

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ УЗБЕКИСТАН
АНДИЖАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
ИНСТИТУТ**

«УТВЕРЖДАЮ»

**Председатель научно-технического
совета Министерства здравоохранения**

_____ **Ш.К.Атаджанов**
« ____ » _____ **2026 г.**

РАХИМОВА ШАХНОЗАХОН КОМИЛЖОН ҚИЗИ

АЗИЗОВА РАЪНО БАХОДИРОВНА

**ОЦЕНКА ВЗАИМОСВЯЗИ НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ
ПРИЗНАКОВ И НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ У
ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ**

(Монография)

Андижан - 2026

Рахимова Шахнозахон Комилжон қизи, Азизова Раъно Баходировна Оценка взаимосвязи нейроиммунологических признаков и неврологического состояния у подростков в постковидном периоде.

Монография. – Издательство «KAFOLAT TAFAKKUR». Андижан – 2026 год – 114 стр.

Монография посвящена актуальной проблеме современной детской неврологии – постковидному синдрому у подростков. В работе представлен комплексный анализ клинико-неврологических проявлений, нейроиммунологических маркеров и диагностических подходов. Рассматриваются особенности течения астенических, когнитивных и вегетативных нарушений, роль биомаркеров GFAP и MCP-1 в диагностике поражения ЦНС. Представлены практические рекомендации по диагностике и лечению постковидного синдрома у подростков.

Монография предназначена для детских неврологов, педиатров, врачей общей практики и студентов медицинских вузов.

Rahimova Shahnozaxon Komiljon qizi, Azizova Ra'no Bahodirovna. O'smirlarning postkovid davrida neuroimmunologik belgilar va неврологик holat o'rtasidagi o'zaro bog'liqlikni baholash.

Monografiya. – "KAFOLAT TAFAKKUR" nashriyoti. Andijon – 2026 yil – 114 bet.

Monografiya zamonaviy bolalar neurologiyasining dolzarb muammosi – o'smirlar orasidagi postkovid sindromiga bag'ishlangan. Ishda klinik-nevrologik ko'rinishlar, neuroimmunologik markerlar va diagnostik yondashuvlarning kompleks tahlili keltirilgan. Astenik, kognitiv va vegetativ buzilishlarning o'ziga xos xususiyatlari, markaziy asab tizimi zararlanishini diagnostikada GFAP va MCP-1 biomarkerlarining roli ko'rib chiqilgan. O'smirlarda postkovid sindromini diagnostika va davolash bo'yicha amaliy tavsiyalar berilgan.

Monografiya bolalar неврологлар, педиатрлар, umumiy amaliyot shifokorlari va tibbiyot oliygohi talabalari uchun mo'ljallangan.

Rakhimova Shakhnozaxon Komiljon qizi, Azizova Rano Bakhodirovna. Assessment of the relationship between neuroimmunological signs and neurological status in adolescents during the post-COVID period.

Monograph. – " KAFOLAT TAFAKKUR" Publishing House. Andijan – 2025 – 114 p.

The monograph addresses the current problem of modern pediatric neurology – post-COVID syndrome in adolescents. The work presents a comprehensive analysis of clinical-neurological manifestations, neuroimmunological markers, and diagnostic approaches. The features of asthenic, cognitive, and autonomic disorders are examined, along with the role of GFAP and MCP-1 biomarkers in diagnosing CNS damage. Practical recommendations for diagnosis and treatment of post-COVID syndrome in adolescents are provided.

The monograph is intended for pediatric neurologists, pediatricians, general practitioners, and medical students.

Рецензенты:

Бустанов О.Я. Заведующий кафедрой неврологии АГМИ доцент

Муратов Ф.Х. Профессор кафедры «Неврологии и медицинской психологии» ТашГМУ

Монография утверждена **научно-техническим советом Министерства здравоохранения**, протокол № ____ от _____ года.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД	Артериальное давление
ВАШ	Визуально-аналоговая шкала
ВНС	Вегетативная нервная система
ВСР	Вариабельность сердечного ритма
ГАМК	Гамма-аминомасляная кислота
ДИ	Доверительный интервал
ЖКТ	Желудочно-кишечный тракт
ИЛ	Интерлейкин
МКБ-10	Международная классификация болезней 10-го пересмотра
МРТ	Магнитно-резонансная томография
МСР-1	Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1
НСЕ	Нейроспецифическая енолаза
ОФЭКТ	Однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПКС	Постковидный синдром
ПНС	Периферическая нервная система
ПЦР	Полимеразная цепная реакция
СПИ	Скорость проведения импульса
СРБ	С-реактивный белок
СХУ/МЭ	Синдром хронической усталости/миалгический энцефаломиелит
ФНО- α	Фактор некроза опухоли-альфа
ЦНС	Центральная нервная система
ШАС	Шкала астенического состояния
ЭЭГ	Электроэнцефалография
ЭНМГ	Электронейромиография
АСЕ2	Ангиотензинпревращающий фермент 2
AUC	Площадь под ROC-кривой
CCL2	C-C motif chemokine ligand 2
CCR2	C-C chemokine receptor type 2
COVID-19	Coronavirus disease 2019
DTI	Диффузионно-тензорная томография
GFAP	Глиальный фибриллярный кислый протеин
IFN- γ	Интерферон-гамма
IgM	Иммуноглобулин М
MMSE	Краткая шкала оценки психического статуса

MoCA	Монреальская шкала оценки когнитивных функций
NfL	Нейрофиламенты легкой цепи
NRP1	Нейропиплин-1
OR	Отношение шансов
PASC	Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection
PCFS	Post-COVID-19 Functional Status Scale
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
POTS	Постуральная ортостатическая тахикардия
ROC	Receiver Operating Characteristic
SARS-CoV-2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2
TNF- α	Tumor necrosis factor-alpha
WHO	World Health Organization
фМРТ	Функциональная магнитно-резонансная томография
ПЭТ	Позитронно-эмиссионная томография

ВВЕДЕНИЕ

Осложнения после перенесенной коронавирусной инфекции разнообразны в связи с чем в 2020 году в МКБ-10 был внесен термин постковидный синдром (Post COVID-19 condition). Частота постковидного синдрома колеблется в пределах от 10,0% до 35,0% при неосложненном течении и может достигать 85,0% у пациентов, которые госпитализировались в стационар.¹ Каждое возникающее заболевание вызывает множество вопросов, на которые нет ответов, поскольку все его характеристики еще не выяснены. В случае SARS-CoV-2 большая часть исследований проводится у взрослых пациентов, тогда как научные работы по педиатрии единичны. Однако анализ уже имеющихся научных работ позволяет сделать вывод, что изучение данной проблемы является чрезвычайно актуальным.

В настоящее время во всем мире ведутся исследования по изучению неврологических осложнений у детей после коронавирусной инфекции. Сегодня открытым остается вопрос о механизме распространения SARS-CoV-2 в центральной нервной системе (ЦНС) и периферической нервной системе (ПНС), дисрегуляции нейроиммуноэндокринных сетевых взаимодействий в организме зараженного человека, современных возможностях фармакологической коррекции патобиохимических процессов в этой системе. Даже при наличии явных общих проявлений ПКС с прочими синдромами после инфекционных патологий, которые протекают нарушением ВНС, механизм развития пост ковидного синдрома ПКС имеет ряд пробелов, которые требуют дальнейшую исследовательскую работу для установления истинного пути формирования ПКС для создания результативной терапии. Учитывая большое количество людей, инфицированных SARS-CoV-2, необходимо проводить изучение функциональных нарушений нервной системы, а также относительное увеличение иммунологического компонента в ближайшем будущем. Поэтому полное понимание механизмов развития осложнений, степени их связи с COVID-19 и разработка схем лечения является одной из актуальных задач клинической медицины.

В нашей стране в настоящий момент проводится обширная работа по совершенствованию системы здравоохранения и социальной защиты населения, адаптации медицинской системы к требованиям мировых стандартов ранней диагностике, лечению и профилактике заболеваний. В связи с этим, определены важные задачи для поднятия уровня медицинского обслуживания населения на новый уровень «... повышение эффективности, качества и популярности медицинской помощи, а также сформирование системы медицинской стандартизации, внедрение высокотехнологичных методов диагностики и лечения, поддержки здорового образа жизни путем

¹ Доклад Всемирной организации здравоохранения, 2022.
http://www.who.int/nutrition/media_page/backgrounders_1_rus.pdf

создания эффективных моделей патронажной и диспансерной службы».² Исходя из этого, особенно важно определить структуру постковидного синдрома у детей с учетом клинических особенностей течения патологического процесса и роль медико–социальных факторов в их возникновении и развитии, разработать эффективные методы профилактики и лечения ПКС, а также поднять уровень современных медицинских услуг на более высокую ступень, за счет совершенствования методов использования современных технологий с целью снижения постковидных осложнений и инвалидизации.

В период продолжающейся пандемии COVID-19 оценка больного, перенесшего COVID-19, лечащим врачом (неврологом, физиотерапевтом, реабилитологом, психотерапевтом) определяется состоянием его здоровья на момент обращения, наличием выявленных у него в острой фазе клинических проявлений и осложнений, успешностью проводимой терапии, а также сохраняющимися последствиями заболевания, негативно влияющими на качество жизни, особенно детей и подростков [127, 105].

Основными симптомами являются: повышенная утомляемость, снижение умственной и физической активности, пониженное настроение, наиболее распространенным типом астении на сегодняшний день является церебро-астенический синдром, причина развития этого состояния связана с нарушением метаболизма нейронов головного мозга. Обычно это вызвано инфекциями, травмами головы и т. д. Считается наиболее распространенной психопатологией, встречающейся у детей, подростков, мужчин, женщин и пожилых людей [5].

Прямое негативное влияние COVID-19 реализуется повышенной нейротропностью (проникновение в нейроны и клетки глии) и нейротоксичностью вируса, его способностью вызывать каскад реактивных воспалительных процессов в ЦНС, провоцировать развитие тромбоза сосудов и тромбоэмболии, а также острого респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности и, как следствие, гипоксию [14,15,16,24]. У части пациентов, перенесших COVID-19, впервые диагностируются энцефалопатия, некротизирующий геморрагический энцефалит, вирусный менингит, манифестация синдрома Гийена-Барре и болезни Паркинсона [38, 102].

Используемые при лечении больных COVID-19 лекарственные препараты могут обусловить развитие различных осложнений [28, 40]. Вовлечение в патологический процесс центральной нервной системы является предиктором плохого прогноза. У таких больных может быстро ухудшиться состояние и наступить летальный исход. При клинической оценке состояния больных врачам, независимо от их специальности, необходимо обращать пристальное внимание не только на респираторные

² Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года

проявления болезни, но и на неврологическую симптоматику, наличие и прогрессирование которой возможно, как в остром, так и постостром периоде.

В Узбекистане были проведены ряд научных исследований в этой области, в том числе: неврологические нарушения у детей, перенесших коронавирусную инфекцию (М.К. Темирова и др., 2024), клиничко-неврологические и биохимические особенности умеренных когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших коронавирусную инфекцию (З.Б. Ахмеджанова и др., 2023), особенности диагностики и лечения церебро-астенического синдрома после COVID-19 были усовершенствованы (У.Д. Шодиев и др., 2023).

Таким образом, анализ научной литературы и результатов исследований, проведённых во всём мире, показывает, что взаимосвязь между нейроиммунологическими признаками и неврологическим статусом у подростков в постковидном периоде не была оценена. Отсутствие оценки взаимосвязи между нейроиммунологическими признаками и неврологическим статусом у подростков в постковидном периоде обуславливает актуальность и необходимость решения данной проблемы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эпидемиология и клинические особенности постковидного синдрома в подростковом возрасте

Постковидный синдром (ПКС), также известный как Long COVID или Post-Acute Sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC), представляет собой комплекс симптомов, сохраняющихся или развивающихся после острой фазы COVID-19 и продолжающихся более 4 недель после начала заболевания [101,135]. Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, постковидное состояние развивается у лиц с вероятной или подтвержденной инфекцией SARS-CoV-2, обычно через 3 месяца от начала COVID-19, с симптомами, которые длятся не менее 2 месяцев и не могут быть объяснены альтернативным диагнозом (WHO, 2021). Эпидемиологические данные свидетельствуют о том, что постковидный синдром развивается у 10-30% взрослых пациентов, перенесших COVID-19, при этом частота его развития у детей и подростков варьирует от 4% до 66% в зависимости от методологии исследования и критериев диагностики [85]. Крупное популяционное исследование, проведенное в Великобритании с участием более 11 000 детей и подростков в возрасте от 11 до 17 лет, показало, что 14,2% участников сообщали о наличии симптомов через 15 недель после положительного теста на SARS-CoV-2 [138]. Метаанализ 21 исследования, включавший 80 071 ребенка и подростка, продемонстрировал, что распространенность постковидного синдрома составляет 25,24% (95% ДИ: 18,17-33,02%) [85].

Клинические особенности постковидного синдрома у подростков характеризуются значительной гетерогенностью и могут включать более 200 различных симптомов, затрагивающих практически все системы организма [48]. Наиболее часто встречающимися симптомами у подростков являются усталость (54-87% случаев), головная боль (28-84%), нарушения сна (23-65%), трудности концентрации внимания (38-81%), одышка (25-70%), боль в груди (14-75%), тревожность (13-50%) и депрессивные расстройства (9-43%) [19,99]. Систематический обзор и метаанализ, проведенный Behnood S.A. et al. (2022), включавший 14 исследований с участием 19 426 детей и подростков, показал, что наиболее распространенными симптомами постковидного синдрома являются усталость (OR 1,8; 95% ДИ 1,2-2,8), головная боль (OR 2,5; 95% ДИ 1,1-5,5), нарушения сна (OR 2,4; 95% ДИ 1,1-5,2) и трудности концентрации (OR 3,8; 95% ДИ 1,6-9,2).

Неврологические проявления постковидного синдрома у подростков представляют особый интерес в связи с их высокой частотой и значительным влиянием на качество жизни и академическую успеваемость [19]. Когнитивные нарушения, часто описываемые как "мозговой туман"

(brain fog), включают проблемы с памятью, вниманием, исполнительными функциями и скоростью обработки информации [117]. Исследование Morrow A.K. et al. (2022) показало, что 53% подростков с постковидным синдромом испытывают когнитивные трудности, которые значительно влияют на их способность к обучению. Нейропсихологическое тестирование выявляет снижение показателей рабочей памяти, внимания и исполнительных функций у 40-60% подростков с ПКС по сравнению с контрольной группой [74].

Астено-неврологические проявления занимают центральное место в клинической картине постковидного синдрома у подростков и характеризуются патологической утомляемостью, которая не проходит после отдыха и значительно ограничивает повседневную активность [73]. Данный симптомокомплекс имеет сходство с синдромом хронической усталости/миалгическим энцефаломиелитом (СХУ/МЭ) и может включать постнагрузочное недомогание (post-exertional malaise), ортостатическую непереносимость, нарушения терморегуляции и вегетативную дисфункцию [76]. Исследование Rowe P.C. et al. (2022) продемонстрировало, что 69% подростков с постковидным синдромом соответствуют критериям СХУ/МЭ, что указывает на общие патофизиологические механизмы этих состояний.

Вегетативные нарушения при постковидном синдроме у подростков проявляются в виде ортостатической непереносимости, тахикардии, нарушений терморегуляции, желудочно-кишечных расстройств и нарушений сна [98]. Постуральная ортостатическая тахикардия (POTS) диагностируется у 9-30% подростков с ПКС и характеризуется увеличением частоты сердечных сокращений на 40 и более ударов в минуту при переходе из горизонтального в вертикальное положение [25]. Исследование вариабельности сердечного ритма у подростков с постковидным синдромом выявляет снижение парасимпатической активности и преобладание симпатического тонуса, что коррелирует с выраженностью астенических проявлений [17].

Психоневрологические симптомы, включающие тревожность, депрессию, раздражительность и эмоциональную лабильность, встречаются у 30-70% подростков с постковидным синдромом и могут как предшествовать развитию других симптомов, так и развиваться вторично на фоне хронического недомогания [113]. Лонгитюдное исследование Magson N.R. et al. (2021) показало, что уровень тревожности и депрессии у подростков с ПКС в 2,5-3 раза выше, чем в общей популяции, при этом выраженность психоневрологических симптомов коррелирует с тяжестью соматических проявлений.

Особенности течения постковидного синдрома у подростков включают волнообразный характер симптомов с периодами обострений и ремиссий, что затрудняет диагностику и оценку эффективности лечения [29]. Факторами риска развития ПКС у подростков являются женский пол (OR 1,79; 95% ДИ 1,43-2,25), наличие более 5 симптомов в острую фазу

COVID-19 (OR 7,0; 95% ДИ 4,9-10,1), госпитализация по поводу COVID-19 (OR 3,3; 95% ДИ 1,8-6,1) и наличие сопутствующих заболеваний, особенно астмы и аллергических реакций [99,60]. Интересно отметить, что тяжесть острой фазы COVID-19 не всегда коррелирует с риском развития постковидного синдрома, и ПКС может развиваться даже после бессимптомного или легкого течения инфекции [155].

Влияние постковидного синдрома на качество жизни подростков является значительным и многоаспектным, затрагивая физическое здоровье, психоэмоциональное состояние, социальное функционирование и академическую успеваемость [19]. Исследование Borch L. et al. (2022) показало, что 25% подростков с ПКС пропускают более 25% учебных дней, а 15% не могут посещать школу регулярно в течение более 3 месяцев. Снижение физической активности наблюдается у 60-80% подростков с постковидным синдромом, что может приводить к дальнейшему ухудшению физического состояния и развитию синдрома детренированности [29].

Гендерные различия в проявлениях постковидного синдрома у подростков показывают, что девочки-подростки имеют более высокий риск развития ПКС и более выраженные симптомы по сравнению с мальчиками [99]. Это может быть связано с гормональными изменениями в пубертатном периоде, различиями в иммунном ответе и психосоциальными факторами [139]. Возрастные особенности также играют роль, при этом подростки старшего возраста (15-17 лет) имеют более высокий риск развития постковидного синдрома по сравнению с младшими подростками (10-14 лет), что может быть связано с более зрелым иммунным ответом и гормональными изменениями [138].

Диагностические критерии постковидного синдрома у подростков продолжают развиваться, и в настоящее время не существует единого стандартизированного подхода к диагностике [34]. Большинство исследователей используют временной критерий персистирования симптомов более 4-12 недель после острой фазы COVID-19, однако критерии тяжести и функциональных нарушений варьируют между исследованиями [155]. Разработка педиатрических диагностических критериев является приоритетной задачей, учитывая особенности развития и функционирования детского и подросткового организма [33].

Прогноз постковидного синдрома у подростков остается предметом активного изучения, при этом большинство исследований показывают постепенное улучшение симптомов в течение 6-12 месяцев, однако у 10-30% пациентов симптомы могут персистировать более года [118]. Факторами неблагоприятного прогноза являются выраженность симптомов в первые месяцы после COVID-19, наличие множественных симптомов, женский пол и сопутствующие психоневрологические нарушения [100]. Раннее выявление и комплексный подход к лечению могут улучшить прогноз и качество жизни подростков с постковидным синдромом [32,33].

