. Liu Y.H., Wang Y.R., Wang Q.H., Chen Y., Chen X., Li Y., Cen Y., Xu C., Hu T. et al. Post-infection cognitive impairments in a cohort of elderly patients with COVID-19 // *Mol. Neurodegener.* – 2021. – Vol. 16 (1). – P. 48. doi: 10.1186/s13024-021-00469-w.
137. Lou M., Yuan D., Liao S., Tong L., Li J. Potential mechanisms of cerebrovascular diseases in COVID-19 patients // *J. Neurovirol.* – 2021. – Vol. 27 (1). – P. 35-51. doi: 10.1007/s13365-021-00948-2.
138. Lu Y., Li X., Geng D., Mei N., Wu P.Y., Huang C.C., Jia T., Zhao Y., Wang D., Xiao A., Yin B. Cerebral Micro-Structural Changes in COVID-19 Patients - An MRI-based 3-month Follow-up Study // *EClinicalMedicine.* – 2020 Vol. 25. – P. 100484. doi: 10.1016/j.eclinm.2020.100484.
139. Madjid M., Safavi-Naeini P., Solomon S.D., Vardeny O. Potential Effects of Coronaviruses on the Cardiovascular System: A Review // *JAMA Cardiol.* – 2020. – Vol. 5 (7). – P. 831-840. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1286. PMID: 32219363.

140. Malempati M., Patel M., Patel J. Ischemic stroke and COVID-19 infection — a review of clinical case reports // *Egypt J Intern Med.* – 2024. – Vol. 36. – P. 50. <https://doi.org/10.1186/s43162-024-00314-8>
141. Mao L., Jin H., Wang M., Hu Y., Chen S., He Q., Chang J., Hong C., Zhou Y., Wang D., Miao X., Li Y., Hu B. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77 (6). – P. 683-690. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2020.1127>
142. Mazza M.G., Palladini M., De Lorenzo R., Magnaghi C., Poletti S., Furlan R., Ciceri F. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study group; Rovere-Querini P, Benedetti F. Persistent psychopathology and neurocognitive impairment in COVID-19 survivors: Effect of inflammatory biomarkers at three-month follow-up // *Brain Behav Immun.* – 2021. – Vol. 94. – P. 138-147. doi: 10.1016/j.bbi.2021.02.021.
143. Mehta P., McAuley D.F., Brown M., Sanchez E., Tattersall R.S., Manson J.J.; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression // *Lancet.* – 2020. – Vol. 28. – P. 395 (10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
144. Meppiel E., Peiffer-Smadja N., Maury A., Bekri I., Delorme C., Desestret V., Gorza L., Hautecloque-Raysz G., Landre S., Lannuzel A., Moulin S., Perrin P., Petitgas P., Sellaï F., Wang A., Tattevin P., de Broucker T.; contributors to the NeuroCOVID registry. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry // *Clin Microbiol Infect.* – 2021. – Vol. 27 (3). – P. 458-466. doi: 10.1016/j.cmi.2020.11.005.
145. Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., Gupta A., Kamel H., Lin E., Lantos J., Schenck E.J., Goyal P., Bruce S.S., Kahan J. et al. Risk of Ischemic Stroke in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) vs Patients With Influenza // *JAMA Neurol.* – 2020. – Vol. 77 (11). – P. 1–7. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2730.
146. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimers Res Ther.* – 2020. – Vol. 12 (1). – P. 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.

147. Moriguchi T., Harii N., Goto J., Harada D., Sugawara H., Takamino J., Ueno M., Sakata H., Kondo K., Myose N., Nakao A., Takeda M., Haro H. et al. A first case of meningitis/encephalitis associated with SARS-Coronavirus-2 // *Int. J. Infect. Dis.* – 2020. – Vol. 94. – P. 55-58. doi: 10.1016/j.ijid.2020.03.062.

148. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S., Arnett D.K., Blaha M.J., Cushman M., Das S.R., de Ferranti S., Després J.P., Fullerton H.J., Howard V.J. et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2016 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* – 2016. – Vol. 133 (4). – P. e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350.