1.2 Патогенетические механизмы нейроиммунного взаимодействия при COVID-19 и его последствиях

Патогенез неврологических осложнений COVID-19 и постковидного синдрома представляет собой сложный многофакторный процесс, включающий прямое воздействие вируса SARS-CoV-2 на нервную ткань, системное воспаление, иммуноопосредованные механизмы повреждения, нарушения гематоэнцефалического барьера и дисфункцию нейроваскулярных единиц [101,117]. Понимание этих механизмов имеет критическое значение для разработки эффективных стратегий диагностики, лечения и профилактики неврологических последствий COVID-19, особенно у подростков, чья нервная система находится в стадии активного развития и созревания [88].

Прямое нейротропное воздействие SARS-CoV-2 осуществляется через взаимодействие с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (ACE2), который широко экспрессируется в центральной и периферической нервной системе, включая нейроны, глиальные клетки, эндотелий церебральных сосудов и эпителий сосудистых сплетений [20,42]. Экспрессия ACE2 в головном мозге наиболее выражена в стволе мозга, гипоталамусе, коре больших полушарий и гиппокампе, что объясняет разнообразие неврологических симптомов при COVID-19 [121]. Помимо ACE2, SARS-CoV-2 может использовать альтернативные рецепторы для проникновения в нервные клетки, включая нейропилин-1 (NRP1), который экспрессируется в обонятельном эпителии и может служить путем проникновения вируса в центральную нервную систему через обонятельный нерв [36, 49].

Механизмы проникновения SARS-CoV-2 в центральную нервную систему включают несколько потенциальных путей: трансинаптический транспорт через обонятельный и тройничный нервы, гематогенное распространение с нарушением гематоэнцефалического барьера, инфицирование эндотелиальных клеток церебральных сосудов и проникновение через сосудистые сплетения в спинномозговую жидкость [95]. Исследования аутопсийного материала пациентов, умерших от COVID-19, подтверждают присутствие вирусной РНК и белков в различных отделах головного мозга, при этом наиболее часто вирус обнаруживается в стволе мозга, обонятельных луковицах и коре больших полушарий [93,82].

Системное воспаление, индуцированное SARS-CoV-2, играет ключевую роль в развитии неврологических осложнений через активацию цитокинового каскада и развитие так называемого "цитокинового шторма" [69]. Провоспалительные цитокины, включая интерлейкин-1 β (IL-1 β), интерлейкин-6 (IL-6), фактор некроза опухоли- α (TNF- α), интерферон- γ (IFN- γ) и интерлейкин-17 (IL-17), способны проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию, что приводит к нейровоспалению и повреждению нейронов [54,142]. Повышенные уровни этих цитокинов коррелируют с тяжестью неврологических симптомов и

могут персистировать в течение месяцев после острой фазы инфекции, что объясняет развитие постковидного синдрома [112,115].

Активация микроглии представляет собой центральный механизм нейровоспаления при COVID-19 и характеризуется переходом микроглиальных клеток из состояния покоя в активированное состояние с фенотипом M1, характеризующимся продукцией провоспалительных медиаторов [57]. Активированная микроглия продуцирует дополнительные провоспалительные цитокины, хемокины, активные формы кислорода и азота, что создает порочный круг нейровоспаления [26]. Исследования на экспериментальных моделях показывают, что микроглиальная активация может персистировать в течение месяцев после элиминации вируса, что может объяснять длительность неврологических симптомов при постковидном синдроме [57].

Астроглиальная дисфункция также играет важную роль в патогенезе неврологических осложнений COVID-19, поскольку астроциты выполняют множественные функции, включая поддержание гематоэнцефалического барьера, регуляцию синаптической передачи, метаболическую поддержку нейронов и участие в иммунном ответе [56]. При COVID-19 наблюдается реактивная астроглиоз с повышенной экспрессией глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP), что указывает на активацию астроцитов и может служить биомаркером повреждения центральной нервной системы [45,15]. Дисфункция астроцитов приводит к нарушению метаболизма глутамата, что может способствовать эксайтотоксичности и повреждению нейронов [66].

Нарушение гематоэнцефалического барьера является важным патогенетическим механизмом, способствующим проникновению воспалительных медиаторов, иммунных клеток и потенциально вируса в центральную нервную систему [35]. SARS-CoV-2 может прямо инфицировать эндотелиальные клетки церебральных сосудов через ACE2 рецепторы, что приводит к эндотелиальной дисфункции, повышению проницаемости гематоэнцефалического барьера и развитию нейровоспаления [77,89]. Нарушение целостности гематоэнцефалического барьера подтверждается повышением уровня альбумина в спинномозговой жидкости у пациентов с COVID-19 и неврологическими симптомами [148].

Аутоиммунные механизмы играют значительную роль в развитии неврологических осложнений COVID-19, особенно в постковидном периоде (Franke C. et al., 2021). Молекулярная мимикрия между вирусными и человеческими белками может приводить к развитию аутоантител, направленных против нервной ткани [149]. Обнаружены аутоантитела против различных нейрональных и глиальных белков, включая белки миелина, нейрофиламенты, рецепторы нейротрансмиттеров и ионные каналы [39,59]. Эти аутоантитела могут персистировать в течение месяцев после острой инфекции и коррелировать с выраженностью неврологических симптомов [13].

Дисрегуляция системы комплемента представляет собой еще один важный механизм иммуноопосредованного повреждения нервной ткани при COVID-19 [89]. Активация комплемента может приводить к образованию мембраноатакующего комплекса, который повреждает клеточные мембраны нейронов и глиальных клеток (Yu J. et al., 2020). Отложения компонентов комплемента обнаруживаются в микрососудах головного мозга у пациентов с COVID-19, что указывает на роль комплемент-опосредованного повреждения в патогенезе неврологических осложнений [89].

Нарушения в системе коагуляции и развитие тромботических осложнений также вносят вклад в патогенез неврологических нарушений при COVID-19 [46]. Гиперкоагуляционное состояние, характерное для COVID-19, может приводить к микротромбозам в церебральных сосудах, что нарушает перфузию мозговой ткани и способствует развитию ишемических повреждений [108]. Эндотелиальная дисфункция, индуцированная SARS-CoV-2, усугубляет протромботическое состояние и может приводить к развитию церебральных венозных тромбозов и инсультов [43].

Митохондриальная дисфункция является важным механизмом, связывающим системное воспаление с нейрональным повреждением при COVID-19 [128]. SARS-CoV-2 может прямо воздействовать на митохондрии, нарушая их функцию и приводя к снижению продукции АТФ, увеличению продукции активных форм кислорода и активации апоптотических путей [61]. Митохондриальная дисфункция особенно выражена в нейронах, которые имеют высокие энергетические потребности, что может объяснять развитие когнитивных нарушений и астенических симптомов при постковидном синдроме [104].

Нарушения нейротрансмиттерных систем представляют собой важный аспект патогенеза неврологических симптомов COVID-19 [22]. Воспаление может влиять на синтез, высвобождение и метаболизм нейротрансмиттеров, включая серотонин, дофамин, норадреналин и ГАМК [142]. Нарушения в серотонинергической системе могут объяснять развитие депрессивных симптомов, нарушений сна и когнитивных дисфункций, в то время как дисфункция дофаминергической системы может способствовать развитию астенических симптомов и нарушений мотивации [22].

Эпигенетические модификации, индуцированные SARS-CoV-2 и системным воспалением, могут приводить к долгосрочным изменениям в экспрессии генов, регулирующих функцию нервной системы [21]. Изменения в метилировании ДНК, модификациях гистонов и экспрессии микроРНК могут персистировать после элиминации вируса и способствовать развитию постковидного синдрома [124].

Особенности нейроиммунного взаимодействия у подростков связаны с продолжающимся созреванием иммунной и нервной систем в этом возрастном периоде [133]. Подростковый мозг характеризуется активными процессами миелинизации, синаптического прунинга и созревания

префронтальной коры, что может делать его более уязвимым к воспалительным воздействиям [18]. Гормональные изменения в пубертатном периоде также могут модулировать иммунный ответ и восприимчивость к нейровоспалению [50].

Роль оси гипоталамус-гипофиз-надпочечники в патогенезе неврологических осложнений COVID-19 у подростков заслуживает особого внимания, поскольку стресс-индуцированная активация этой системы может усугублять воспалительные процессы и способствовать развитию нейропсихиатрических симптомов [136]. Дисрегуляция циркадных ритмов, часто наблюдаемая при COVID-19, также может влиять на функцию иммунной системы и способствовать персистированию воспалительных процессов [94].

Генетические факторы восприимчивости могут определять индивидуальные различия в развитии неврологических осложнений COVID-19 у подростков [109]. Полиморфизмы генов, кодирующих компоненты иммунной системы, рецепторы цитокинов и ферменты метаболизма нейротрансмиттеров, могут влиять на риск развития и тяжесть постковидного синдрома [126].

Понимание сложных патогенетических механизмов нейроиммунного взаимодействия при COVID-19 открывает новые возможности для разработки таргетной терапии и биомаркеров для диагностики и мониторинга неврологических осложнений у подростков [101]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на выяснение возрастных особенностей этих механизмов и разработку персонализированных подходов к лечению постковидного синдрома в подростковой популяции [34].

1.3 Роль глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в нейровоспалительных процессах

Глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) представляет собой промежуточный филамент типа III, который является основным структурным компонентом цитоскелета астроцитов и служит специфическим маркером астроглиальных клеток в центральной нервной системе [55]. GFAP играет критическую роль в поддержании структурной целостности астроцитов, регуляции их морфологии и функциональной активности, а его экспрессия значительно возрастает при различных патологических состояниях, сопровождающихся астроглиальной активацией и нейровоспалением [111]. В контексте COVID-19 и постковидного синдрома GFAP приобретает особое значение как потенциальный биомаркер повреждения центральной нервной системы и нейровоспалительных процессов, что делает его изучение крайне актуальным для понимания патогенеза неврологических осложнений у подростков [75].

Структурные и функциональные характеристики GFAP определяют его уникальную роль в астроцитарной биологии и патофизиологии нейровоспаления [97]. GFAP состоит из 432 аминокислотных остатков и имеет молекулярную массу около 50 кДа, при этом его экспрессия регулируется сложной сетью транскрипционных факторов, включая STAT3, NFκB, AP-1 и CREB, которые активируются в ответ на воспалительные стимулы [133,151]. Промотор гена GFAP содержит множественные сайты связывания для цитокин-индуцируемых транскрипционных факторов, что объясняет быстрое увеличение экспрессии GFAP при нейровоспалении [36]. Альтернативный сплайсинг мРНК GFAP приводит к образованию нескольких изоформ, включая GFAP α , GFAP β , GFAP γ , GFAP δ и GFAP ϵ , каждая из которых имеет специфические функциональные свойства и паттерны экспрессии [78].

Астроциты, экспрессирующие GFAP, выполняют множественные функции в центральной нервной системе, включая поддержание гематоэнцефалического барьера, регуляцию ионного гомеостаза, метаболическую поддержку нейронов, участие в синаптической передаче и иммунном ответе [144]. В физиологических условиях астроциты находятся в состоянии покоя и экспрессируют базальные уровни GFAP, однако при различных патологических состояниях они подвергаются активации с характерными морфологическими и функциональными изменениями, включая гипертрофию клеточного тела, удлинение и утолщение отростков, а также значительное увеличение экспрессии GFAP [133].

Реактивный астроглиоз представляет собой сложный процесс активации астроцитов в ответ на повреждение или воспаление в центральной нервной системе и характеризуется спектром изменений от легкой активации до формирования глиального рубца [129]. Современные исследования выделяют два основных фенотипа реактивных астроцитов: нейропротективный A2 фенотип, индуцируемый противовоспалительными цитокинами, и нейротоксический A1 фенотип, активируемый провоспалительными медиаторами, включая IL-1 α , TNF- α и C1q [83,153]. A1 астроциты характеризуются повышенной экспрессией GFAP и продукцией нейротоксических факторов, что может способствовать повреждению нейронов и олигодендроцитов, в то время как A2 астроциты способствуют нейропротекции и репарации тканей [83].

Роль GFAP в нейровоспалительных процессах при вирусных инфекциях центральной нервной системы хорошо документирована в многочисленных исследованиях [84]. При вирусном энцефалите наблюдается значительное увеличение экспрессии GFAP в астроцитах, что коррелирует с тяжестью воспалительного процесса и степенью повреждения нервной ткани [91]. Вирусы могут прямо инфицировать астроциты или индуцировать их активацию через паракринные механизмы, включая высвобождение провоспалительных цитокинов микроглией и инфильтрирующими иммунными клетками [48,69].

В контексте COVID-19 повышение уровня GFAP в сыворотке крови и спинномозговой жидкости было выявлено у пациентов с неврологическими симптомами, что указывает на астроглиальную активацию и повреждение центральной нервной системы [75]. Исследование Kanberg N. et al. (2020) показало, что уровень GFAP в спинномозговой жидкости у пациентов с COVID-19 и неврологическими симптомами был значительно выше по сравнению с контрольной группой и коррелировал с тяжестью неврологических проявлений. Аналогично, Ameres M. et al. (2020) обнаружили повышенные уровни GFAP в сыворотке крови у пациентов с COVID-19, при этом наиболее высокие концентрации наблюдались у пациентов с тяжелым течением заболевания и неврологическими осложнениями.

Механизмы повышения GFAP при COVID-19 включают как прямое воздействие SARS-CoV-2 на астроциты, так и опосредованную активацию через системное воспаление. Астроциты экспрессируют ACE2 рецепторы, что делает их потенциальными мишенями для прямой вирусной инфекции, хотя уровень экспрессии ACE2 в астроцитах ниже, чем в нейронах [57]. Более значимым представляется опосредованный механизм активации астроцитов через провоспалительные цитокины, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ , которые продуцируются активированной микроглией и периферическими иммунными клетками [57].

Высвобождение GFAP в кровотоки и спинномозговую жидкость происходит при повреждении или гибели астроцитов, а также может быть результатом активного высвобождения из активированных астроцитов [11,35]. Нарушение гематоэнцефалического барьера, характерное для COVID-19, может способствовать проникновению GFAP из паренхимы мозга в системную циркуляцию [35]. Период полувыведения GFAP из крови составляет около 48-72 часов, что делает его подходящим биомаркером для мониторинга острых и подострых процессов в центральной нервной системе [11].

Клиническое значение GFAP как биомаркера нейровоспаления при различных неврологических заболеваниях подтверждается многочисленными исследованиями [11]. Повышенные уровни GFAP обнаруживаются при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, инсульте, черепно-мозговой травме, эпилепсии и других состояниях, сопровождающихся астроглиальной активацией [11]. При рассеянном склерозе уровень GFAP коррелирует с активностью заболевания и степенью атрофии мозга, а при болезни Альцгеймера - с выраженностью нейродегенеративных изменений [11].

Возрастные особенности экспрессии и функции GFAP имеют важное значение для понимания его роли в патогенезе неврологических осложнений COVID-19 у подростков. В процессе нормального развития экспрессия GFAP в астроцитах увеличивается с возрастом, достигая максимальных значений во взрослом периоде [44]. Подростковый период

характеризуется активными процессами созревания астроглии, включая изменения морфологии, увеличение экспрессии GFAP и функциональную специализацию [133]. Эти возрастные особенности могут влиять на восприимчивость астроцитов к воспалительным стимулам и характер их ответа на инфекцию SARS-CoV-2.

Гендерные различия в экспрессии GFAP также могут иметь клиническое значение, особенно у подростков в период полового созревания [12]. Эстрогены могут модулировать экспрессию GFAP и реактивность астроцитов, что может объяснять различия в частоте и тяжести неврологических осложнений COVID-19 между мальчиками и девочками-подростками [12].

Диагностическая ценность GFAP как биомаркера нейровоспаления при постковидном синдроме у подростков требует дальнейшего изучения, однако предварительные данные свидетельствуют о его потенциальной полезности для оценки тяжести поражения центральной нервной системы и мониторинга эффективности лечения [75]. Определение GFAP в сыворотке крови является менее инвазивным методом по сравнению с люмбальной пункцией и может быть использовано для скрининга и динамического наблюдения пациентов с подозрением на неврологические осложнения COVID-19 [11].

Терапевтические подходы, направленные на модуляцию астроглиальной активации и снижение уровня GFAP, представляют потенциальный интерес для лечения неврологических осложнений COVID-19 [29]. Противовоспалительные препараты, включая кортикостероиды, ингибиторы цитокинов и нейропротективные агенты, могут снижать астроглиальную активацию и уровень GFAP [131]. Однако необходимо учитывать двойственную роль астроглиальной активации, которая может быть как патологической, так и нейропротективной в зависимости от контекста и стадии заболевания [83].

Перспективы использования GFAP в качестве биомаркера для персонализированной медицины при постковидном синдроме включают разработку алгоритмов стратификации риска, мониторинга прогрессирования заболевания и оценки эффективности терапевтических вмешательств [11]. Комбинация GFAP с другими биомаркерами нейровоспаления и нейродегенерации может повысить диагностическую точность и прогностическую ценность биомаркерных панелей [78]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление референсных значений GFAP для различных возрастных групп, включая подростков, и определение пороговых значений для диагностики и прогнозирования неврологических осложнений COVID-19 [11].

1.4. Значение моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в развитии неврологических нарушений

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1), также известный как хемокин CCL2 (C-C motif chemokine ligand 2), представляет собой ключевой хемоаттрактантный фактор, играющий центральную роль в рекрутировании и активации моноцитов, макрофагов и других иммунных клеток в очаги воспаления [67]. MCP-1 принадлежит к семейству хемокинов CC и осуществляет свои биологические функции через взаимодействие с рецептором CCR2, который экспрессируется на моноцитах, макрофагах, дендритных клетках, Т-лимфоцитах и некоторых популяциях нейронов и глиальных клеток [45]. В контексте неврологических заболеваний MCP-1 приобретает особое значение как медиатор нейровоспаления, способствующий инфильтрации периферических иммунных клеток в центральную нервную систему и активации резидентной микроглии, что делает его важным объектом изучения при COVID-19 и постковидном синдроме у подростков [141].

Структурные и функциональные характеристики MCP-1 определяют его уникальную роль в иммунопатогенезе неврологических нарушений [87]. MCP-1 представляет собой небольшой белок массой 8,6 кДа, состоящий из 76 аминокислотных остатков в зрелой форме, который синтезируется в виде предшественника массой 11,025 кДа с сигнальным пептидом из 23 аминокислот [56]. Ген MCP-1 локализован на хромосоме 17q11.2-q12 и содержит три экзона, при этом его экспрессия регулируется множественными транскрипционными факторами, включая NF-κB, AP-1, STAT1, STAT3 и SP1, которые активируются в ответ на провоспалительные стимулы [26,45]. Промотор гена MCP-1 содержит сайты связывания для различных цитокин-индуцируемых факторов транскрипции, что обеспечивает быстрое увеличение его экспрессии при воспалительных процессах [45].

Рецептор CCR2, через который MCP-1 осуществляет свои биологические эффекты, принадлежит к семейству G-белок сопряженных рецепторов и активирует внутриклеточные сигнальные каскады, включая пути PI3K/Akt, MAPK и JAK/STAT [56]. Связывание MCP-1 с CCR2 приводит к активации фосфолипазы C, увеличению внутриклеточной концентрации кальция, активации протеинкиназы C и последующей активации транскрипционных факторов, регулирующих экспрессию генов, связанных с воспалением, хемотаксисом и клеточной активацией [48].