149. Najjar S., Najjar A., Chong D.J., Pramanik B.K., Kirsch C., Kuzniecky R.I., Pacia S.V., Azhar S. Central nervous system complications associated with SARS-CoV-2 infection: integrative concepts of pathophysiology and case reports // *J. Neuroinflammation.* – 2020. – Vol. 17 (1). – P. 231. doi: 10.1186/s12974-020-01896-0.

150. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Stroke.* – 2021. – Vol. 16 (2). – P. 137-149. doi: 10.1177/1747493020972922.

151. Nepal G., Rehrig J.H., Shrestha G.S., Shing Y.K., Yadav J.K., Ojha R., Pokhrel G., Tu Z.L., Huang D.Y. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review // *Crit Care.* – 2020. – Vol. 24 (1). – P. 421. doi: 10.1186/s13054-020-03121-z.

152. Nicholson P., Alshafai L., Krings T. Neuroimaging Findings in Patients with COVID-19 // *AJNR Am J Neuroradiol.* – 2020. – Vol. 41 (8). – P. 1380-1383. doi: 10.3174/ajnr.A6630.

153. Nielsen H.H., Soares C.B., Høgedal S.S., Madsen J.S., Hansen R.B., Christensen A.A., Madsen C., Clausen B.H., Frich L.H., Degn M., Sibbersen C., Lambertsen K.L. Acute Neurofilament Light Chain Plasma Levels Correlate With Stroke Severity and Clinical Outcome in Ischemic Stroke Patients // *Front Neurol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 448. doi: 10.3389/fneur.2020.00448.

154. Pantaleo G., Correia B., Fenwick C., Joo V.S., Perez L. Antibodies to combat viral infections: development strategies and progress // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2022. – Vol. 21 (9). – P. 676-696. doi: 10.1038/s41573-022-00495-3.
155. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L., Nortley R., Wiethoff S., Bharucha T., Jayaseelan D.L., Kumar G., Raftopoulos R.E., Zambreau L., Vivekanandam V., Khoo A., Gerald R., Chinthapalli K., Boyd E., Tuzlali H., Price G. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings // *Brain.* – 2020. – Vol. 143 (10). – P. 3104-3120. doi: 10.1093/brain/awaa240.
156. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // *Arch Virol.* – 2023. – Vol. 168 (6). – P. 171. doi: 10.1007/s00705-023-05801-x.
157. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D., Stone M., Patel S., Griffith B. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // *Radiology.* – 2020. – Vol. 296 (2). – E119-E120. doi: 10.1148/radiol.2020201187.
158. Prodjohardjono A., Vidyanti A.N., Susianti N.A., Sudarmanta, Sutarni S., Setyopranoto I. Higher level of acute serum VEGF and larger infarct volume are more frequently associated with post-stroke cognitive impairment // *PLoS One.* – 2020. – Vol. 15 (10). – P. e0239370. doi: 10.1371/journal.pone.0239370.
159. Puelles V.G., Lütgehetmann M., Lindenmeyer M.T., Sperhake J.P., Wong M.N., Allweiss L., Chilla S., Heinemann A., Wanner N., Liu S., Braun F., Lu S., Pfefferle S., Schröder A.S., Edler C., Gross O., Glatzel M., Wichmann D., Wiech T., Kluge S., Püeschel K., Aepfelbacher M., Huber T.B. Multiorgan and Renal Tropism of SARS-CoV-2 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383 (6). – P. 590-592. doi: 10.1056/NEJMc2011400.
160. Qureshi A.I., Baskett W.I., Huang W., Shyu D., Myers D., Raju M., Lobanova I., Suri M.F.K., Naqvi S.H., French B.R., Siddiq F., Gomez C.R., Shyu C.R. Acute Ischemic Stroke and COVID-19: An Analysis of 27 676 Patients. –

Stroke. – 2021. – Vol. 52 (3). – P. 905-912. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.031786.

161. Ragab D., Salah Eldin H., Taeimah M., Khattab R., Salem R. The COVID-19 Cytokine Storm; What We Know So Far // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1446. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446.

162. Romero-Sánchez C.M., Díaz-Maroto I., Fernández-Díaz E., Sánchez-Larsen Á., Layos-Romero A., García-García J., González E. et al. Neurologic manifestations in hospitalized patients with SARS-CoV-2: The ALBACOVID registry // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95 (8). – P. e1060–e1070. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000009937>

163. Roushdy T., Hamid E. A review on SARS-CoV-2 and stroke pathogenesis and outcome // *Egypt J Neurol Psychiatry Neurosurg.* – 2021. – Vol. 57. – P. 63. <https://doi.org/10.1186/s41983-021-00319-y>

164. Sharifi-Razavi A., Karimi N., Rouhani N. COVID-19 and intracerebral haemorrhage: causative or coincidental? // *New Microbes New Infect.* – 2020. – Vol. 35. – P. 100669. doi: 10.1016/j.nmni.2020.100669.

165. Shehata G.A., Lord K.C., Grudzinski M.C., Elsayed M., Abdelnaby R., Elshabrawy H.A. Neurological Complications of COVID-19: Underlying Mechanisms and Management // *Int J Mol Sci.* – 2021. – Vol. 22 (8). – P. 4081. doi: 10.3390/ijms22084081.

166. Singh S., Meher N., Mohammed A., Razab M.K.A.A., Bhaskar L.V.K.S, Nawi N.M. Neurological infection and complications of SARS-CoV-2: A review // *Medicine (Baltimore).* – 2023. – Vol. 102 (5). – P. e30284. doi: 10.1097/MD.00000000000030284.

167. Spudich S., Nath A. Nervous system consequences of COVID-19. // *Science.* – 2022. – Vol. 375 (6578). – P. 267-269. doi: 10.1126/science.abm2052.

168. Sun J.H., Tan L., Yu J.T. Post-stroke cognitive impairment: epidemiology, mechanisms and management // *Ann Transl Med.* – 2014. – Vol. 2 (8). – P. 80. doi: 10.3978/j.issn.2305-5839.2014.08.05.

169. Taquet M., Geddes J.R., Husain M., Luciano S., Harrison P.J. 6-month neurological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19: a retrospective cohort study using electronic health records // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8 (5). – P. 416-427. doi: 10.1016/S2215-0366(21)00084-5.
170. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R., Harrison P.J. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // *Lancet Psychiatry*. – 2021. – Vol. 8 (2). – P. 130-140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
171. Thakur K.T., Miller E.H., Glendinning M.D., Al-Dalahmah O., Banu M.A., Boehme A.K., Boubour A.L., Bruce S.S., Chong A.M., Claassen J., Faust P.L., Hargus G., Hickman R.A., Jambawalikar S. et al. COVID-19 neuropathology at Columbia University Irving Medical Center/New York Presbyterian Hospital // *Brain*. – 2021. – Vol. 144 (9). – P. 2696-2708. doi: 10.1093/brain/awab148.
172. Toniolo S., Di Lorenzo F., Scarioni M., Frederiksen K.S., Nobili F. Is the Frontal Lobe the Primary Target of SARS-CoV-2? // *J Alzheimers Dis*. – 2021. – Vol. 81 (1). – P. 75-81. doi: 10.3233/JAD-210008.
173. Vabret N., Britton G.J., Gruber C. et al. Immunology of COVID-19: Current state of the science // *Immunity*. – 2020. – Vol. 52 (6). – P. 910-941.
174. Van der Linden J., Almskog L., Liliequist A., Grip J., Fux T., Rysz S., Ågren A., Oldner A., Ståhlberg M. Thromboembolism, hypercoagulopathy, and antiphospholipid antibodies in critically ill Coronavirus disease 2019 patients: a before and after study of enhanced anticoagulation // *Crit. Care Explor*. – 2020 – Vol. 2 (12). – P. e0308. doi: 10.1097/CCE.0000000000000308.
175. Veleri S. Neurotropism of SARS-CoV-2 and neurological diseases of the central nervous system in COVID-19 patients// *Exp Brain Res*. – 2022. – Vol. 240 (1). – P. 9-25. doi: 10.1007/s00221-021-06244-z.
176. Voitenkov V.B., Ekusheva E.V. Concerning the Neurotropy and neuroinvasiveness of Coronaviruses // *Journal of Clinical Practice*. – 2020. – Vol. 11 (2). – P. 81-86. doi:10.17816/clinpract34890)