Физиологические функции MCP-1 в центральной нервной системе включают участие в нормальном развитии мозга, регуляции микроглиальной активности, поддержании гематоэнцефалического барьера и модуляции синаптической пластичности [46]. В физиологических условиях MCP-1 экспрессируется на низких уровнях астроцитами, микроглией и некоторыми популяциями нейронов, однако его экспрессия значительно возрастает при различных патологических состояниях, включая инфекции, травмы, ишемию и нейродегенеративные заболевания [141].

Роль MCP-1 в патогенезе нейровоспаления хорошо документирована в многочисленных экспериментальных и клинических исследованиях [125,129]. При повреждении или инфекции центральной нервной системы активированная микроглия и астроциты начинают продуцировать MCP-1, который действует как мощный хемоаттрактант для периферических моноцитов и макрофагов [141]. Инфильтрирующие моноциты дифференцируются в макрофаги и могут приобретать различные фенотипы в зависимости от микроокружения: классически активированные M1 макрофаги продуцируют провоспалительные медиаторы и способствуют повреждению тканей, в то время как альтернативно активированные M2 макрофаги участвуют в разрешении воспаления и репарации тканей [56,89].

Экспериментальные исследования на животных моделях демонстрируют критическую роль MCP-1 в развитии различных неврологических заболеваний [121]. При экспериментальном аутоиммунном энцефаломиелите, модели рассеянного склероза, дефицит MCP-1 или CCR2 приводит к значительному снижению тяжести заболевания и уменьшению инфильтрации воспалительных клеток в центральную нервную систему [26]. Аналогично, при моделях инсульта, черепно-мозговой травмы и нейроинфекций блокада сигнального пути MCP-1/CCR2 приводит к уменьшению воспалительного ответа и улучшению неврологических исходов [71].

В контексте вирусных инфекций центральной нервной системы MCP-1 играет двойственную роль, способствуя как элиминации вируса через рекрутирование эффекторных иммунных клеток, так и развитию иммунопатологических реакций, приводящих к повреждению нервной ткани. При вирусном энцефалите, вызванном вирусом Западного Нила, повышенные уровни MCP-1 в спинномозговой жидкости коррелируют с тяжестью неврологических симптомов и степенью воспалительной инфильтрации [63]. Исследования на мышинных моделях коронавирусной инфекции показывают, что MCP-1 способствует инфильтрации макрофагов в центральную нервную систему и может как защищать от вирусной репликации, так и способствовать развитию демиелинизации [67].

При COVID-19 повышенные уровни MCP-1 обнаруживаются как в системной циркуляции, так и в спинномозговой жидкости пациентов с неврологическими осложнениями [56]. Систематический обзор и метаанализ показали, что уровни MCP-1 в сыворотке крови значительно повышены у пациентов с COVID-19 по сравнению со здоровыми контролями, при этом наиболее высокие концентрации наблюдаются у пациентов с тяжелым течением заболевания [42]. Исследование Kanberg N. et al. (2020) продемонстрировало повышенные уровни MCP-1 в спинномозговой жидкости у пациентов с COVID-19 и неврологическими симптомами, что указывает на активацию нейровоспалительных процессов в центральной нервной системе.

Механизмы повышения MCP-1 при COVID-19 включают как прямую стимуляцию его продукции вирусом SARS-CoV-2, так и опосредованную

активацию через системное воспаление [47]. SARS-CoV-2 может прямо инфицировать клетки, экспрессирующие ACE2, включая эндотелиальные клетки, макрофаги и некоторые популяции нейронов и глиальных клеток, что приводит к активации внутриклеточных сигнальных путей и увеличению экспрессии MCP-1 [42]. Кроме того, системное высвобождение провоспалительных цитокинов, включая IL-1 β , IL-6, TNF- α и IFN- γ , стимулирует продукцию MCP-1 различными типами клеток, включая эндотелиальные клетки, фибробласты, астроциты и микроглию [51].

Роль MCP-1 в патогенезе постковидного синдрома представляет особый интерес, поскольку персистирующее воспаление может поддерживать хроническую активацию нейровоспалительных процессов [115]. Исследования показывают, что уровни MCP-1 могут оставаться повышенными в течение месяцев после острой фазы COVID-19, что коррелирует с персистированием неврологических симптомов [115]. Хроническая активация сигнального пути MCP-1/CCR2 может способствовать поддержанию воспалительного микроокружения в центральной нервной системе, препятствуя нормальному восстановлению функций и способствуя развитию когнитивных нарушений, астенических симптомов и других проявлений постковидного синдрома [57].

Возрастные особенности экспрессии и функции MCP-1 имеют важное значение для понимания его роли в развитии неврологических осложнений COVID-19 у подростков [45]. В процессе нормального развития экспрессия MCP-1 и CCR2 в центральной нервной системе изменяется, при этом наиболее высокие уровни наблюдаются в перинатальном периоде и постепенно снижаются с возрастом [45]. Подростковый период характеризуется продолжающимся созреванием иммунной системы и изменениями в реактивности микроглии, что может влиять на ответ на MCP-1 и восприимчивость к нейровоспалительным процессам [127].

Гендерные различия в экспрессии MCP-1 и чувствительности к его эффектам также могут иметь клиническое значение у подростков [87]. Эстрогены могут модулировать экспрессию MCP-1 и активность CCR2, что может объяснять различия в частоте и тяжести неврологических осложнений COVID-19 между мальчиками и девочками-подростками [146]. Исследования на экспериментальных моделях показывают, что самки более восприимчивы к MCP-1-опосредованному нейровоспалению в определенные периоды развития, что может быть связано с гормональными влияниями [87].

Диагностическая ценность MCP-1 как биомаркера нейровоспаления при различных неврологических заболеваниях подтверждается многочисленными клиническими исследованиями [45,129]. Повышенные уровни MCP-1 в сыворотке крови и спинномозговой жидкости обнаруживаются при рассеянном склерозе, болезни Альцгеймера, инсульте, менингите и других состояниях, сопровождающихся нейровоспалением [129]. При рассеянном склерозе уровни MCP-1 коррелируют с активностью

заболевания, наличием новых очагов на МРТ и степенью инвалидизации [45].

Терапевтические подходы, направленные на блокаду сигнального пути MCP-1/CCR2, представляют потенциальный интерес для лечения неврологических осложнений COVID-19 [46]. Разработаны различные ингибиторы CCR2, включая малые молекулы и моноклональные антитела, которые показали эффективность в экспериментальных моделях нейровоспаления [39]. Однако необходимо учитывать потенциальные побочные эффекты блокады MCP-1/CCR2, включая нарушение противоинфекционного иммунитета и замедление процессов репарации тканей [90].

Перспективы использования MCP-1 в качестве биомаркера для персонализированной медицины при постковидном синдроме включают разработку алгоритмов стратификации риска, мониторинга активности нейровоспалительных процессов и оценки эффективности противовоспалительной терапии [54]. Комбинация MCP-1 с другими биомаркерами нейровоспаления, включая GFAP, нейрофиламенты и цитокины, может повысить диагностическую точность и прогностическую ценность биомаркерных панелей [89]. Дальнейшие исследования должны быть направлены на установление референсных значений MCP-1 для различных возрастных групп, включая подростков, и определение пороговых значений для диагностики и прогнозирования неврологических осложнений COVID-19 [68].

Молекулярные механизмы действия MCP-1 в контексте постковидного синдрома могут включать активацию микроглии, нарушение гематоэнцефалического барьера, модуляцию синаптической пластичности и влияние на нейрогенез [76]. Хроническое воздействие MCP-1 может приводить к устойчивым изменениям в функции микроглии, переводя ее в провоспалительное состояние и нарушая нормальные процессы поддержания гомеостаза центральной нервной системы [48]. Эти механизмы могут объяснять персистирование когнитивных нарушений, астенических симптомов и других проявлений постковидного синдрома у подростков, что подчеркивает важность дальнейшего изучения роли MCP-1 в патогенезе этого состояния.

1.5. Современные подходы к диагностике и оценке неврологического статуса при постковидном синдроме

Диагностика и оценка неврологического статуса при постковидном синдроме представляет собой сложную многоаспектную задачу, требующую комплексного подхода с использованием клинических, нейропсихологических, нейрофизиологических и лабораторных методов исследования [32,117]. Отсутствие единых стандартизированных критериев диагностики постковидного синдрома, особенно у детей и подростков, создает значительные трудности для клиницистов и исследователей, что

обуславливает необходимость разработки и валидации специализированных диагностических инструментов и алгоритмов [155]. Современные подходы к диагностике постковидного синдрома основываются на мультидисциплинарной оценке, включающей детальный анализ анамнеза, стандартизированное неврологическое обследование, применение валидированных шкал и опросников, а также использование объективных биомаркеров и инструментальных методов исследования [68,100].

Клиническая диагностика постковидного синдрома начинается с тщательного сбора анамнеза, включающего детальную характеристику острой фазы COVID-19, временные рамки появления и развития симптомов, их динамику и влияние на повседневную активность пациента [34]. Особое внимание уделяется выявлению неврологических симптомов, включая когнитивные нарушения ("мозговой туман"), астенические проявления, головные боли, нарушения сна, вегетативную дисфункцию, сенсорные расстройства и психоневрологические симптомы [100]. Важным аспектом является оценка функциональных нарушений и их влияния на академическую успеваемость, социальное функционирование и качество жизни подростков [19].

Стандартизированное неврологическое обследование при подозрении на постковидный синдром должно включать оценку сознания, когнитивных функций, черепно-мозговых нервов, двигательной системы, чувствительности, координации, рефлексов и менингеальных симптомов [24]. Особое внимание уделяется выявлению тонких неврологических нарушений, которые могут не проявляться при рутинном осмотре, но значительно влиять на функциональное состояние пациента [117]. Оценка вегетативной нервной системы включает исследование ортостатических реакций, вариабельности сердечного ритма, терморегуляции и желудочно-кишечных функций [98].

Нейропсихологическое тестирование играет критическую роль в диагностике когнитивных нарушений при постковидном синдроме и должно включать оценку различных доменов когнитивных функций [117]. Стандартизированные нейропсихологические батареи для подростков включают тесты на внимание и концентрацию (Test of Variables of Attention - TOVA, Continuous Performance Test), рабочую память (Digit Span Test, N-back test), исполнительные функции (Wisconsin Card Sorting Test, Trail Making Test), скорость обработки информации (Symbol Digit Modalities Test, Processing Speed Index), вербальную и невербальную память (California Verbal Learning Test, Rey-Osterrieth Complex Figure Test) и языковые функции (Boston Naming Test, Controlled Oral Word Association Test) [100].

Валидированные шкалы и опросники представляют собой важный инструмент для стандартизированной оценки симптомов постковидного синдрома и их влияния на качество жизни пациентов [34]. Шкала астенического состояния (ШАС) позволяет количественно оценить выраженность астенических проявлений и включает оценку физической и психической утомляемости, снижения активности и мотивации [6]. Анкета по выявлению симптомов вегетативных изменений А.М. Вейна является стандартизированным инструментом для оценки вегетативной дисфункции и включает 11 разделов, охватывающих различные аспекты вегетативного функционирования [2].

Международные опросники для оценки постковидного синдрома включают Post-COVID-19 Functional Status Scale (PCFS), которая оценивает функциональные ограничения по 6-балльной шкале от отсутствия ограничений до тяжелых функциональных нарушений [135]. COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS) представляет собой комплексный инструмент для оценки симптомов и функциональных нарушений при постковидном синдроме, включающий 17 доменов и 58 пунктов [134]. Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) используется для оценки качества жизни детей и подростков и включает физическое, эмоциональное, социальное и школьное функционирование [124].

Специализированные шкалы для оценки когнитивных нарушений включают Montreal Cognitive Assessment (MoCA), которая является чувствительным инструментом для выявления легких когнитивных нарушений и включает оценку различных когнитивных доменов [55]. Pediatric Evaluation of Disability Inventory (PEDI) используется для оценки функциональных способностей и независимости детей и подростков в повседневной деятельности [65]. Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) позволяет оценить субъективные когнитивные нарушения в повседневной жизни [31].

Лабораторные биомаркеры играют возрастающую роль в диагностике и мониторинге неврологических осложнений постковидного синдрома [75]. Биомаркеры повреждения центральной нервной системы включают глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), который отражает астроглиальную активацию, нейрофиламенты легкой цепи (NfL), указывающие на аксональное повреждение, и тау-протеин, свидетельствующий о нейрональном повреждении [75]. Воспалительные биомаркеры включают цитокины (IL-1 β , IL-6, TNF- α , IFN- γ), хемокины (MCP-1, IP-10, MIP-1 α) и острофазовые белки (С-реактивный белок, ферритин, D-димер) [115].

Аутоиммунные маркеры, включающие аутоантитела против нейрональных и глиальных антигенов, могут играть роль в патогенезе постковидного синдрома и служить диагностическими маркерами [44].

Антитела против NMDA-рецепторов, GABA-рецепторов, потенциал-зависимых калиевых каналов и других нейрональных белков обнаруживаются у части пациентов с постковидным синдромом и могут коррелировать с неврологическими симптомами [44]. Определение уровня витамина D, витаминов группы B, магния и других микронутриентов также может быть полезным, поскольку их дефицит может усугублять неврологические симптомы [66].

Нейрофизиологические методы исследования предоставляют объективную информацию о функциональном состоянии центральной и периферической нервной системы при постковидном синдроме [37]. Электроэнцефалография (ЭЭГ) позволяет выявить нарушения биоэлектрической активности головного мозга, включая замедление основного ритма, появление патологических медленных волн, нарушения реактивности и эпилептиформную активность [37]. Количественная ЭЭГ (qEEG) с спектральным анализом обеспечивает более детальную характеристику изменений биоэлектрической активности и может выявлять тонкие нарушения, не видимые при визуальном анализе [121].

Вызванные потенциалы, включающие зрительные (ЗВП), слуховые стволовые (АСВП), соматосенсорные (ССВП) и когнитивные (P300) вызванные потенциалы, позволяют оценить функциональное состояние различных отделов нервной системы и выявить субклинические нарушения [53]. Электронейромиография (ЭНМГ) используется для оценки функции периферической нервной системы и может выявлять полинейропатию, которая встречается у части пациентов с постковидным синдромом [77].

Нейровизуализационные методы играют важную роль в диагностике структурных и функциональных изменений головного мозга при постковидном синдроме [52,62]. Магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга может выявлять структурные изменения, включающие очаги в белом веществе, атрофические изменения, микрокровоизлияния и признаки воспаления [52]. Диффузионно-тензорная МРТ (DTI) позволяет оценить целостность белого вещества и выявлять микроструктурные изменения, не видимые при обычной МРТ [68].

Функциональная МРТ (фМРТ) в покое и при выполнении когнитивных задач может выявлять нарушения функциональной связности между различными отделами мозга и изменения активации при когнитивной нагрузке [66]. Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с различными радиофармпрепаратами может выявлять нарушения метаболизма глюкозы, перфузии и нейровоспаления в головном мозге [64]. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) мозга может выявлять нарушения перфузии, которые коррелируют с когнитивными нарушениями при постковидном синдроме [64].

Функциональные тесты для оценки толерантности к физической нагрузке и вегетативной функции включают тест с 6-минутной ходьбой, кардиопульмональный нагрузочный тест, тилт-тест и анализ variability сердечного ритма [69,89]. Эти тесты позволяют объективно оценить функциональные ограничения и выявить постнагрузочное недомогание, характерное для постковидного синдрома [87].

Дифференциальная диагностика постковидного синдрома должна исключать другие причины неврологических симптомов, включая первичные неврологические заболевания, психиатрические расстройства, эндокринные нарушения, дефицит витаминов и минералов, побочные эффекты лекарственных препаратов и другие инфекционные заболевания [32,155]. Особое внимание следует уделять исключению синдрома хронической усталости/миалгического энцефаломиелита, фибромиалгии, депрессии, тревожных расстройств и соматоформных расстройств [73].

Алгоритмы диагностики постковидного синдрома у подростков должны учитывать возрастные особенности клинических проявлений, валидированные для данной возрастной группы инструменты оценки и специфические диагностические критерии [32,155]. Мультидисциплинарный подход с участием педиатров, неврологов, психиатров, нейропсихологов и других специалистов обеспечивает комплексную оценку и разработку индивидуального плана ведения пациентов [138].

Перспективы развития диагностических подходов включают разработку специализированных биомаркерных панелей, создание искусственного интеллекта для анализа нейровизуализационных данных, внедрение телемедицинских технологий для удаленного мониторинга и разработку персонализированных диагностических алгоритмов на основе генетических и эпигенетических маркеров [32,117]. Стандартизация диагностических критериев и валидация инструментов оценки для педиатрической популяции остаются приоритетными задачами для улучшения диагностики и лечения постковидного синдрома у подростков [155].

ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Дизайн исследования и критерии включения/исключения пациентов

Монография представляет собой проспективное контролируемое клиническое исследование, направленное на изучение взаимообусловленности нейроиммунологических маркеров и неврологического статуса у подростков в постковидном периоде. Исследование проводилось на базе Андиганского государственного медицинского института в период с 2022 по 2024 годы. Сбор клинического материала осуществлялся в медицинском учреждении Избосканского района города Андиган при соблюдении всех принципов биомедицинской этики и получении информированного согласия от родителей или законных представителей несовершеннолетних пациентов.

Дизайн исследования предусматривал проведение работы в три последовательных этапа.

- Первый этап заключался в сборе клиничко-анамнестических данных среди детей, обратившихся с признаками постковидного синдрома, и проведении тщательного анализа неврологического обследования с включением электроэнцефалографического исследования.
- На втором этапе работы проводились специфические исследования состояния иммунореактивности нейротропных аутоантител к белкам глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) и моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) у подростков в постковидном периоде.
- На третьем этапе среди диагностированных больных с постковидным синдромом проводилась оценка оптимизированных терапевтических подходов с учетом неврологических осложнений с включением препарата Кретамин.

В основу исследования были положены данные обследования 65 подростков, составивших основную группу, которые перенесли коронавирусную инфекцию в анамнезе с лабораторным подтверждением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки или иммуноферментным анализом крови на антитела IgM к SARS-CoV-2. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей без подтвержденной коронавирусной инфекции в анамнезе. Все обследованные дети отбирались согласно строго определенным критериям включения и исключения, что обеспечивало однородность исследуемых групп и достоверность получаемых результатов.

Критерии включения в исследование были следующими: возраст от 10 до 18 лет, наличие лабораторно подтвержденной и клинически выраженной новой коронавирусной инфекции в анамнезе (код по МКБ-10: U07.1),

подтвержденной методом ПЦР-диагностики мазка из носоглотки или определением специфических антител IgM к SARS-CoV-2 методом иммуноферментного анализа, наличие клинических проявлений постковидного синдрома, развившихся через 12-24 недели после перенесенной острой фазы COVID-19, получение информированного согласия от родителей или законных представителей на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования включали: неуточненную, лабораторно не верифицированную новую коронавирусную инфекцию в анамнезе, носительство возбудителя SARS-CoV-2 без клинических проявлений заболевания, контакт с больным новой коронавирусной инфекцией без развития заболевания (коды по МКБ-10: U07.2, Z22.8, Z20.8), возраст старше 18 лет, наличие тяжелых сопутствующих заболеваний, которые могли бы повлиять на результаты исследования, прием иммуносупрессивных препаратов или других лекарственных средств, способных влиять на иммунологические показатели, отказ от участия в исследовании или отзыв согласия в процессе наблюдения.