177. Xu S., Sy L.S., Hong V., Holmquist K.J., Qian L., Farrington P., Bruxvoort K.J., Klein N.P., Fireman B., Han B., Lewin B.J. Ischemic Stroke After Bivalent COVID-19 Vaccination: Self-Controlled Case Series Study // *JMIR Public Health Surveill.* – 2024. – Vol. 10. – P. e53807 doi: [10.2196/53807](https://doi.org/10.2196/53807)

178. Wang C., Pan R., Wan X., Tan Y., Xu L., Ho C.S., Ho R.C. Immediate Psychological Responses and Associated Factors during the Initial Stage of the 2019 Coronavirus Disease (COVID-19) Epidemic among the General Population in China // *Int J Environ Res Public Health.* – 2020. – Vol. 17 (5). – P. 1729. doi: [10.3390/ijerph17051729](https://doi.org/10.3390/ijerph17051729).

179. Wąsik N., Sokół B., Hołysz M., Mańko W., Juszkat R., Jagodziński P.P., Jankowski R. Serum myelin basic protein as a marker of brain injury in aneurysmal subarachnoid haemorrhage // *Acta Neurochir. (Wien).* – 2020. – Vol. 162 (3). – P. 545-552. doi: [10.1007/s00701-019-04185-9](https://doi.org/10.1007/s00701-019-04185-9).

180. Woo M.S., Malsy J., Pöttgen J., Seddiq Zai S., Ufer F., Hadjilaou A., Schmiedel S., Addo M.M., Gerloff C., Heesen C., Schulze Zur Wiesch J., Friese M.A. Frequent neurocognitive deficits after recovery from mild COVID-19 // *Brain Commun.* – 2020. – Vol. 2 (2). – fcaa205. doi: [10.1093/braincomms/fcaa205](https://doi.org/10.1093/braincomms/fcaa205).

181. Whyte C.S., Morrow G.B., Mitchell J.L., Chowdary P., Mutch N.J. Fibrinolytic abnormalities in acute respiratory distress syndrome (ARDS) and versatility of thrombolytic drugs to treat COVID-19 // *J Thromb Haemost.* – 2020. – Vol. 18 (7). – P. 1548-1555. doi: [10.1111/jth.14872](https://doi.org/10.1111/jth.14872).

182. World Health Organization. Clinical management of SARS-COV-2: Interim guidance, May 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>

183. World Health Organization. Coronavirus (COVID-2019) situation reports. Accessed June 15, 2020. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports/>

184. Wu Y., Xu X., Chen Z., Duan J., Hashimoto K., Yang L., Liu C., Yang C. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 18-22. doi: 10.1016/j.bbi.2020.03.031.

185. Yaghi S., Ishida K., Torres J., Mac Grory B., Raz E., Humbert K., Henninger N., Trivedi T., Lillemoe K., Alam S., Sanger M., Kim S., Scher E., Dehkharghani S., Wachs M., Tanweer O., Volpicelli F., Bosworth B., Lord A., Frontera J. SARS-CoV-2 and Stroke in a New York Healthcare System // *Stroke.* – 2020. – Vol. 51 (7). – P. 2002-2011. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030335.

186. Yin S., Huang M., Li D., Tang N. Difference of coagulation features between severe pneumonia induced by SARS-CoV2 and non-SARS-CoV2 // *J Thromb Thrombolysis.* – 2021. – Vol. 51 (4). – P. 1107-1110. doi: 10.1007/s11239-020-02105-8.

187. Zanin L., Saraceno G., Panciani P.P., Renisi G., Signorini L., Migliorati K., Fontanella M.M. SARS-CoV-2 can induce brain and spine demyelinating lesions // *Acta Neurochir (Wien).* – 2020. – Vol. 162 (7). – P. 1491-1494. doi: 10.1007/s00701-020-04374-x.

188. Zhang H., Penninger J.M., Li Y., Zhong N., Slutsky A.S. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target // *Intensive Care Med.* – 2020. – Vol. 46 (4). – P. 586-590. doi: 10.1007/s00134-020-05985-9.

189. Zhang S., Zhang J., Wang C., Chen X., Zhao X., Jing H., Liu H., Li Z., Wang L., Shi J. COVID-19 and ischemic stroke: Mechanisms of hypercoagulability (Review) // *Int J Mol Med.* – 2021. – Vol. 47 (3). – P. 21. doi: 10.3892/ijmm.2021.4854.

190. Zhang Y., Xiao M., Zhang S., Xia P., Cao W., Jiang W., Chen H., Ding X., Zhao H., Zhang H., Wang C., Zhao J., Sun X., Tian R., Wu W., Wu D., Ma J., Chen Y., Zhang D., Xie J., Yan X., Zhou X., Liu Z., Wang J. et al. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382 (17). – P. e38. doi: 10.1056/NEJMc2007575.

191. Zhang Z., Hua J., Chen L. The causal association between COVID-19 and ischemic stroke: a mendelian randomization study // *Virology*. – 2024. – Vol. 21 (1). – P. 280. doi: 10.1186/s12985-024-02548-y.
192. Zhao J., Rudd A., Liu R. Challenges and Potential Solutions of Stroke Care During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51 (5). – P. 1356-1357. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029701.
193. Zhou Y., Li W., Wang D., Mao L., Jin H., Li Y., Hong C., Chen S., Chang J., He Q., Wang M., Hu B. Clinical time course of COVID-19, its neurological manifestation and some thoughts on its management // *Stroke Vasc Neurol*. – 2020. – Vol. 5 (2). – P. 177-179. doi: 10.1136/svn-2020-000398.
194. Zubair A.S., McAlpine L.S., Gardin T., Farhadian S., Kuruvilla D.E., Spudich S. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review // *JAMA Neurol*. – 2020. – Vol. 77 (8). – P. 1018-1027. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.2065.

#### **Список публикаций по полученным результатам исследования.**

1. Расулова Х.А., Расулова М.А. COVID-19 билан ишемик инсульт ўтказган беморларда клиник-нейроиммунологик ва когнитив бузилишлар // *Tibbiyotda yangi kun*. – Ташкент, 2021. – №3 (35). – С. 69-72.
2. Rasulova Kh.A., Rasulova M.A. Neurological complications and results of COVID-19 and measures against them // *Евразийский вестник педиатрии*. – 2021. – 2 (9). – С. 47-51.
3. Расулова Х.А., Расулова М.А. COVID-19 оқибатида келиб чиқувчи неврологик асоратлар ва уларга қарши чора тадбирлар // *Журнал Биомедицины и практики*. – 2021. – Т. 6, №4. – С. 57-63.
4. Расулова Х.А., Расулова М.А. К вопросу изучения клинико-нейроиммунологических и когнитивных нарушений у больных с COVID-19 ассоциированными острыми нарушениями мозгового кровообращения // *Научно-*

практический журнал Заметки ученого. – 2021. – Часть 1, №9. – С. 121-125.

5. Rasulova Kh.A., Rasulova M.A. Clinical-neuroimmunological and cognitive disorders in patients with COVID-19 associated acute cerebral circulation disorders // Science and Education. – International Conference. – Antalya, Turkey, 31 July, 2021. – P. 54-56.

6. Rasulova Kh.A., Rasulova M.A. Clinical-neurological features of post-stroke cognitive impairment // Science and Education. – International Conference. – Antalya, Turkey, 31 July, 2021. – P. 57-58.

7. Расулова Х.А., Расулова М.А. Патогенетическая роль нейроиммунологических показателей в развитии когнитивного дефицита при COVID-19 ассоциированном инсульте // Сб. науч. тр. Междунар. конф. «Инновационное развитие науки и образования». – Павлодар, Казахстан, 12 августа, 2021. – С. 15-16.

8. Расулова Х.А., Расулова М.А. Инсульт, ассоциированный с COVID-19: клиничко-неврологические особенности // Сб. науч. тр. Междунар. конф. «Инновационное развитие науки и образования». – Павлодар, Казахстан, 12 августа, 2021. – С. 17.

9. Расулова Х.А., Расулова М.А. Иммунологический мониторинг содержания естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с COVID-19, ассоциированными ишемическими инсультами // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2023. – №3. – С. 152-156.

10. Расулова Х.А., Расулова М.А. Иммуноанализ естественных нейротропных аутоантител при COVID-19 ассоциированных ишемических инсультах // Педиатрия. – 2023. – №2. – С. 89-96.