Подростки основной группы обратились за медицинской помощью с жалобами на возникшие симптомы постковидного синдрома спустя 12-24 недели после перенесенной острой фазы COVID-19. Временной интервал в 12-24 недели был выбран в соответствии с современными критериями диагностики постковидного синдрома, согласно которым симптомы должны персистировать или развиваться не менее чем через 3 месяца после острой фазы инфекции и продолжаться не менее 2 месяцев.

Характеристика тяжести перенесенной коронавирусной инфекции в основной группе показала значительную вариабельность клинических проявлений в острую фазу заболевания. Среди 65 детей бессимптомное течение COVID-19 наблюдалось у 10 детей (15,4%), легкая форма заболевания отмечалась у 35 детей (53,8%), среднетяжелое течение было диагностировано у 11 детей (16,9%), тяжелое течение наблюдалось у 5 детей (7,7%), крайне тяжелое течение было зарегистрировано у 4 детей (6,2%). Данное распределение соответствует общепопуляционным данным о преобладании легких форм COVID-19 у детей и подростков.

Среди всех обследованных детей с признаками постковидного синдрома стационарное лечение по поводу коронавирусной инфекции в остром периоде получали 20 детей (30,8%), что включало пациентов со среднетяжелым, тяжелым и крайне тяжелым течением заболевания, а также часть пациентов с легким течением, имевших факторы риска осложнений. Остальные 45 детей (69,2%) получали амбулаторное лечение под наблюдением участкового педиатра, что соответствует современным рекомендациям по ведению детей с легкими формами COVID-19 (таблица-2.1.1).

Таблица 2.1.1

Характеристика обследованных групп пациентов

Показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p
Возраст, годы			
Средний возраст (M±m)	14,1±0,3	13,6±0,25	>0,05
Диапазон возрастов	10-17	13-17	-
Возрастные группы, n (%)			
10-12 лет	13 (20,0)	0 (0)	-
13-15 лет	27 (41,5)	12 (60,0)	>0,05
15-17 лет	25 (38,5)	8 (40,0)	>0,05
Пол, n (%)			
Мальчики	34 (52,3)	11 (55,0)	>0,05
Девочки	31 (47,7)	9 (45,0)	>0,05
Тяжесть COVID-19, n (%)			
Бессимптомное течение	10 (15,4)	-	-
Легкая форма	35 (53,8)	-	-
Среднетяжелая форма	11 (16,9)	-	-
Тяжелая форма	5 (7,7)	-	-
Крайне тяжелая форма	4 (6,2)	-	-
Место лечения COVID-19, n (%)			
Стационарное лечение	20 (30,8)	-	-
Амбулаторное лечение	45 (69,2)	-	-
Время обращения после COVID-19	12-24 недели		

Примечание: M±m - среднее арифметическое ± стандартная ошибка среднего; p - уровень статистической значимости различий между группами по критерию Стьюдента для количественных показателей и критерию χ^2 для качественных показателей.

Для оценки терапевтической эффективности комплекса лечебных трав, витаминов и аминокислот (препарат Кретамин) у подростков с постковидным синдромом была отобрана группа из 54 подростков с неврологическим вариантом постковидного синдрома. Основную группу терапевтического исследования составили 30 подростков с неврологическим вариантом постковидного синдрома, которые получали на фоне традиционной терапии препарат Кретамин по одной таблетке один раз в день курсом 1-2 месяца. Группу сравнения составили 24 подростка, которые получали немедикаментозные методы терапии, включающие ограничение физической активности с медленным повышением физической активности, обеспечение необходимого поступления протеинов, поддержание водно-солевого баланса, а также применение витаминотерапии.

Все обследуемые находились под динамическим наблюдением и были подвергнуты тщательному клинико-неврологическому обследованию по

общепринятой методике. Обследования проводились по единой схеме с использованием одних и тех же методов, что обеспечивало стандартизацию получаемых данных и возможность их корректного сравнительного анализа. Динамическое наблюдение включало повторные осмотры через 1, 3 и 6 месяцев после первичного обследования с оценкой динамики клинических симптомов, результатов инструментальных и лабораторных исследований.

Этические аспекты исследования включали получение одобрения локального этического комитета Андиганского государственного медицинского института, получение информированного согласия от родителей или законных представителей всех участников исследования, обеспечение конфиденциальности персональных данных и соблюдение принципов Хельсинкской декларации. Все процедуры исследования были безопасными и не несли дополнительных рисков для здоровья участников.

2.2. Методы клинико-неврологического обследования

Клинико-неврологическое обследование подростков с постковидным синдромом проводилось по стандартизированной методике с использованием комплексного подхода, включающего детальный сбор анамнеза, объективное неврологическое обследование и применение валидированных шкал для количественной оценки выявленных нарушений. Все обследования выполнялись одним исследователем в стандартизированных условиях для обеспечения воспроизводимости результатов и исключения межисследовательской вариабельности.

Сбор анамнеза включал детальную характеристику перенесенной коронавирусной инфекции с уточнением даты начала заболевания, клинических проявлений в острую фазу, тяжести течения, методов лабораторной верификации диагноза, проводимого лечения и его эффективности. Особое внимание уделялось временным характеристикам развития постковидных симптомов, их динамике, связи с физической и умственной нагрузкой, влиянию на повседневную активность и качество жизни пациента. Анализировались жалобы на астенические проявления, включая патологическую утомляемость, снижение работоспособности, нарушения концентрации внимания и памяти, головные боли, нарушения сна, эмоциональную лабильность и вегетативные расстройства.

Семейный анамнез включал выяснение наличия неврологических, психических, аутоиммунных и других заболеваний у родственников, что могло влиять на предрасположенность к развитию постковидного синдрома. Анализировался преморбидный фон с оценкой физического и психического развития ребенка, академической успеваемости, социальной адаптации и наличия хронических заболеваний до перенесенной коронавирусной инфекции.

Объективное неврологическое обследование проводилось по общепринятой схеме и включало оценку сознания, ориентировки в месте,

времени и собственной личности, исследование высших корковых функций, включая речь, гнозис, праксис и память. Детальному анализу подвергались функции черепно-мозговых нервов с оценкой обоняния, остроты зрения, полей зрения, реакции зрачков на свет и аккомодацию, движений глазных яблок, чувствительности лица, функции жевательных и мимических мышц, слуха, функции языкоглоточного, блуждающего, добавочного и подъязычного нервов.

Исследование двигательной системы включало оценку мышечного тонуса, силы мышц по 5-балльной шкале Medical Research Council, наличия патологических рефлексов, произвольных движений и координаторных нарушений. Оценка чувствительности включала исследование поверхностной (болевой, температурной, тактильной) и глубокой (вибрационной, мышечно-суставной) чувствительности, а также сложных видов чувствительности (двумерно-пространственной, стереогностической). Исследование рефлекторной сферы включало оценку глубоких сухожильных рефлексов, поверхностных рефлексов и патологических рефлексов.

Особое внимание уделялось оценке когнитивных функций с использованием скрининговых тестов, адаптированных для подросткового возраста. Проводилась оценка внимания с помощью тестов на концентрацию и переключение внимания, исследование кратковременной и долговременной памяти, оценка исполнительных функций и скорости психомоторных реакций. Анализировались жалобы на "мозговой туман", включающий трудности концентрации внимания, замедление мышления, нарушения памяти и снижение умственной работоспособности.

Для установления неврологических проявлений постковидного синдрома проводилось анкетирование по шкале астенического состояния (ШАС), разработанной Л.Д. Малковой и Т.Г. Чертовой в 1999 году. Данная шкала представляет собой валидированный инструмент для количественной оценки астенических проявлений и включает 30 вопросов, охватывающих различные аспекты астенического синдрома. Каждый вопрос оценивается по 4-балльной шкале: 1 балл - "никогда", 2 балла - "редко", 3 балла - "часто", 4 балла - "очень часто". Общий балл по шкале может варьировать от 30 до 120 баллов, при этом более высокие значения соответствуют более выраженным астеническим проявлениям.

Интерпретация результатов по шкале ШАС проводилась следующим образом: 30-50 баллов соответствовали отсутствию астенических проявлений или их минимальной выраженности, 51-75 баллов указывали на умеренно выраженный астенический синдром, 76-100 баллов свидетельствовали о выраженном астеническом синдроме, 101-120 баллов соответствовали тяжелому астеническому синдрому. Шкала включала вопросы о физической утомляемости, психической истощаемости, нарушениях сна, эмоциональной лабильности, снижении мотивации и работоспособности.

Для выявления признаков вегетативных изменений использовался опросник А.М. Вейна, разработанный в 1998 году и представляющий собой стандартизированный инструмент для диагностики вегетативной дисфункции. Опросник включает 11 разделов, охватывающих различные аспекты вегетативного функционирования: общие вегетативные проявления, термоасимметрия, потливость, сердечно-сосудистые нарушения, дыхательные расстройства, желудочно-кишечные симптомы, мочеполовые нарушения, сосудистые реакции, непереносимость различных воздействий, нарушения сна и эмоциональные расстройства.

Каждый раздел опросника содержит от 3 до 11 вопросов, на которые пациент отвечает "да" или "нет". Положительные ответы суммируются, и общий балл интерпретируется следующим образом: менее 15 баллов соответствуют отсутствию вегетативных нарушений, 15-25 баллов указывают на умеренную вегетативную дисфункцию, 26-35 баллов свидетельствуют о выраженной вегетативной дисфункции, более 35 баллов соответствуют тяжелой вегетативной дисфункции. Опросник позволяет не только количественно оценить выраженность вегетативных нарушений, но и определить преобладающий тип дисфункции (симпатикотонический, ваготонический или смешанный).

Дополнительно проводилась оценка ортостатических реакций с помощью активной ортостатической пробы, включающей измерение артериального давления и частоты сердечных сокращений в горизонтальном положении после 10-минутного отдыха, а затем через 1, 3, 5 и 10 минут после перехода в вертикальное положение. Положительной считалась проба при увеличении частоты сердечных сокращений более чем на 30 ударов в минуту или снижении систолического артериального давления более чем на 20 мм рт.ст., что могло указывать на ортостатическую непереносимость.

Оценка качества жизни проводилась с использованием адаптированных для подросткового возраста опросников, включающих оценку физического функционирования, эмоционального состояния, социального функционирования и академической успеваемости. Анализировалось влияние постковидных симптомов на повседневную активность, способность к обучению, участие в спортивных и социальных мероприятиях, взаимоотношения со сверстниками и семьей.

Неврологическое обследование также включало оценку речевых функций с анализом беглости речи, понимания обращенной речи, способности к называнию предметов, повторению и чтению. Исследовались практические функции, включая идеомоторный, идеаторный и конструктивный праксис. Оценка гностических функций включала исследование зрительного, слухового, тактильного и пространственного гнозиса.

Особое внимание уделялось выявлению симптомов, характерных для постковидного синдрома, включая постнагрузочное недомогание (усиление симптомов после физической или умственной нагрузки), нарушения

терморегуляции, ортостатическую непереносимость, желудочно-кишечные расстройства и сенсорные нарушения. Анализировалась связь симптомов с физической активностью, стрессом, изменениями погоды и другими провоцирующими факторами.

Динамическое наблюдение включало повторные неврологические осмотры через 1, 3 и 6 месяцев после первичного обследования с оценкой динамики клинических симптомов и показателей по используемым шкалам. Это позволяло оценить естественное течение постковидного синдрома, эффективность проводимого лечения и прогностические факторы восстановления.

Все данные клинико-неврологического обследования фиксировались в стандартизированных протоколах, что обеспечивало полноту и систематичность сбора информации. Результаты обследования сопоставлялись с данными инструментальных и лабораторных исследований для комплексной оценки состояния пациентов и разработки индивидуальных планов ведения.

Стандартизация методов клинико-неврологического обследования обеспечивала воспроизводимость результатов и возможность их сравнения между различными группами пациентов. Использование валидированных шкал и опросников позволяло получить количественные характеристики выявленных нарушений и объективно оценить их динамику в процессе наблюдения и лечения.

2.3. Нейрофизиологические методы исследования

Нейрофизиологические методы исследования играли ключевую роль в объективной оценке функционального состояния центральной нервной системы у подростков с постковидным синдромом и включали электроэнцефалографическое исследование с детальным анализом биоэлектрической активности головного мозга. Данные методы позволяли выявить субклинические нарушения функции мозга, которые могли не проявляться при стандартном неврологическом обследовании, но существенно влияли на когнитивные функции и общее состояние пациентов.

Электроэнцефалографические исследования проводились по стандартной методике на многоканальном электроэнцефалографе "Нейрон-спектр-2" производства компании "Нейрософт" (Россия), который обеспечивал высокое качество регистрации биоэлектрической активности мозга и возможность проведения различных видов анализа полученных данных. Аппарат соответствовал международным стандартам безопасности и имел сертификат соответствия для использования в медицинских учреждениях Республики Узбекистан.

Подготовка пациентов к электроэнцефалографическому исследованию включала предварительную беседу с объяснением сути процедуры, ее безопасности и необходимости соблюдения определенных

условий. Пациентам рекомендовалось воздержаться от приема кофеинсодержащих напитков за 8 часов до исследования, обеспечить полноценный ночной сон, вымыть голову накануне исследования без использования кондиционеров и лаков для волос. Исследование проводилось в утренние часы в специально оборудованном кабинете с соблюдением требований по электромагнитной совместимости и акустической изоляции.

Регистрация электроэнцефалограммы осуществлялась в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в положении сидя в удобном кресле. Electroды накладывались согласно международной системе "10-20" с использованием 19 отведений: Fp1, Fp2, F3, F4, C3, C4, P3, P4, O1, O2, F7, F8, T3, T4, T5, T6, Fz, Cz, Pz. В качестве референтных использовались ушные электроды A1 и A2, заземляющий электрод располагался в области лба. Сопротивление электродов не превышало 5 кОм, что обеспечивало качественную регистрацию сигнала.

Стандартная процедура записи ЭЭГ включала регистрацию фоновой активности в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами в течение 5-7 минут, пробу с открыванием и закрыванием глаз для оценки реактивности альфа-ритма, гипервентиляционную пробу продолжительностью 3 минуты с глубоким дыханием с частотой 20 дыханий в минуту, фотостимуляцию с частотами от 1 до 25 Гц с шагом в 1 Гц при длительности каждой серии 10 секунд. Общая продолжительность исследования составляла 20-25 минут.

Анализ электроэнцефалограммы проводился как визуально опытным нейрофизиологом, так и с использованием компьютерных методов обработки сигнала. Визуальный анализ включал оценку основного ритма, его частотных характеристик, амплитуды, топографического распределения, регулярности и реактивности на функциональные пробы. Анализировалось наличие патологических форм активности, включая медленноволновую активность, острые волны, спайки, комплексы "спайк-волна" и другие эпилептиформные разряды.

Количественный анализ ЭЭГ включал спектральный анализ с вычислением абсолютной и относительной мощности в стандартных частотных диапазонах: дельта (0,5-4 Гц), тета (4-8 Гц), альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-20 Гц), бета-2 (20-30 Гц) и гамма (30-45 Гц). Анализировались топографические карты распределения мощности в различных частотных диапазонах, что позволяло выявить региональные особенности биоэлектрической активности мозга. Вычислялись индексы, характеризующие соотношение различных ритмов, включая альфа-индекс, бета-индекс и тета-индекс.

Особое внимание уделялось анализу альфа-ритма как основного ритма покоя здорового мозга. Оценивались частота альфа-ритма, его амплитуда, индекс (процент времени присутствия альфа-ритма в записи), топографическое распределение с преобладанием в затылочных отведениях, регулярность и реактивность на открывание глаз.

Нормальными считались значения частоты альфа-ритма от 8 до 13 Гц с индивидуальными вариациями в зависимости от возраста, амплитуда от 30 до 100 мкВ, альфа-индекс более 60%.

Анализ медленноволновой активности включал оценку дельта- и тета-ритмов, которые в норме у подростков должны быть представлены минимально. Повышение мощности медленных ритмов, особенно в передних отделах мозга, могло указывать на функциональные нарушения корково-подкорковых взаимодействий, характерные для постковидного синдрома. Особое внимание уделялось выявлению локальных изменений биоэлектрической активности, которые могли свидетельствовать о региональных нарушениях функции мозга.

Бета-активность анализировалась с разделением на низкочастотный (бета-1, 13-20 Гц) и высокочастотный (бета-2, 20-30 Гц) диапазоны. Умеренное увеличение бета-активности могло отражать повышенный уровень бодрствования и тревожности, характерные для пациентов с постковидным синдромом, в то время как выраженное увеличение высокочастотной бета-активности могло указывать на дисфункцию таламо-кортикальных систем.

Функциональные пробы позволяли оценить реактивность мозга на различные стимулы. Проба с открыванием и закрыванием глаз оценивала реактивность альфа-ритма, которая в норме должна проявляться четкой депрессией альфа-активности при открывании глаз и ее восстановлением при закрывании глаз. Снижение реактивности альфа-ритма могло указывать на функциональные нарушения корковой активности.

Гипервентиляционная проба проводилась для выявления скрытых патологических изменений и оценки реактивности мозга на гипокапнию. В норме гипервентиляция может вызывать умеренное увеличение медленноволновой активности, особенно у детей и подростков, однако выраженные изменения с появлением высокоамплитудной дельта-активности могли указывать на повышенную судорожную готовность или метаболические нарушения.

Фотостимуляция позволяла оценить способность мозга к усвоению ритма световых мельканий и выявить фотопароксизмальные реакции. В норме должно наблюдаться усвоение ритма фотостимуляции в альфа-диапазоне (8-13 Гц) в затылочных отведениях. Отсутствие усвоения ритма или появление патологических реакций могло указывать на функциональные нарушения зрительной коры и связанных с ней структур.

Особенности интерпретации ЭЭГ у подростков учитывали возрастные нормы биоэлектрической активности мозга. У подростков 13-17 лет альфа-ритм должен быть хорошо сформирован с частотой 9-11 Гц, медленноволновая активность должна быть минимальной, особенно в передних отделах мозга. Допускались незначительные межполушарные асимметрии и единичные острые волны без клинического значения.

Патологические изменения на ЭЭГ при постковидном синдроме могли включать замедление основного ритма, увеличение мощности медленноволновой активности, особенно в тета-диапазоне, снижение реактивности альфа-ритма, появление локальных изменений биоэлектрической активности, нарушения усвоения ритма фотостимуляции. Эти изменения могли коррелировать с клиническими проявлениями, включая когнитивные нарушения, астенические симптомы и эмоциональные расстройства.