11. Расулова Х.А., Расулова М.А. Клиничко-нейроиммунологические корреляции у больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами (на модели естественных нейротропных аутоантител) // Неврология. – 2023. – № 3 (95). – С. 8-17.

12. Rasulova M.A., Rasulova Kh.A. Serum Level of Neurotropic Autoantibodies in COVID-19 Associated Ischemic Stroke Patients // American Journal of Medicine and Medical Sciences. – 2023. – Vol. 13 (6). – P. 825-830.

13. Rasulova M.A., Rasulova Kh.A. Natural neurotropic autoantibodies in COVID-19 associated ischemic strokes // “Actual Problems of the Chemistry of Natural Compounds” International Conf. – Tashkent, March 15-16, 2023. – P. 32.

14. Rasulova Kh.A., Rasulova M.A. Immunological monitoring of the content of natural neurotropic autoantibodies in the blood serum of patients with COVID-19 associated ischemic strokes // Терапевтический вестник Узбекистана. – Мат. конф. «Инновационные технологии в диагностике и лечении внутренних заболеваний». – Ташкент, 19-20 мая, 2023. – №2. – С. 159-160.

15. Расулова Х.А., Расулова М.А. Нейрокогнитивные и тревожно-депрессивные расстройства при COVID-19 ассоциированных ишемических инсультах // Science and Innovation. – 2023. – С. 706-714.

16. Расулова Х.А., Расулова М.А. Анализ содержания естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами // Сб. науч. трудов междунар. науч.-

практич. конф., посв. 30-летию мед. фак. ОшГУ, а также 75-летию первого декана мед. фак., д.м.н., проф. Жеенбаева Ж.Ж. «Интеграция теории, образования и науки с прикладной медициной». 2-часть. – Ош (Киргизия). – 22-23 июня, 2023. – С. 117-129.

17. Rasulova K., Rasulova M. Prognostic Value of Natural Neurotropic Autoantibodies in COVID-19 Associated Ischemic Strokes // European Journal of Neurology. Abstracts of the 9<sup>th</sup> Congress of the EAN. – Budapest (Hungary), July 1-4, 2023. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 820. Poster EPV 692.

18. Расулова Х.А., Расулова М.А. Нейрокогнитивный статус больных при COVID-19 ассоциированных инсультах // «XXI-asr inson salomatligi; dolzarb mavzular, muammolar va innovatsiyalar» ilmiy talabalar anjumanı to‘plami. – Фергана, 16 ноября, 2023. – С. 384-392.

19. Расулова Х.А., Расулова М.А. Иммуноанализ естественных нейротропных аутоантител в сыворотке крови больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами // Медицинская иммунология. – 2024. – Т. 26, №6. – С. 1235-1246. (SCOPUS)

20. Расулова Х.А., Искандарова Д.Э., Расулова М.А., Усмонов С.С. COVID-19 фонида ишемик инсульт билан касалланган инсонларда когнитив бузилишлар // “Tibbiyotning dolzarb muammolariga innovatsion yondashuv”. - Resp. yosh olimlar ilmiy-amaliy anjumanı mater. to‘plami. – Андижон, 29 марта, 2024. – С. 180-182.

21. Расулова Х.А., Расулова М.А. Алгоритм диагностики и прогнозирования COVID-19 ассоциированных ишемических инсультов // Метод. рекомендации. – Термез, 2024. – С. 32.

22. Расулова Х.А., Расулова М.А. Схема «Алгоритм диагностики COVID-19 ассоциированного ишемического инсульта» // Патент на промышленный образец №SAP 20240042, дата приоритета 29.03.2024 (положительное решение).

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АГ	Артериальная гипертензия
АТИ	Атеротромботический инсульт
БТЛД	Батарея тестов для оценки лобной дисфункции
ВББ	Вертебробазилярный бассейн
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ГИ	Геморрагический инсульт
Глу-Р	Глутаматные рецепторы
ГЭБ	Гематоэнцефалический барьер
ДН	Дыхательная недостаточность
Доф-Р	Дофаминовые рецепторы
е-АТ	Естественные нейротропные аутоантитела
ИБС	Ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	Искусственная вентиляция легких
ИИ	Ишемический инсульт
ИМ	Инфаркт миокарда
ИФА	Иммуноферментный анализ
КБ	Каротидный бассейн
КИ	Криптогенный инсульт
КН	Когнитивные нарушения
КТ	Компьютерная томография
КШОПС	Краткая шкала оценки психического статуса
КЭИ	Кардиоэмболический инсульт
ЛИ	Лакунарный инсульт
МАТ	Моноклональные антитела
МКБ-10	Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем (десятый пересмотр)
МРТ	Магнитно-резонансная томография

МСКТ	Мультиспиральная компьютерная томография
ОБМ	Основной белок миелина
ОИИ	Острый ишемический инсульт
ОРВИ	Острая респираторная вирусная инфекция
ОРДС	Острый респираторный дистресс-синдром
ОНМК	Острые нарушения мозгового кровообращения
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
РИА	Радиоиммунный анализ
СД	Сахарный диабет
Сер-Р	Серотониновые рецепторы
СКВ	Системная красная волчанка
ТМТ-А, В	Тест слежения, часть А, В
ТРЧ	Тест рисования часов
УКР	Умеренные когнитивные расстройства
ХБП	Хроническая болезнь почек
Хол-Р	Холиновые рецепторы
ЦВБ	Цереброваскулярная болезнь
ЦВЗ	Цереброваскулярные заболевания
ЦНС	Центральная нервная система
ЧМТ	Черепно-мозговая травма
ЭБ	Эндогенный биорегулятор
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2
АНА	American Heart Association
ANA	Antinuclear antibody
ANCA	Anti-neutrophilic antibodies, антинейтрофильные цитоплазматические антитела
ASA	American Stroke Association
COVID-19	Coronavirus disease
ESO	European Stroke Organization
FAB	Frontal Assessment Battery

GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
IL	Interleukin
MMSE	Mini-Mental State Examination
NIHSS	National Institutes of Health Stroke Scale
NF-200	Neurofilament protein-200
TMT	Trail making test

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	3
ГЛАВА I. ПРОБЛЕМА ИЗУЧЕНИЯ ОСТРЫХ НАРУШЕНИЙ МОЗГОВОГО КРОВООБРАЩЕНИЯ В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19 (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	17
§1.1. Ишемический мозговой инсульт как клиническое проявление COVID-19. ....	8
§1.2. Гиперкоагуляция и тромбоз у пациентов с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами. ....	21
§1.3. Нейроиммунологические аспекты патогенеза COVID-19 ассоциированных ИИ. ....	14
§1.4. Нейрокогнитивные и тревожно-депрессивные расстройства при COVID-19 ассоциированных ишемических инсультах.....	18
ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИССЛЕДОВАНИЮ НЕЙРОКОГНИТИВНЫХ И НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ.....	27
§2.1. Общий дизайн исследования. ....	27
§2.2. Методы исследования .....	29
§2.2.1. Клинико-неврологические методы исследования. ....	29
§2.2.2. Нейрокогнитивные методы исследования. ....	31
§2.2.3. Лабораторно-инструментальные методы исследования .....	35
§2.2.4. Нейроиммунологические методы исследования. ....	36
§2.2.5. Статистические методы исследования. ....	37
ГЛАВА III. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И НЕЙРОКОГНИТИВНЫЙ СТАТУС БОЛЬНЫХ С COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫМИ ИШЕМИЧЕСКИМИ ИНСУЛЬТАМИ .....	38
§3.1. Клинико-неврологические особенности COVID-19 ассоциированных ишемических инсультов.....	38

§3.2. Нейрокогнитивный статус больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами. ....	46
ГЛАВА IV. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА И ВЗАИМОСВЯЗИ С КОГНИТИВНЫМИ НАРУШЕНИЯМИ ПРИ COVID-19 АССОЦИИРОВАННЫХ ИШЕМИЧЕСКИХ ИНСУЛЬТАХ.....	57
§4.1. Результаты иммуноанализа больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами в динамике заболевания. ....	57
§4.2. Корреляционные взаимосвязи между клинико-нейроиммунологическими показателями и когнитивными расстройствами у больных с COVID-19 ассоциированными ишемическими инсультами. ....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	83
ВЫВОДЫ.....	103
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	106
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	134