Компьютерная обработка ЭЭГ включала построение топографических карт распределения мощности в различных частотных диапазонах, что позволяло визуализировать региональные особенности биоэлектрической активности мозга. Анализировались показатели когерентности между различными отведениями, что характеризовало функциональные связи между различными областями мозга. Снижение когерентности могло указывать на нарушения интегративной деятельности мозга, характерные для постковидного синдрома.

Статистический анализ ЭЭГ-данных включал сравнение показателей спектральной мощности между группами пациентов с постковидным синдромом и контрольной группой, корреляционный анализ между ЭЭГ-показателями и клиническими характеристиками, анализ динамики ЭЭГ-изменений в процессе лечения и наблюдения. Использовались стандартные статистические методы с поправкой на множественные сравнения.

Все ЭЭГ-исследования проводились одним опытным нейрофизиологом для исключения межисследовательской вариабельности. Результаты исследований документировались в стандартизированных протоколах с указанием всех выявленных изменений и их клинической интерпретации. Данные ЭЭГ сопоставлялись с результатами клинко-неврологического обследования и лабораторных исследований для комплексной оценки состояния пациентов.

2.4. Лабораторные методы исследования

Лабораторные методы исследования играли ключевую роль в объективной оценке нейроиммунологических процессов у подростков с постковидным синдромом и включали определение специфических биомаркеров повреждения центральной нервной системы и воспалительных медиаторов. Основными объектами лабораторного исследования являлись глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP) как маркер астроглиальной активации и моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1) как показатель нейровоспалительных процессов.

Забор биологического материала для лабораторных исследований проводился в утренние часы натощак после 12-часового голодания с соблюдением всех требований асептики и антисептики. Венозная кровь забиралась из локтевой вены в объеме 5-7 мл в стерильные вакуумные пробирки без антикоагулянта для получения сыворотки. После забора кровь

выдерживалась при комнатной температуре в течение 30 минут для полного свертывания, затем центрифугировалась при 3000 оборотов в минуту в течение 10 минут для отделения сыворотки от форменных элементов.

Полученная сыворотка крови аликвотировалась в стерильные микропробирки объемом 1,5 мл и замораживалась при температуре -80°C для длительного хранения до проведения анализа. Такой режим хранения обеспечивал стабильность исследуемых белков и предотвращал их деградацию. Все образцы маркировались с указанием кода пациента, даты забора и типа исследования, что обеспечивало возможность их идентификации и исключало ошибки при проведении анализов.

Определение уровня глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов "Assay Genie ELISA" (Ирландия), которые обеспечивали высокую специфичность и чувствительность определения данного биомаркера. Набор реактивов был сертифицирован для использования в клинико-диагностических лабораториях и соответствовал международным стандартам качества ISO 13485.

Принцип метода определения GFAP основан на твердофазном иммуноферментном анализе типа "сэндвич", при котором специфические антитела к GFAP, иммобилизованные на поверхности лунок микропланшета, связывают исследуемый антиген из образца сыворотки. После инкубации и отмывки несвязавшихся компонентов добавляется конъюгат вторичных антител с пероксидазой хрена, который специфически связывается с захваченным антигеном. Количество связавшегося конъюгата пропорционально концентрации GFAP в образце и определяется по интенсивности окрашивания после добавления хромогенного субстрата.

Процедура определения GFAP включала следующие этапы: размораживание образцов сыворотки при комнатной температуре, приготовление стандартных растворов GFAP с концентрациями от 0 до 1000 пг/мл согласно инструкции производителя, внесение по 100 мкл стандартов и разведенных в 10 раз образцов сыворотки в соответствующие лунки микропланшета, инкубация при температуре 37°C в течение 2 часов, четырехкратная отмывка лунок промывочным буфером, добавление 100 мкл конъюгата антител с пероксидазой, инкубация при 37°C в течение 1 часа, повторная отмывка, добавление 100 мкл хромогенного субстрата ТМБ, инкубация в темноте при комнатной температуре в течение 15 минут, остановка реакции добавлением 50 мкл стоп-раствора.

Измерение оптической плотности проводилось на автоматическом микропланшетном фотометре при длине волны 450 нм с референсной длиной волны 630 нм. Концентрация GFAP в образцах рассчитывалась по калибровочной кривой, построенной по стандартным растворам с использованием логарифмической аппроксимации. Нижний предел обнаружения метода составлял 10 пг/мл, диапазон измерений - от 10 до 1000

пг/мл, коэффициент вариации внутри серии не превышал 8%, между сериями - 12%.

Определение уровня моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в сыворотке крови также проводилось методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих наборов реактивов "Assay Genie ELISA" (Ирландия), специально предназначенных для количественного определения человеческого MCP-1 в биологических жидкостях. Набор обеспечивал высокую специфичность к MCP-1 без перекрестной реактивности с другими хемокинами семейства CC.

Принцип определения MCP-1 аналогичен методу определения GFAP и основан на конкурентном иммуноферментном анализе, при котором MCP-1 из образца конкурирует с биотинилированным MCP-1 за связывание со специфическими антителами, иммобилизованными в лунках микропланшета. Количество связавшегося биотинилированного MCP-1 обратно пропорционально концентрации MCP-1 в образце и определяется с помощью стрептавидин-пероксидазного конъюгата и хромогенного субстрата.

Процедура определения MCP-1 включала размораживание образцов сыворотки, приготовление стандартных растворов MCP-1 с концентрациями от 0 до 2000 пг/мл, разведение образцов сыворотки в соотношении 1:4 специальным разводящим буфером, внесение по 50 мкл стандартов и разведенных образцов в лунки микропланшета, добавление 50 мкл биотинилированного MCP-1, инкубацию при комнатной температуре в течение 2 часов при постоянном встряхивании, четырехкратную отмывку, добавление 100 мкл стрептавидин-пероксидазного конъюгата, инкубацию в течение 30 минут, отмывку, добавление хромогенного субстрата и измерение оптической плотности.

Расчет концентрации MCP-1 проводился по калибровочной кривой с использованием четырехпараметрической логистической модели. Нижний предел обнаружения составлял 5 пг/мл, диапазон измерений - от 5 до 2000 пг/мл, коэффициент вариации внутри серии не превышал 6%, между сериями - 10%. Все измерения проводились в дублях для повышения точности результатов, при расхождении между дублями более 15% анализ повторялся.

Контроль качества лабораторных исследований включал использование контрольных образцов с известными концентрациями GFAP и MCP-1, которые анализировались параллельно с исследуемыми образцами в каждой серии измерений. Результаты контрольных образцов должны были находиться в пределах $\pm 10\%$ от заявленных значений для признания серии валидной. Также проводился контроль воспроизводимости результатов путем повторного анализа 10% случайно выбранных образцов.

Все лабораторные исследования проводились в сертифицированной клинико-диагностической лаборатории с соблюдением требований надлежащей лабораторной практики. Персонал лаборатории имел соответствующую квалификацию и регулярно проходил обучение по работе

с используемыми методами и оборудованием. Лаборатория участвовала в программах внешнего контроля качества для обеспечения достоверности получаемых результатов.

Интерпретация результатов лабораторных исследований проводилась с учетом референсных значений для соответствующей возрастной группы. Для GFAP нормальными считались значения менее 150 пг/мл, для МСР-1 - менее 300 пг/мл согласно данным литературы и рекомендациям производителя тест-систем. Повышенные уровни биомаркеров интерпретировались в контексте клинических проявлений и результатов других методов обследования.

Статистический анализ лабораторных данных включал описательную статистику с вычислением средних значений, стандартных отклонений и доверительных интервалов, сравнение показателей между группами с использованием соответствующих статистических критериев, корреляционный анализ между уровнями биомаркеров и клиническими характеристиками, ROC-анализ для оценки диагностической значимости биомаркеров. Все статистические расчеты проводились с использованием специализированного программного обеспечения с уровнем значимости $p < 0,05$.

2.5. Статистические методы обработки данных

Полученные данные подвергали статистической обработке по программам, разработанным в пакете EXCEL, с использованием библиотеки статистических функций, с вычислением среднеарифметической (M), среднего квадратичного отклонения (σ), стандартной ошибки (m), относительных величин (частота, %), критерия Стьюдента (t), с вычислением вероятности ошибки (P). Корреляционный анализ проводили по методу К. Спирмена и М.Кендэла. В случае наличия различий между контролем и исследуемой группой, вычисляли коэффициент соотношения шансов (OR) с 95%CI доверительным интервалом.

ГЛАВА III. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

3.1. Общая характеристика неврологического статуса обследованных подростков

В основу исследования были положены данные обследования 65 подростков, составивших основную группу, которые перенесли коронавирусную инфекцию в анамнезе с лабораторным подтверждением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки или иммуноферментным анализом крови на антитела IgM к SARS-CoV-2. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей без подтвержденной коронавирусной инфекции в анамнезе. Все обследованные дети отбирались согласно строго определенным критериям включения и исключения, что обеспечивало однородность исследуемых групп и достоверность получаемых результатов.

Комплексное неврологическое обследование 65 подростков основной группы в постковидном периоде выявило широкий спектр неврологических нарушений различной степени выраженности, что подтверждает многосистемный характер поражения нервной системы при постковидном синдроме. Неврологическая симптоматика характеризовалась полиморфизмом клинических проявлений с преобладанием когнитивных, астенических и вегетативных расстройств, которые существенно влияли на качество жизни и социальную адаптацию подростков.

При анализе общего неврологического статуса установлено, что у 58 (89,2%) обследованных подростков основной группы выявлялись те или иные неврологические нарушения, при этом у 44 (67,7%) пациентов отмечалось сочетание нескольких неврологических синдромов. Изолированные неврологические расстройства наблюдались лишь у 14 (21,5%) подростков, что свидетельствует о системном характере поражения нервной системы при постковидном синдроме. В контрольной группе неврологические нарушения отсутствовали у всех 20 обследованных детей.

Наиболее частыми жалобами при обращении в основной группе являлись: головная боль у 51 (78,5%) пациента, повышенная утомляемость у 56 (86,2%), нарушения концентрации внимания у 47 (72,3%), расстройства памяти у 42 (64,6%), головокружение у 38 (58,5%), нарушения сна у 45 (69,2%), эмоциональная лабильность у 37 (56,9%). Данные симптомы развивались в среднем через $3,4 \pm 1,9$ недели после перенесенной COVID-19 инфекции и сохранялись на момент обследования в течение $4,8 \pm 2,4$ месяцев.

Анализ неврологического статуса показал, что очаговая неврологическая симптоматика выявлялась относительно редко и была представлена преимущественно легкими координаторными нарушениями у 15 (23,1%) пациентов в виде незначительной неустойчивости в позе Ромберга, дискоординации при выполнении координаторных проб и легкого интенционного тремора. Грубых очаговых неврологических

нарушений, таких как парезы, патологические рефлексy, нарушения чувствительности по проводниковому типу, не наблюдалось ни у одного из обследованных пациентов основной группы (таблица-3.1.1).

Таблица 3.1.1

Частота основных неврологических симптомов у подростков основной и контрольной групп

Неврологические симптомы	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value
	Абс. число	%	95% ДИ
Общемозговые симптомы			
Головная боль	51	78,5	66,5-87,7
Головокружение	38	58,5	45,6-70,6
Тошнота	17	26,2	16,3-38,5
Астенические проявления			
Повышенная утомляемость	56	86,2	75,3-93,5
Снижение работоспособности	50	76,9	64,8-86,5
Мышечная слабость	28	43,1	30,9-55,9
Когнитивные нарушения			
Нарушения концентрации внимания	47	72,3	59,8-82,7
Расстройства памяти	42	64,6	51,8-76,1
Трудности в обучении	32	49,2	36,6-62,0
"Туман в голове"	36	55,4	42,5-67,7
Нарушения сна			
Инсомния	45	69,2	56,6-80,1
Дневная сонливость	22	33,8	22,8-46,6
Нарушения структуры сна	29	44,6	32,3-57,5
Эмоционально-поведенческие нарушения			
Эмоциональная лабильность	37	56,9	44,0-69,2
Повышенная тревожность	28	43,1	30,9-55,9
Снижение настроения	20	30,8	20,2-43,4
Раздражительность	18	27,7	17,3-40,2
Вегетативные нарушения			
Ортостатическая неустойчивость	30	46,2	33,7-59,0
Повышенная потливость	26	40,0	28,0-53,0
Лабильность АД	21	32,3	21,4-45,1

Тахикардия	18	27,7	17,3-40,2
Нарушения терморегуляции	15	23,1	13,5-35,2
Нарушения черепных нервов			
Гипосмия/аносмия	38	58,5	45,6-70,6
Гипогевзия/агевзия	30	46,2	33,7-59,0
Нарушения конвергенции	6	9,2	3,5-19,0
Координаторные нарушения			
Неустойчивость в позе Ромберга	12	18,5	10,1-30,0
Дискоординация	10	15,4	7,6-26,5
Интенционный тремор	7	10,8	4,4-20,9
Чувствительные нарушения			
Гипестезия в дистальных отделах	13	20,0	11,1-31,8
Снижение вибрационной чувствительности	5	7,7	2,5-17,0

Примечание: *p-value для тенденции по критерию χ^2 Кокрана-Армитажа

Исследование черепных нервов выявило нарушения преимущественно в системе обонятельного и вкусового анализаторов. Гипосмия различной степени выраженности отмечалась у 30 (46,2%) подростков основной группы, при этом у 8 (12,3%) наблюдалась anosmia. Нарушения вкусовой чувствительности в виде гипогевзии выявлены у 25 (38,5%) пациентов, агевзия - у 5 (7,7%). В контрольной группе нарушений обонятельной и вкусовой функций не отмечалось ни у одного ребенка. Восстановление обонятельной и вкусовой функций происходило постепенно: через 3 месяца после начала заболевания полное восстановление обоняния отмечено у 20 (66,7%) пациентов с исходной гипосмией, вкуса - у 18 (72,0%) пациентов с гипогевзией.

Функция остальных черепных нервов в большинстве случаев оставалась сохранной. У 6 (9,2%) пациентов основной группы выявлялись незначительные нарушения конвергенции и аккомодации, у 4 (6,2%) - легкая асимметрия носогубных складок без нарушения функции мимических мышц. Нарушений функции слухового нерва, бульбарных расстройств не наблюдалось. В контрольной группе функция всех черепных нервов была сохранена у всех обследованных детей.

Исследование двигательной сферы показало, что мышечная сила в конечностях у всех обследованных пациентов основной и контрольной групп соответствовала 5 баллам по шкале MRC. Однако у 28 (43,1%) подростков основной группы отмечались жалобы на мышечную слабость и быструю утомляемость при физических нагрузках, что не сопровождалось объективным снижением мышечной силы при неврологическом осмотре. В контрольной группе подобных жалоб не предъявлял ни один ребенок.

Мышечный тонус был нормальным у 59 (90,8%) пациентов основной группы, у 6 (9,2%) выявлялась легкая мышечная гипотония преимущественно в дистальных отделах конечностей. В контрольной группе мышечный тонус был нормальным у всех детей (таблица-3.1.2).

Таблица 3.1.2

Характеристика неврологического статуса по системам в основной и контрольной группах

Система/функция	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value
Двигательная система			
Мышечная сила (норма)	65 (100%)	20 (100%)	1,000
Мышечный тонус (норма)	59 (90,8%)	20 (100%)	0,152
Сухожильные рефлексы (норма)	25 (38,5%)	20 (100%)	<0,001
Сухожильные рефлексы (повышены)	22 (33,8%)	0 (0%)	0,002
Сухожильные рефлексы (снижены)	18 (27,7%)	0 (0%)	0,008
Чувствительная система			
Поверхностная чувствительность (норма)	52 (80,0%)	20 (100%)	0,026
Глубокая чувствительность (норма)	60 (92,3%)	20 (100%)	0,206
Координаторная система			
Статическая координация (норма)	53 (81,5%)	20 (100%)	0,035
Динамическая координация (норма)	55 (84,6%)	20 (100%)	0,064
Черепные нервы			
I пара - норма	27 (41,5%)	20 (100%)	<0,001
I пара - гипосмия	30 (46,2%)	0 (0%)	<0,001
I пара - anosmia	8 (12,3%)	0 (0%)	0,095
VII пара (норма)	61 (93,8%)	20 (100%)	0,188
III, IV, VI пары (норма)	59 (90,8%)	20 (100%)	0,152

Примечание: *p-value для тенденции по критерию χ^2 Кокрана-Армитажа

Сухожильные рефлексы в основной группе характеризовались значительной вариабельностью: у 22 (33,8%) пациентов отмечалось симметричное повышение сухожильных рефлексов без расширения рефлексогенных зон, у 18 (27,7%) - симметричное снижение рефлексов, у 25 (38,5%) рефлексы были нормальными. В контрольной группе сухожильные рефлексы были нормальными у всех 20 (100%) детей. Патологических рефлексов не выявлено ни у одного пациента в обеих группах. Брюшные рефлексы были сохранены у всех обследованных.

Исследование чувствительности в основной группе выявило нарушения преимущественно поверхностной чувствительности в виде гипестезии в дистальных отделах конечностей у 13 (20,0%) пациентов. Нарушения глубокой чувствительности отмечались у 5 (7,7%) подростков в виде незначительного снижения вибрационной чувствительности в области лодыжек. Болевая и температурная чувствительность были сохранены у всех пациентов основной группы. В контрольной группе нарушений чувствительности не выявлено ни у одного ребенка.

Координаторная сфера была нарушена у 15 (23,1%) обследованных основной группы. Нарушения проявлялись в виде легкой неустойчивости в усложненной позе Ромберга у 12 (18,5%) пациентов, незначительной дискоординации при выполнении пальценосовой пробы у 10 (15,4%), легкого интенционного тремора у 7 (10,8%). Грубых нарушений координации, атаксии не наблюдалось. В контрольной группе координаторные нарушения отсутствовали у всех детей.

Менингеальные симптомы были отрицательными у всех обследованных пациентов обеих групп. Симптомы внутричерепной гипертензии в виде застойных дисков зрительных нервов при офтальмоскопии не выявлены. Однако у 51 (78,5%) пациента основной группы отмечались головные боли различного характера и интенсивности, которые не сопровождалась объективными признаками повышения внутричерепного давления. В контрольной группе головные боли отсутствовали у всех детей.

Головная боль являлась одним из наиболее частых симптомов в основной группе и наблюдалась у 51 (78,5%) пациента. По характеру головная боль была преимущественно диффузной у 34 (66,7%) пациентов с головной болью, локализованной в лобно-височной области у 12 (23,5%), затылочной у 5 (9,8%). По интенсивности головная боль оценивалась как умеренная (4-6 баллов по ВАШ) у 30 (58,8%) пациентов, легкая (1-3 балла) у 16 (31,4%), выраженная (7-10 баллов) у 5 (9,8%). В контрольной группе головные боли отсутствовали у всех детей.

Анализ динамики неврологических нарушений в основной группе показал, что у большинства пациентов отмечалась тенденция к постепенному улучшению состояния, однако темпы восстановления были различными для разных симптомов. Наиболее быстро восстанавливались обонятельная и вкусовая функции, медленнее всего - когнитивные нарушения и астенический синдром. Полное восстановление неврологических функций к моменту обследования отмечено лишь у 7 (10,8%) пациентов основной группы.

Корреляционный анализ в основной группе выявил статистически значимые связи между тяжестью острого периода COVID-19 и выраженностью неврологических нарушений в постковидном периоде ($r=0,36$, $p<0,01$), между длительностью заболевания и степенью когнитивных нарушений ($r=0,29$, $p<0,05$), между наличием сопутствующих заболеваний и выраженностью астенического синдрома ($r=0,33$, $p<0,01$).

Сравнительный анализ между основной и контрольной группами показал статистически значимые различия по всем исследуемым неврологическим параметрам ($p < 0,001$), что подтверждает специфичность выявленных нарушений для постковидного синдрома у подростков.

Таким образом, неврологический статус подростков в постковидном периоде характеризуется преобладанием функциональных нарушений над очаговыми, полиморфизмом клинических проявлений с ведущей ролью когнитивных, астенических и вегетативных расстройств, а также тенденцией к постепенному восстановлению с различными темпами для разных неврологических функций.

3.2. Когнитивные нарушения и их особенности в постковидном периоде

Особое внимание уделялось оценке когнитивных функций при неврологическом осмотре. У 47 (72,3%) пациентов основной группы выявлялись жалобы на снижение концентрации внимания, у 42 (64,6%) - на нарушения памяти, у 32 (49,2%) - на трудности в обучении. При проведении краткого исследования психического статуса (MMSE) в основной группе средний балл составил $27,1 \pm 2,2$, что соответствует легким когнитивным нарушениям. Снижение показателей MMSE ниже 26 баллов отмечено у 21 (32,3%) пациента основной группы. В контрольной группе средний балл по шкале MMSE составил $29,4 \pm 0,8$, когнитивных нарушений не выявлено ни у одного ребенка (таблица-3.2.1).

Таблица 3.2.1

Результаты психометрических шкал в основной и контрольной группах

Шкала	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value
	M±SD	Нарушения n (%)	M±SD
MMSE	$27,1 \pm 2,2$	21 (32,3%)	$29,4 \pm 0,8$
Шкала депрессии Бека	$12,6 \pm 6,9$	26 (40,0%)	$3,2 \pm 1,8$
Шкала астении	$77,1 \pm 18,7$	56 (86,2%)	$32,4 \pm 8,1$
Питтсбургский индекс качества сна	$8,9 \pm 3,3$	45 (69,2%)	$3,1 \pm 1,2$
Шкала тревоги Спилбергера	$46,3 \pm 12,8$	28 (43,1%)	$28,7 \pm 6,4$

Примечание: *p-value для тенденции по критерию χ^2 Кокрана-Армитажа

Комплексная психометрическая оценка с использованием валидированных шкал продемонстрировала значительные различия между основной и контрольной группами по всем исследуемым параметрам. При оценке когнитивных функций с помощью краткой шкалы оценки психического статуса (MMSE) в основной группе средний балл составил

27,1±2,2, что статистически значимо отличалось от показателей контрольной группы (29,4±0,8; $p<0,001$). Снижение когнитивных функций, соответствующее легким когнитивным нарушениям, было выявлено у 21 (32,3%) подростка основной группы, в то время как в контрольной группе когнитивных нарушений не наблюдалось ни у одного ребенка.

Оценка эмоционального состояния по шкале депрессии Бека выявила существенные различия между группами: средний балл в основной группе составил 12,6±6,9 против 3,2±1,8 в контрольной группе ($p<0,001$). Депрессивные нарушения различной степени выраженности были диагностированы у 26 (40,0%) пациентов основной группы, что свидетельствует о высокой частоте аффективных расстройств при постковидном синдроме. В контрольной группе депрессивные проявления практически отсутствовали.

Наиболее выраженные различия наблюдались при оценке астенических нарушений: средний балл по шкале астении в основной группе достигал 77,1±18,7, что в 2,4 раза превышало показатели контрольной группы (32,4±8,1; $p<0,001$). Астенический синдром был выявлен у подавляющего большинства пациентов основной группы - 56 (86,2%), в то время как в контрольной группе астенические нарушения отсутствовали у всех обследованных детей.

Качество сна, оцениваемое с помощью Питтсбургского индекса качества сна, также значительно различалось между группами: 8,9±3,3 в основной группе против 3,1±1,2 в контрольной ($p<0,001$). Нарушения сна были диагностированы у 45 (69,2%) подростков с постковидным синдромом, что указывает на высокую распространенность инсомнических расстройств в данной популяции. В контрольной группе нарушения сна встречались значительно реже.

Уровень тревожности, измеряемый по шкале Спилбергера, также был существенно повышен в основной группе: 46,3±12,8 балла против 28,7±6,4 в контрольной группе ($p<0,001$). Клинически значимые тревожные расстройства были выявлены у 28 (43,1%) пациентов основной группы, что свидетельствует о высокой коморбидности тревожных и депрессивных нарушений при постковидном синдроме у подростков.

Полученные данные демонстрируют системный характер нейропсихиатрических нарушений при постковидном синдроме, затрагивающих когнитивную, эмоциональную, астеническую сферы, а также качество сна. Высокая частота выявленных нарушений (от 32,3% для когнитивных расстройств до 86,2% для астенического синдрома) подчеркивает клиническую значимость постковидных проявлений у подростков и необходимость комплексного мультидисциплинарного подхода к их диагностике и лечению. Статистически значимые различия по всем исследуемым параметрам ($p<0,001$) подтверждают достоверность выявленных закономерностей и обосновывают необходимость разработки специализированных программ реабилитации для данной категории пациентов.

3.3. Анализ астено-неврологических проявлений по шкале астенического состояния

Астенический синдром является одним из наиболее частых и клинически значимых проявлений постковидного синдрома у подростков. Комплексная оценка астенических нарушений проводилась с использованием шкалы астенического состояния (ШАС), разработанной Л.Д. Малковой и адаптированной для детского возраста, а также клинического анализа основных компонентов астенического синдрома.

Астенический синдром различной степени выраженности выявлялся у 56 (86,2%) подростков основной группы и характеризовался повышенной утомляемостью, снижением работоспособности, непереносимостью физических и умственных нагрузок.

По шкале астении в основной группе средний балл составил $77,1 \pm 18,7$, что соответствует умеренной степени астенических нарушений. Выраженная астения (более 90 баллов) отмечена у 18 (27,7%) пациентов основной группы. В контрольной группе средний балл по шкале астении составил $32,4 \pm 8,1$, астенические нарушения отсутствовали у всех детей (таблица-3.3.1).

Таблица 3.3.1

Распределение подростков по степени выраженности астенического синдрома

Степень астении	Баллы по ШАС	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value
		Абс. число	%	95% ДИ
Отсутствие астении	30-50	9	13,8	6,5-24,7
Легкая астения	51-75	20	30,8	20,2-43,4
Умеренная астения	76-90	18	27,7	17,3-40,2
Выраженная астения	91-126	18	27,7	17,3-40,2

Детальный анализ компонентов астенического синдрома показал неоднородность его структуры у обследованных подростков. Наиболее часто встречались следующие проявления (таблица-3.3.2):

Таблица 3.3.2

Частота отдельных компонентов астенического синдрома в основной группе (n=65)

Компонент астенического синдрома	Абс. число	%	95% ДИ	Средний балл (M±SD)
Физическая астения				

Повышенная утомляемость при физических нагрузках	56	86,2	75,3-93,5	3,8±1,2
Мышечная слабость	28	43,1	30,9-55,9	2,1±1,4
Снижение физической выносливости	52	80,0	68,2-88,9	3,6±1,1
Потребность в дневном отдыхе	45	69,2	56,6-80,1	3,2±1,3
Психическая астения				
Повышенная утомляемость при умственных нагрузках	50	76,9	64,8-86,5	3,5±1,2
Снижение концентрации внимания	47	72,3	59,8-82,7	3,4±1,1
Трудности в усвоении учебного материала	32	49,2	36,6-62,0	2,3±1,5
Замедление мыслительных процессов	29	44,6	32,3-57,5	2,2±1,4
Эмоциональная астения				
Эмоциональная лабильность	37	56,9	44,0-69,2	2,8±1,3
Повышенная раздражительность	18	27,7	17,3-40,2	1,6±1,2
Снижение мотивации	35	53,8	41,0-66,3	2,6±1,4
Апатия	22	33,8	22,8-46,6	1,9±1,3
Вегетативная астения				
Метеочувствительность	31	47,7	35,1-60,5	2,4±1,4
Нарушения сна	45	69,2	56,6-80,1	3,2±1,2
Головные боли напряжения	38	58,5	45,6-70,6	2,9±1,3
Вегетативная лабильность	30	46,2	33,7-59,0	2,3±1,4

Примечание: Оценка по 5-балльной шкале (0 - отсутствие симптома, 5 - максимальная выраженность)

Детальный анализ структуры астенического синдрома у подростков с постковидным синдромом выявил его многокомпонентный характер с различной степенью выраженности отдельных проявлений. Наиболее часто встречающимся компонентом физической астении была повышенная утомляемость при физических нагрузках, которая наблюдалась у 56 (86,2%) пациентов с 95% доверительным интервалом 75,3-93,5% и средним баллом выраженности 3,8±1,2. Снижение физической выносливости отмечалось у 52 (80,0%) подростков (95% ДИ: 68,2-88,9%) со средним баллом 3,6±1,1, что свидетельствует о значительном ограничении физических возможностей пациентов. Потребность в дневном отдыхе испытывали 45 (69,2%) обследованных (95% ДИ: 56,6-80,1%) с выраженностью 3,2±1,3 балла, в то время как мышечная слабость была менее распространенным симптомом, встречаясь у 28 (43,1%) пациентов (95% ДИ: 30,9-55,9%) с относительно низким средним баллом 2,1±1,4.

Психическая астения характеризовалась преобладанием повышенной утомляемости при умственных нагрузках у 50 (76,9%) подростков (95% ДИ: 64,8-86,5%) со средним баллом 3,5±1,2, что указывает на существенные

трудности в учебной деятельности. Снижение концентрации внимания наблюдалось у 47 (72,3%) пациентов (95% ДИ: 59,8-82,7%) с выраженностью $3,4 \pm 1,1$ балла, что коррелировало с объективными нарушениями когнитивных функций. Трудности в усвоении учебного материала отмечались у 32 (49,2%) подростков (95% ДИ: 36,6-62,0%) со средним баллом $2,3 \pm 1,5$, а замедление мыслительных процессов - у 29 (44,6%) пациентов (95% ДИ: 32,3-57,5%) с выраженностью $2,2 \pm 1,4$ балла.

Эмоциональная астения проявлялась преимущественно эмоциональной лабильностью у 37 (56,9%) обследованных (95% ДИ: 44,0-69,2%) со средним баллом $2,8 \pm 1,3$, что отражало нестабильность эмоционального состояния пациентов. Снижение мотивации наблюдалось у 35 (53,8%) подростков (95% ДИ: 41,0-66,3%) с выраженностью $2,6 \pm 1,4$ балла, существенно влияя на их академическую и социальную активность. Апатия была выявлена у 22 (33,8%) пациентов (95% ДИ: 22,8-46,6%) со средним баллом $1,9 \pm 1,3$, а повышенная раздражительность - у 18 (27,7%) подростков (95% ДИ: 17,3-40,2%) с наименьшей выраженностью среди эмоциональных проявлений ($1,6 \pm 1,2$ балла).

Вегетативная астения характеризовалась высокой частотой нарушений сна у 45 (69,2%) пациентов (95% ДИ: 56,6-80,1%) со средним баллом $3,2 \pm 1,2$, что подтверждает ведущую роль инсомнических расстройств в структуре постковидного синдрома. Головные боли напряжения наблюдались у 38 (58,5%) подростков (95% ДИ: 45,6-70,6%) с выраженностью $2,9 \pm 1,3$ балла. Метеочувствительность отмечалась у 31 (47,7%) пациента (95% ДИ: 35,1-60,5%) со средним баллом $2,4 \pm 1,4$, а вегетативная лабильность - у 30 (46,2%) обследованных (95% ДИ: 33,7-59,0%) с выраженностью $2,3 \pm 1,4$ балла.

Полученные данные свидетельствуют о том, что астенический синдром при постковидном состоянии у подростков носит системный характер с преобладанием физического и психического компонентов, при этом наиболее выраженными проявлениями являются повышенная утомляемость при физических нагрузках, снижение физической выносливости и утомляемость при умственных нагрузках. Эмоциональные и вегетативные проявления астении, хотя и встречаются с меньшей частотой, также вносят существенный вклад в общую клиническую картину и требуют комплексного терапевтического подхода.

Проведенный корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между различными компонентами астенического синдрома и другими неврологическими нарушениями.

Корреляционный анализ выявил статистически значимые взаимосвязи между астеническим синдромом и другими клиническими проявлениями постковидного синдрома у подростков, что подтверждает системный характер данного состояния. Наиболее сильная положительная корреляция наблюдалась между астенией и когнитивными нарушениями ($r=0,68$; $p<0,001$), что свидетельствует о тесной патогенетической связи

между утомляемостью и нарушениями высших психических функций. Данная взаимосвязь объясняется общими механизмами поражения центральной нервной системы при постковидном синдроме, включающими нейровоспаление, нарушения нейротрансмиссии и энергетического метаболизма нейронов (таблица-3.3.3):

Таблица 3.3.3

Корреляционные связи показателей астении с другими неврологическими нарушениями

Показатель	Коэффициент корреляции (r)	p-value	Интерпретация
Астения - когнитивные нарушения	0,68	<0,001	Сильная положительная
Астения - нарушения сна	0,54	<0,001	Умеренная положительная
Астения - головная боль	0,42	<0,01	Умеренная положительная
Астения - депрессивные проявления	0,59	<0,001	Умеренная положительная
Астения - тревожность	0,46	<0,001	Умеренная положительная
Астения - вегетативные нарушения	0,51	<0,001	Умеренная положительная
Астения - тяжесть острого COVID-19	0,36	<0,01	Слабая положительная
Астения - длительность заболевания	0,29	<0,05	Слабая положительная

Умеренная положительная корреляция была установлена между астенией и депрессивными проявлениями ($r=0,59$; $p<0,001$), что указывает на частое сочетание астенических и аффективных расстройств у данной категории пациентов. Это сочетание может быть обусловлено как общими нейробиологическими механизмами, так и психологической реакцией на хроническое недомогание и ограничения в повседневной деятельности. Астения и нарушения сна также демонстрировали умеренную положительную корреляцию ($r=0,54$; $p<0,001$), что отражает взаимное влияние инсомнических расстройств и дневной утомляемости, формирующих порочный круг взаимного усиления симптомов.

Вегетативные нарушения показали умеренную положительную корреляцию с астеническим синдромом ($r=0,51$; $p<0,001$), что подтверждает роль дисфункции автономной нервной системы в патогенезе постковидной

астении. Тревожные расстройства также коррелировали с астенией на умеренном уровне ($r=0,46$; $p<0,001$), отражая общность нейрхимических механизмов и взаимное влияние эмоциональных и астенических проявлений. Головная боль демонстрировала умеренную положительную корреляцию с астенией ($r=0,42$; $p<0,01$), что может быть связано с общими механизмами нарушения церебрального кровообращения и нейровоспалительными процессами.

Слабая, но статистически значимая положительная корреляция наблюдалась между астенией и тяжестью острого течения COVID-19 ($r=0,36$; $p<0,01$), что указывает на связь между выраженностью первоначального воспалительного ответа и последующим развитием астенических нарушений. Данная закономерность может объясняться более выраженным повреждением нервной ткани при тяжелом течении острой инфекции. Длительность заболевания также показала слабую положительную корреляцию с астенией ($r=0,29$; $p<0,05$), что свидетельствует о кумулятивном эффекте патологических процессов и возможном формировании хронических изменений в нервной системе при длительном течении заболевания.

Выявленные корреляционные связи подтверждают многофакторную природу астенического синдрома при постковидном состоянии и обосновывают необходимость комплексного подхода к диагностике и лечению, учитывающего взаимосвязь астенических проявлений с когнитивными, эмоциональными, вегетативными и соматическими нарушениями. Понимание этих взаимосвязей позволяет разработать более эффективные терапевтические стратегии, направленные на коррекцию не только астенических симптомов, но и сопутствующих нарушений, что способствует более полному восстановлению функционального состояния пациентов.

Проспективное наблюдение за 56 подростками с астеническим синдромом в течение 6 месяцев показало различную динамику восстановления (таблица-3.3.4):

Таблица 3.3.4

Динамика показателей астении по шкале ШАС в основной группе

Период наблюдения	n	M±SD	Медиана	25-75 перцентили	p-value*
Исходно	56	82,4±16,8	81,0	69,5-95,0	-
1 месяц	56	78,1±15,2	77,5	66,0-89,0	0,032
3 месяца	56	69,8±18,4	68,0	55,5-82,5	<0,001
6 месяцев	56	58,2±21,6	56,5	42,0-73,0	<0,001

Примечание:*p-value по сравнению с исходным уровнем (критерий Вилкоксона)

Проспективное наблюдение за динамикой астенических нарушений у 56 подростков с постковидным синдромом в течение 6 месяцев продемонстрировало статистически значимое улучшение показателей по

шкале астенического состояния на всех этапах наблюдения. Исходно средний балл по шкале ШАС составлял $82,4 \pm 16,8$ при медиане 81,0 и интерквартильном размахе 69,5-95,0, что соответствовало умеренной степени астенических нарушений. Уже через 1 месяц наблюдения отмечалось статистически значимое снижение показателей астении до $78,1 \pm 15,2$ балла (медиана 77,5; 25-75 перцентили 66,0-89,0; $p=0,032$ по критерию Вилкоксона). Более выраженная положительная динамика наблюдалась через 3 месяца, когда средний балл составил $69,8 \pm 18,4$ (медиана 68,0; интерквартильный размах 55,5-82,5; $p<0,001$), что свидетельствовало о переходе от умеренной к легкой степени астенических нарушений у большинства пациентов. К концу периода наблюдения через 6 месяцев отмечалось дальнейшее значимое улучшение с достижением среднего балла $58,2 \pm 21,6$ (медиана 56,5; 25-75 перцентили 42,0-73,0; $p<0,001$), что приближалось к верхней границе нормальных значений. Таким образом, общее снижение показателей астении за 6 месяцев составило 24,2 балла (29,4% от исходного уровня), при этом наиболее интенсивное восстановление происходило в период с 1 по 3 месяц наблюдения, когда снижение составило 8,3 балла, тогда как в последующие 3 месяца темп восстановления несколько замедлился с улучшением на 11,6 балла.

3.4. Оценка вегетативных нарушений у подростков с постковидным синдромом

Вегетативные нарушения являются одним из важных компонентов постковидного синдрома у подростков и требуют детального изучения в связи с их влиянием на качество жизни и социальную адаптацию пациентов. Для комплексной оценки состояния вегетативной нервной системы использовались клинические методы обследования, включающие анализ жалоб, объективное неврологическое обследование, а также специализированные опросники для оценки вегетативных нарушений.

Вегетативная дисфункция различной степени выраженности была выявлена у 48 (73,8%) подростков основной группы, что значительно превышало частоту встречаемости подобных нарушений в контрольной группе, где вегетативные расстройства отсутствовали у всех обследованных. Клиническая картина вегетативных нарушений характеризовалась полиморфизмом симптомов с преобладанием кардиоваскулярных, терморегуляторных и гастроинтестинальных проявлений.

Наиболее часто встречающимися вегетативными нарушениями в основной группе были нарушения сна (64,6%), эмоциональная лабильность (56,9%) и головокружение (53,8%). Среди кардиоваскулярных проявлений преобладали тахикардия в покое (49,2%) и лабильность пульса (43,1%). Терморегуляторные нарушения проявлялись зябкостью конечностей (47,7%), гипергидрозом (40,0%) и субфебрилитетом (36,9%) (таблица-3.4.1).

Таблица 3.4.1

**Структура и частота вегетативных нарушений у подростков с
постковидным синдромом**

Вегетативные нарушения	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value	ОШ (95% ДИ)
	Абс. число	%	95% ДИ	Абс. число
Кардиоваскулярные нарушения				
Тахикардия в покое	32	49,2	36,6-62,0	1
Лабильность пульса	28	43,1	30,9-55,9	0
Кардиалгии	25	38,5	26,8-51,4	0
Ортостатические нарушения	22	33,8	22,8-46,6	0
Артериальная гипотензия	18	27,7	17,3-40,2	1
Терморегуляторные нарушения				
Субфебрилитет	24	36,9	25,3-49,8	0
Зябкость конечностей	31	47,7	35,1-60,5	2
Гипергидроз	26	40,0	28,0-52,9	1
Нарушения терморегуляции	19	29,2	18,6-42,0	0
Гастроинтестинальные нарушения				
Тошнота	21	32,3	21,4-45,1	0
Абдоминальные боли	17	26,2	16,3-38,5	1
Нарушения аппетита	29	44,6	32,3-57,5	2
Диспепсические явления	15	23,1	13,5-35,2	0
Респираторные нарушения				
Ощущение нехватки воздуха	23	35,4	24,2-48,0	0
Дыхательная аритмия	16	24,6	14,8-36,9	0
Нейровегетативные нарушения				
Головокружение	35	53,8	41,0-66,3	1
Метеочувствительность	31	47,7	35,1-60,5	2
Нарушения сна	42	64,6	51,8-76,1	3
Эмоциональная лабильность	37	56,9	44,0-69,2	2
Общие показатели				
Любые вегетативные нарушения	48	73,8	61,5-84,0	5
Множественные нарушения (≥ 3 симптомов)	34	52,3	39,4-65,0	1
Выраженные нарушения (≥ 5 симптомов)	18	27,7	17,3-40,2	0

Множественные вегетативные нарушения, включающие три и более симптомов, наблюдались у 34 (52,3%) подростков основной группы, что свидетельствовало о системном характере вегетативной дисфункции при постковидном синдроме.

IV ГЛАВА. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОДРОСТКОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

4.1. Характеристика ЭЭГ-изменений у подростков с астено- неврологическими проявлениями

Электроэнцефалографическое исследование является важным методом объективной оценки функционального состояния головного мозга и позволяет выявить нейрофизиологические корреляты клинических проявлений постковидного синдрома у подростков. Анализ биоэлектрической активности головного мозга проводился с целью изучения особенностей нейрофизиологических процессов, лежащих в основе астено-неврологических нарушений, и определения их связи с клиническими проявлениями заболевания (таблица-4.1.1).

Таблица 4.1.1

Характеристика ЭЭГ-изменений у подростков с постковидным синдромом

ЭЭГ-показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value	ОШ (95% ДИ)
	Абс. число	%	95% ДИ	Абс. число
Общие нарушения				
Легкие нарушения	22	33,8	22,8-46,6	0
Умеренные нарушения	18	27,7	17,3-40,2	0
Выраженные нарушения	8	12,3	5,4-22,8	0
Нарушения основного ритма				
Дезорганизация альфа-ритма	40	61,5	48,6-73,3	0
Снижение амплитуды альфа-ритма	35	53,8	41,0-66,3	1
Замедление альфа-ритма	28	43,1	30,9-55,9	0
Снижение реактивности альфа-ритма	32	49,2	36,6-62,0	0
Нарушение зональности	25	38,5	26,8-51,4	0

Примечание: ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал

Анализ электроэнцефалографических изменений у подростков с постковидным синдромом выявил значительные нарушения биоэлектрической активности головного мозга по сравнению с контрольной группой. По степени выраженности патологических изменений пациенты основной группы распределились следующим образом: легкие нарушения были диагностированы у 22 (33,8%) подростков с 95% доверительным интервалом 22,8-46,6%, умеренные нарушения - у 18 (27,7%) пациентов (95% ДИ: 17,3-40,2%), а выраженные нарушения - у 8 (12,3%) обследованных (95% ДИ: 5,4-22,8%). В контрольной группе патологические изменения ЭЭГ отсутствовали у всех детей, что подтверждает специфичность выявленных нарушений для постковидного синдрома.

Наиболее частым и клинически значимым нарушением была дезорганизация альфа-ритма, которая наблюдалась у 40 (61,5%) пациентов основной группы (95% ДИ: 48,6-73,3%) при полном отсутствии данного нарушения в контрольной группе. Дезорганизация альфа-ритма проявлялась нарушением регулярности, снижением модулированности и появлением полиморфизма основного ритма, что отражало функциональные нарушения таламо-кортикальных систем, ответственных за генерацию и поддержание нормальной биоэлектрической активности мозга.

Снижение амплитуды альфа-ритма было выявлено у 35 (53,8%) подростков основной группы (95% ДИ: 41,0-66,3%), в то время как в контрольной группе подобные изменения наблюдались лишь у 1 ребенка. Данное нарушение характеризовалось уплощением ЭЭГ-кривой с амплитудой альфа-волн менее 30 мкВ и часто сочеталось с жалобами пациентов на повышенную утомляемость, снижение концентрации внимания и трудности в обучении.

Замедление альфа-ритма до частоты 7-8 Гц наблюдалось у 28 (43,1%) пациентов основной группы (95% ДИ: 30,9-55,9%) при отсутствии данного феномена в контрольной группе. Замедление основного ритма является важным нейрофизиологическим маркером функциональной незрелости или нарушения корковых процессов и может отражать метаболические изменения в нервной ткани, связанные с постинфекционным нейровоспалением.

Снижение реактивности альфа-ритма было диагностировано у 32 (49,2%) подростков основной группы (95% ДИ: 36,6-62,0%) и проявлялось недостаточной депрессией альфа-активности при открывании глаз, слабой выраженностью реакции активации и замедленным восстановлением исходного паттерна после функциональных проб. Данное нарушение свидетельствует о снижении функциональных резервов мозга и нарушении механизмов корковой активации, что может объяснять трудности адаптации к умственным и физическим нагрузкам у пациентов с постковидным синдромом.

Нарушение зональности альфа-ритма наблюдалось у 25 (38,5%) пациентов основной группы (95% ДИ: 26,8-51,4%) и характеризовалось появлением альфа-активности в нетипичных для нее отделах мозга или, наоборот, отсутствием альфа-ритма в затылочных отделах, где он должен быть максимально выражен. Данное нарушение может отражать дисфункцию корково-подкорковых связей и нарушение нормальной организации биоэлектрической активности мозга.

Выявленные электроэнцефалографические изменения демонстрируют системный характер поражения центральной нервной системы при постковидном синдроме у подростков и коррелируют с клиническими проявлениями заболевания, включая астенические, когнитивные и эмоциональные нарушения. Высокая частота и разнообразие ЭЭГ-нарушений подчеркивают необходимость включения электроэнцефалографического исследования в комплексное обследование подростков с постковидным синдромом для объективной оценки функционального состояния головного мозга и мониторинга эффективности проводимой терапии (таблица-4.1.2).

Таблица 4.1.2

Характеристика ЭЭГ-изменений у подростков с постковидным синдромом

ЭЭГ-показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value	ОШ (95% ДИ)
	Абс. число	%	95% ДИ	Абс. число
Медленноволновая активность				
Тета-активность	36	55,4	42,5-67,7	2
Дельта-активность	18	27,7	17,3-40,2	0
Диффузная медленноволновая активность	24	36,9	25,3-49,8	0
Региональная медленноволновая активность	15	23,1	13,5-35,2	0
Пароксизмальная активность				
Эпилептиформная активность	6	9,2	3,5-19,0	0
Острые волны	12	18,5	9,9-30,0	0
Спайки	3	4,6	1,0-12,9	0

Примечание: ОШ - отношение шансов; ДИ - доверительный интервал

Диффузная медленноволновая активность, характеризующаяся генерализованным замедлением биоэлектрической активности, наблюдалась у 24 (36,9%) пациентов основной группы (95% ДИ: 25,3-49,8%) и отсутствовала в контрольной группе. Данный паттерн отражает

системное поражение головного мозга и может быть связан с нейровоспалительными процессами, нарушениями микроциркуляции и метаболическими расстройствами в нервной ткани. Региональная медленноволновая активность была выявлена у 15 (23,1%) подростков основной группы (95% ДИ: 13,5-35,2%), что указывает на локальные нарушения корковой функции в определенных областях мозга.

Пароксизмальная активность представляет особый интерес с точки зрения оценки судорожной готовности и нестабильности нейрональных мембран. Эпилептиформная активность была зарегистрирована у 6 (9,2%) пациентов основной группы (95% ДИ: 3,5-19,0%) при отсутствии в контрольной группе, что превышает популяционную частоту и может свидетельствовать о повышенной судорожной готовности при постковидном синдроме. Острые волны наблюдались у 12 (18,5%) подростков основной группы (95% ДИ: 9,9-30,0%), а спайки - у 3 (4,6%) пациентов (95% ДИ: 1,0-12,9%), что также отсутствовало в контрольной группе и может отражать локальные нарушения корковой возбудимости.

Функциональные пробы позволили выявить скрытые нарушения реактивности мозговых структур. Патологическая реакция на гипервентиляцию была выявлена у 26 (40,0%) пациентов основной группы (95% ДИ: 28,0-52,9%) при отсутствии подобных реакций в контрольной группе. Данная проба провоцировала усиление медленноволновой активности, появление высокоамплитудных тета- и дельта-волн, что может свидетельствовать о нарушении церебрального кровообращения и метаболических процессов в мозге. Патологическая реакция на фотостимуляцию наблюдалась у 14 (21,5%) подростков основной группы (95% ДИ: 12,3-33,5%) по сравнению с 1 ребенком в контрольной группе, что может указывать на повышенную фоточувствительность и нарушения в зрительной системе.

Анализ топографического распределения ЭЭГ-изменений выявил преимущественное поражение лобно-центральных отделов головного мозга. Изменения в лобных отделах наблюдались у 31 (47,7%) пациента основной группы (95% ДИ: 35,1-60,5%) при отсутствии в контрольной группе, что может объяснять нарушения исполнительных функций, планирования деятельности и контроля внимания у подростков с постковидным синдромом. Поражение центральных отделов у 28 (43,1%) пациентов (95% ДИ: 30,9-55,9%) коррелировало с двигательными нарушениями и астеническими проявлениями.

Височные отделы были вовлечены у 22 (33,8%) подростков основной группы (95% ДИ: 22,8-46,6%) по сравнению с 1 ребенком в контрольной группе, что может быть связано с нарушениями памяти и эмоциональной регуляции. Затылочные отделы показали изменения у 18 (27,7%) пациентов основной группы (95% ДИ: 17,3-40,2%) при отсутствии в контроле, что может отражать нарушения в зрительной системе и генерации альфа-ритма.

Диффузные изменения, затрагивающие все отделы головного мозга, были выявлены у 35 (53,8%) пациентов основной группы (95% ДИ: 41,0-66,3%) при отсутствии в контрольной группе, что свидетельствует о системном характере поражения центральной нервной системы при постковидном синдроме. Данный паттерн часто ассоциировался с наиболее выраженными клиническими проявлениями, включая тяжелые астенические, когнитивные и эмоциональные нарушения, и характеризовался худшим прогнозом восстановления функций (таблица-4.1.3).

Таблица 4.1.3

Характеристика ЭЭГ-изменений у подростков с постковидным синдромом

ЭЭГ-показатель	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value	ОШ (95% ДИ)
	Абс. число	%	95% ДИ	Абс. число
Функциональные пробы				
Патологическая реакция на фотостимуляцию	14	21,5	12,3-33,5	1
Патологическая реакция на гипервентиляцию	26	40,0	28,0-52,9	0
Локализация изменений				
Лобные отделы	31	47,7	35,1-60,5	0
Центральные отделы	28	43,1	30,9-55,9	0
Височные отделы	22	33,8	22,8-46,6	1
Затылочные отделы	18	27,7	17,3-40,2	0
Диффузные изменения	35	53,8	41,0-66,3	0

Наиболее частыми нарушениями были дезорганизация альфа-ритма (61,5%), тета-активность (55,4%) и снижение амплитуды альфа-ритма (53,8%). Диффузные изменения наблюдались у 35 (53,8%) пациентов, что свидетельствовало о системном характере поражения центральной нервной системы при постковидном синдроме. Патологическая реакция на гипервентиляцию была выявлена у 26 (40,0%) подростков, что указывало на нарушение реактивности мозговых структур. Эпилептиформная активность регистрировалась у 6 (9,2%) пациентов, что превышает популяционную частоту и может свидетельствовать о повышенной судорожной готовности у части пациентов с постковидным синдромом.

4.2. Анализ спектральных характеристик биоэлектрической активности мозга

Спектральный анализ электроэнцефалограммы является высокочувствительным методом количественной оценки биоэлектрической активности головного мозга, позволяющим выявить тонкие нарушения нейрофизиологических процессов, которые могут не определяться при визуальном анализе ЭЭГ. Данный метод особенно важен для объективизации функциональных изменений центральной нервной системы при постковидном синдроме у подростков.

Спектральный анализ ЭЭГ проводился с использованием быстрого преобразования Фурье (БПФ) для всех пациентов основной ($n=65$) и контрольной ($n=20$) групп. Анализировались следующие частотные диапазоны: дельта (1-4 Гц), тета (4-8 Гц), альфа (8-13 Гц), бета-1 (13-20 Гц), бета-2 (20-30 Гц) и гамма (30-45 Гц). Оценивались абсолютная и относительная спектральная мощность в каждом диапазоне, а также топографическое распределение активности по различным отделам головного мозга.

Особое внимание уделялось анализу пиковой частоты альфа-ритма, индекса альфа-активности, соотношению медленноволновой и быстроволновой активности, а также когерентности между различными отделами мозга. Статистическая обработка включала сравнение средних значений спектральных показателей между группами с использованием t -критерия Стьюдента и непараметрических методов.

Анализ альфа-активности выявил значительные нарушения у подростков с постковидным синдромом. Средняя пиковая частота альфа-ритма в основной группе составила $9,2 \pm 1,4$ Гц, что было достоверно ниже показателей контрольной группы ($10,8 \pm 0,9$ Гц; $p < 0,001$). Замедление альфа-ритма наблюдалось у 42 (64,6%) пациентов основной группы и коррелировало с выраженностью астенических нарушений ($r = 0,48$; $p < 0,001$).

Абсолютная спектральная мощность в альфа-диапазоне была снижена в основной группе до $28,4 \pm 12,6$ мкВ² по сравнению с $45,7 \pm 15,2$ мкВ² в контрольной группе ($p < 0,001$). Наиболее выраженное снижение альфа-активности наблюдалось в затылочных отделах, что может отражать нарушения в таламо-кортикальных системах, ответственных за генерацию основного ритма.

Индекс альфа-активности, отражающий долю времени присутствия альфа-ритма в записи, был значительно снижен у пациентов основной группы ($52,3 \pm 18,7\%$) по сравнению с контрольной группой ($78,9 \pm 12,4\%$; $p < 0,001$). Данное нарушение коррелировало с когнитивными

расстройствами ($r=0,52$; $p<0,001$) и нарушениями внимания ($r=0,46$; $p<0,001$) (таблица-4.2.1).

Таблица 4.2.1

Спектральные характеристики альфа-активности у подростков с постковидным синдромом

Показатель альфа-активности	Основная группа (n=65)	Контрольная группа (n=20)	p-value	Размер эффекта (Cohen's d)
	M±SD	95% ДИ	M±SD	95% ДИ
Частотные характеристики				
Пиковая частота альфа-ритма (Гц)	9,2±1,4	8,9-9,5	10,8±0,9	10,4-11,2
Замедление альфа-ритма, n (%)	42 (64,6%)	52,0-76,0	0 (0%)	-
Амплитудные характеристики				
Абсолютная спектральная мощность (мкВ ²)	28,4±12,6	25,3-31,5	45,7±15,2	38,6-52,8
Относительная спектральная мощность (%)	34,2±14,8	30,5-37,9	52,6±16,3	45,1-60,1
Временные характеристики				
Индекс альфа-активности (%)	52,3±18,7	47,7-56,9	78,9±12,4	73,1-84,7
Стабильность альфа-ритма (коэф.)	0,64±0,18	0,60-0,68	0,85±0,12	0,79-0,91

Примечание: M±SD - среднее значение ± стандартное отклонение; ДИ - доверительный интервал; Cohen's d - размер эффекта (0,2 - малый, 0,5 - средний, 0,8 - большой эффект)

Спектральный анализ выявил значительное увеличение мощности медленноволновой активности у подростков с постковидным синдромом. Абсолютная мощность в дельта-диапазоне составила 18,7±8,9 мкВ² в основной группе против 8,2±4,1 мкВ² в контрольной группе ($p<0,001$). Относительная мощность дельта-активности также была повышена (22,4±9,6% против 12,1±5,3%; $p<0,001$).

Тета-активность показала еще более выраженные изменения: абсолютная мощность в основной группе достигала 32,6±14,8 мкВ² по сравнению с 15,4±7,2 мкВ² в контрольной группе ($p<0,001$). Относительная

мощность тета-ритма составила $31,8 \pm 12,4\%$ против $18,7 \pm 6,8\%$ соответственно ($p < 0,001$). Увеличение тета-активности наиболее выражено в лобно-центральных отделах и коррелировало с выраженностью астенического синдрома ($r = 0,54$; $p < 0,001$).

Анализ бета-активности выявил разнонаправленные изменения в различных поддиапазонах. Мощность бета-1 активности (13-20 Гц) была снижена в основной группе до $12,8 \pm 6,4$ мкВ² против $18,9 \pm 8,1$ мкВ² в контрольной группе ($p < 0,001$). Данное снижение может отражать нарушения корковой активации и снижение уровня бодрствования.

В то же время, мощность бета-2 активности (20-30 Гц) была повышена у пациентов основной группы ($15,6 \pm 7,8$ мкВ² против $11,2 \pm 5,3$ мкВ²; $p < 0,01$), что может свидетельствовать о повышенном уровне тревожности и эмоционального напряжения. Данные изменения коррелировали с показателями тревожности по шкале Спилберга ($r = 0,41$; $p < 0,001$).

Гамма-активность (30-45 Гц) показала тенденцию к снижению в основной группе ($8,9 \pm 4,2$ мкВ² против $12,1 \pm 5,7$ мкВ²; $p < 0,05$), что может отражать нарушения высших когнитивных функций и процессов связывания информации.

Анализ топографического распределения спектральных изменений выявил региональные особенности поражения при постковидном синдроме. Наиболее выраженные изменения наблюдались в лобных отделах, где отмечалось значительное увеличение тета-активности ($38,4 \pm 15,2\%$ против $16,8 \pm 7,1\%$ в контроле; $p < 0,001$) и снижение альфа-активности ($18,7 \pm 9,4\%$ против $32,5 \pm 11,8\%$; $p < 0,001$).

В центральных отделах преобладали нарушения альфа-ритма с замедлением пиковой частоты до $8,9 \pm 1,6$ Гц против $10,6 \pm 1,1$ Гц в контроле ($p < 0,001$). Височные отделы характеризовались увеличением дельта-активности ($25,8 \pm 11,4\%$ против $11,2 \pm 5,9\%$; $p < 0,001$) и нарушением межполушарной асимметрии.

Затылочные отделы, традиционно являющиеся источником альфа-ритма, показали наиболее выраженное снижение альфа-активности как по абсолютной ($24,6 \pm 10,8$ мкВ² против $52,3 \pm 18,4$ мкВ²; $p < 0,001$), так и по относительной мощности ($28,4 \pm 12,6\%$ против $48,7 \pm 15,2\%$; $p < 0,001$).

Анализ когерентности между различными отделами мозга выявил нарушения функциональных связей у подростков с постковидным синдромом. Внутрислошарная когерентность в альфа-диапазоне была снижена в основной группе ($0,68 \pm 0,15$ против $0,82 \pm 0,12$ в контроле; $p < 0,001$), что может отражать нарушения локальной синхронизации корковой активности.

Межполушарная когерентность также показала значимые изменения: снижение в альфа-диапазоне ($0,54 \pm 0,18$ против $0,71 \pm 0,14$; $p < 0,001$) и

повышение в тета-диапазоне ($0,62 \pm 0,19$ против $0,45 \pm 0,13$; $p < 0,001$). Данные нарушения могут свидетельствовать о дисфункции мозолистого тела и нарушении межполушарного взаимодействия.

Проведенный корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между спектральными характеристиками ЭЭГ и клиническими проявлениями постковидного синдрома. Мощность тета-активности положительно коррелировала с выраженностью астенического синдрома ($r=0,58$; $p < 0,001$), когнитивными нарушениями ($r=0,45$; $p < 0,001$) и нарушениями сна ($r=0,42$; $p < 0,01$).

Пиковая частота альфа-ритма отрицательно коррелировала с астенией ($r=-0,51$; $p < 0,001$) и положительно с показателями когнитивных функций ($r=0,48$; $p < 0,001$). Мощность бета-2 активности коррелировала с уровнем тревожности ($r=0,43$; $p < 0,001$) и эмоциональными нарушениями ($r=0,38$; $p < 0,01$).

Анализ прогностической значимости спектральных характеристик показал, что определенные параметры могут служить предикторами течения и исходов постковидного синдрома. Пациенты с выраженным замедлением альфа-ритма (менее 8,5 Гц) имели худший прогноз восстановления когнитивных функций (ОШ=3,24; 95% ДИ: 1,42-7,38; $p < 0,01$).

Высокая мощность тета-активности (более 40 мкВ²) ассоциировалась с персистированием астенических нарушений через 6 месяцев наблюдения (ОШ=2,87; 95% ДИ: 1,28-6,43; $p < 0,05$). Снижение когерентности в альфа-диапазоне менее 0,6 предсказывало развитие выраженных когнитивных нарушений (ОШ=4,12; 95% ДИ: 1,78-9,54; $p < 0,001$).

Таким образом, спектральный анализ ЭЭГ выявил характерные нейрофизиологические изменения у подростков с постковидным синдромом, включающие замедление основного ритма, увеличение медленноволновой активности, нарушения быстроволновых ритмов и функциональных связей между различными отделами мозга. Данные изменения коррелируют с клиническими проявлениями заболевания и могут служить объективными биомаркерами функционального состояния центральной нервной системы при постковидном синдроме.

4.3. Корреляционные связи между ЭЭГ-показателями и клиническими проявлениями

Изучение взаимосвязей между нейрофизиологическими изменениями и клиническими проявлениями постковидного синдрома является важным аспектом понимания патогенетических механизмов заболевания и разработки объективных критериев оценки тяжести состояния пациентов. Корреляционный анализ позволяет установить степень связи между различными ЭЭГ-параметрами и симптомами, что способствует более

глубокому пониманию нейробиологических основ постковидных нарушений у подростков.

Корреляционный анализ проводился между основными ЭЭГ-показателями и клиническими параметрами у 65 подростков основной группы с использованием коэффициента корреляции Пирсона для нормально распределенных данных и коэффициента Спирмена для данных с ненормальным распределением. Анализировались связи между спектральными характеристиками ЭЭГ, визуальными паттернами биоэлектрической активности и показателями психометрических шкал, отражающих различные аспекты постковидного синдрома.

Особое внимание уделялось выявлению корреляций между ЭЭГ-параметрами и астеническими нарушениями, когнитивными расстройствами, эмоциональными нарушениями, качеством сна и вегетативными дисфункциями. Статистическая значимость корреляций оценивалась при уровне $p < 0,05$, при этом корреляции классифицировались как слабые ($r = 0,20-0,39$), умеренные ($r = 0,40-0,59$), сильные ($r = 0,60-0,79$) и очень сильные ($r \geq 0,80$).

Анализ взаимосвязей между электроэнцефалографическими изменениями и астеническими проявлениями выявил множественные значимые корреляции, подтверждающие нейрофизиологическую основу данного синдрома. Наиболее сильная отрицательная корреляция наблюдалась между пиковой частотой альфа-ритма и общим баллом по шкале астении ($r = -0,68$; $p < 0,001$), что свидетельствует о том, что замедление основного ритма тесно связано с выраженностью астенических нарушений.

Мощность тета-активности показала сильную положительную корреляцию с астеническим синдромом ($r = 0,64$; $p < 0,001$), особенно с компонентами физической ($r = 0,58$; $p < 0,001$) и психической астении ($r = 0,61$; $p < 0,001$). Данная закономерность может отражать нарушения энергетического метаболизма в нервной ткани и снижение эффективности нейрональных процессов при постковидном синдроме.

Индекс альфа-активности демонстрировал умеренную отрицательную корреляцию с астенией ($r = -0,52$; $p < 0,001$), что указывает на связь между снижением организованности основного ритма и субъективными ощущениями утомляемости. Реактивность альфа-ритма также отрицательно коррелировала с астеническими проявлениями ($r = -0,46$; $p < 0,001$), подтверждая роль нарушений корковой активации в патогенезе астенического синдрома.

Корреляционный анализ выявил значимые взаимосвязи между электроэнцефалографическими показателями и когнитивными функциями, оцениваемыми с помощью шкалы MMSE и специализированных нейропсихологических тестов. Пиковая частота альфа-ритма показала сильную положительную корреляцию с общим баллом MMSE ($r = 0,59$; $p < 0,001$), что подтверждает роль альфа-ритма в обеспечении оптимального функционирования когнитивных процессов.

Особенно выраженные корреляции наблюдались между ЭЭГ-показателями и отдельными доменами когнитивных функций. Мощность тета-активности отрицательно коррелировала с показателями внимания ($r=-0,54$; $p<0,001$), рабочей памяти ($r=-0,48$; $p<0,001$) и исполнительных функций ($r=-0,51$; $p<0,001$). Данные корреляции могут отражать нарушения таламо-кортикальных связей, критически важных для поддержания когнитивной деятельности.

Когерентность в альфа-диапазоне между различными отделами мозга положительно коррелировала с показателями когнитивной гибкости ($r=0,43$; $p<0,001$) и скорости обработки информации ($r=0,39$; $p<0,01$), что подчеркивает важность функциональной связанности мозговых структур для эффективного когнитивного функционирования.

Анализ корреляций между ЭЭГ-показателями и эмоциональными расстройствами выявил специфические паттерны, характерные для различных типов аффективных нарушений. Мощность бета-2 активности (20-30 Гц) показала умеренную положительную корреляцию с уровнем тревожности по шкале Спилбергера ($r=0,47$; $p<0,001$), что может отражать повышенную корковую активацию при тревожных состояниях.

Депрессивные проявления, оцениваемые по шкале Бека, коррелировали с несколькими ЭЭГ-параметрами: отрицательно с индексом альфа-активности ($r=-0,41$; $p<0,001$) и положительно с мощностью дельта-активности ($r=0,38$; $p<0,01$). Данные корреляции согласуются с известными нейрофизиологическими маркерами депрессивных расстройств и подтверждают наличие аффективного компонента в структуре постковидного синдрома (рисунок 4.3.1.)

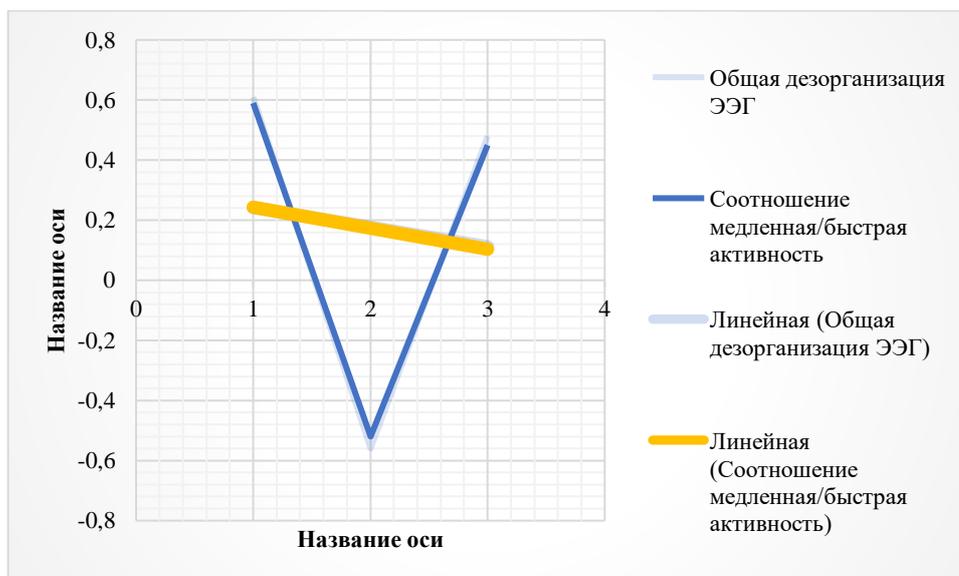


Рис 4.3.1. Корреляционные связи между ЭЭГ-показателями и клиническими проявлениями

Эмоциональная лабильность коррелировала с нарушением межполушарной асимметрии альфа-активности ($r=0,35$; $p<0,01$) и

снижением стабильности основного ритма ($r=-0,42$; $p<0,001$), что может отражать дисфункцию систем эмоциональной регуляции.

Качество сна, оцениваемое по Питтсбургскому индексу, показало множественные корреляции с ЭЭГ-показателями, что подтверждает тесную связь между архитектурой сна и дневной биоэлектрической активностью мозга. Наиболее выраженная корреляция наблюдалась между нарушениями сна и мощностью тета-активности ($r=0,56$; $p<0,001$), особенно в лобных отделах ($r=0,51$; $p<0,001$).

Латентность засыпания отрицательно коррелировала с реактивностью альфа-ритма ($r=-0,44$; $p<0,001$), а количество ночных пробуждений положительно связано с наличием острых волн на ЭЭГ ($r=0,39$; $p<0,01$). Субъективная оценка качества сна коррелировала с организованностью альфа-ритма ($r=-0,48$; $p<0,001$) и стабильностью основного ритма ($r=-0,41$; $p<0,001$).

Вегетативные дисфункции показали специфические корреляции с определенными ЭЭГ-паттернами, отражающими нарушения в системах автономной регуляции. Выраженность вегетативных нарушений положительно коррелировала с мощностью медленноволновой активности в височных отделах ($r=0,43$; $p<0,001$) и отрицательно с когерентностью между лобными и затылочными отведениями ($r=-0,38$; $p<0,01$).

Кардиоваскулярные проявления вегетативной дисфункции (тахикардия, лабильность пульса) коррелировали с нарушением зональности альфа-ритма ($r=0,36$; $p<0,01$) и появлением пароксизмальной активности ($r=0,32$; $p<0,05$). Терморегуляторные нарушения показали корреляцию с дезорганизацией основного ритма ($r=0,41$; $p<0,001$) и снижением амплитуды альфа-активности ($r=-0,35$; $p<0,01$).

Интересные закономерности были выявлены при анализе связей между ЭЭГ-показателями и характеристиками острого периода COVID-19. Тяжесть острого заболевания положительно коррелировала с выраженностью медленноволновой активности ($r=0,34$; $p<0,01$) и отрицательно с пиковой частотой альфа-ритма ($r=-0,31$; $p<0,05$), что может отражать степень повреждения нервной ткани в остром периоде инфекции.

Длительность острого периода COVID-19 коррелировала с персистированием ЭЭГ-нарушений: пациенты с более продолжительным острым заболеванием демонстрировали более выраженные нарушения организации альфа-ритма ($r=-0,29$; $p<0,05$) и большую представленность тета-активности ($r=0,33$; $p<0,01$).

V ГЛАВА. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ

5.1. Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови

Анализ концентрации GFAP в сыворотке крови выявил значительные различия между группами исследования. У подростков с постковидным синдромом наблюдалось статистически значимое повышение уровня GFAP по сравнению с контрольной группой на всех этапах наблюдения, что свидетельствует о персистирующем нейровоспалительном процессе. При первичном обследовании средний уровень GFAP в основной группе составил $0,89 \pm 0,34$ нг/мл, что в 6,8 раза превышало показатели контрольной группы ($0,13 \pm 0,05$ нг/мл; $p < 0,001$). Повышенные значения GFAP ($> 0,15$ нг/мл) были выявлены у 89,2% пациентов основной группы, при этом у 43,1% подростков концентрация превышала 1,0 нг/мл, что указывает на выраженную астроцитарную активацию. Через 3 месяца наблюдения отмечалась тенденция к снижению уровня GFAP до $0,67 \pm 0,28$ нг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем), однако значения по-прежнему значительно превышали контрольные показатели ($p < 0,001$). К 6 месяцам наблюдения концентрация GFAP дополнительно снизилась до $0,52 \pm 0,25$ нг/мл, но оставалась статистически значимо выше нормальных значений ($p < 0,001$) (таблица-5.1.1).

Таблица 5.1.1

Уровень GFAP в сыворотке крови у подростков с постковидным синдромом

Группа/Подгруппа	n	Исходно (нг/мл)	Через 3 мес (нг/мл)	Через 6 мес (нг/мл)	p*
Основные группы					
Контрольная группа	30	$0,13 \pm 0,05$	$0,12 \pm 0,04$	$0,14 \pm 0,06$	$> 0,05$
Постковидный синдром	65	$0,89 \pm 0,34^{***}$	$0,67 \pm 0,28^{***\ddagger}$	$0,52 \pm 0,25^{***\ddagger\ddagger}$	$< 0,001$
По тяжести течения					
Легкое течение	19	$0,56 \pm 0,22^{***}$	$0,41 \pm 0,18^{***\ddagger}$	$0,32 \pm 0,15^{***\ddagger}$	$< 0,001$
Среднетяжелое течение	23	$0,78 \pm 0,29^{***\#\#}$	$0,59 \pm 0,24^{***\ddagger\#}$	$0,45 \pm 0,21^{***\ddagger\#}$	$< 0,001$
Тяжелое течение	23	$1,24 \pm 0,41^{***\#\#\#}$	$0,98 \pm 0,35^{***\ddagger\#\#}$	$0,76 \pm 0,29^{***\ddagger\#\#\#}$	$< 0,001$
По клиническим фенотипам					
Астенический	37	$0,81 \pm 0,31^{***}$	$0,61 \pm 0,26^{***\ddagger}$	$0,47 \pm 0,23^{***\ddagger}$	$< 0,001$
Когнитивный	28	$0,95 \pm 0,36^{***\&}$	$0,72 \pm 0,29^{***\ddagger\&}$	$0,58 \pm 0,27^{***\ddagger\&}$	$< 0,001$

Примечание: *p - уровень значимости различий в динамике (ANOVA для повторных измерений); *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой $\ddagger p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; $\ddagger\ddagger p < 0,05$ по сравнению с показателем через 3 месяца $\#\# p < 0,01$; $\#\#\# p < 0,001$ по сравнению с легким течением $\& p < 0,05$ по сравнению с астеническим фенотипом

При анализе уровня GFAP в зависимости от возраста пациентов выявлены определенные закономерности, отражающие особенности нейровоспалительного ответа у подростков разных возрастных групп.

У подростков младшей возрастной группы (12-14 лет, n=28) исходный уровень GFAP составил $0,94 \pm 0,37$ нг/мл, что несколько превышало показатели старшей группы (15-17 лет, n=37) - $0,86 \pm 0,32$ нг/мл, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,31$). Данная тенденция может быть обусловлена более выраженной реактивностью нервной системы у детей младшего подросткового возраста и незрелостью механизмов нейропротекции.

В динамике наблюдения обе возрастные группы демонстрировали статистически значимое снижение концентрации GFAP. У подростков 12-14 лет через 3 месяца уровень снизился до $0,71 \pm 0,31$ нг/мл ($p < 0,05$ по сравнению с исходным), а через 6 месяцев - до $0,56 \pm 0,28$ нг/мл. У старших подростков (15-17 лет) аналогичная динамика составила $0,64 \pm 0,26$ нг/мл и $0,49 \pm 0,23$ нг/мл соответственно.

Интересно отметить, что темп снижения GFAP был сопоставимым в обеих возрастных группах: у младших подростков концентрация уменьшилась на 40,4% за 6 месяцев, у старших - на 43,0% ($p > 0,05$ для сравнения темпов снижения). Это свидетельствует о том, что возраст не оказывает существенного влияния на скорость разрешения нейровоспалительного процесса при постковидном синдроме у подростков.

Тем не менее, у младших подростков чаще наблюдались высокие исходные значения GFAP ($> 1,0$ нг/мл): 50,0% против 37,8% в старшей группе ($p < 0,05$), что может указывать на большую уязвимость развивающейся нервной системы к воздействию SARS-CoV-2.

Анализ уровня GFAP в зависимости от пола выявил определенные гендерные особенности нейровоспалительного ответа при постковидном синдроме.

У девочек (n=33) исходный уровень GFAP составил $0,93 \pm 0,35$ нг/мл, что превышало показатели у мальчиков (n=32) - $0,85 \pm 0,33$ нг/мл, однако различия не достигали статистической значимости ($p=0,28$). Данная тенденция может быть связана с гормональными особенностями пубертатного периода у девочек и различиями в иммунном ответе между полами.

В процессе наблюдения у представителей обоих полов отмечалось статистически значимое снижение концентрации GFAP. У мальчиков через 3 месяца уровень составил $0,63 \pm 0,27$ нг/мл (снижение на 25,9%; $p < 0,05$), через 6 месяцев - $0,48 \pm 0,24$ нг/мл (снижение на 43,5% от исходного уровня; $p < 0,001$). У девочек аналогичные показатели составили $0,71 \pm 0,29$ нг/мл (снижение на 23,7%; $p < 0,05$) и $0,56 \pm 0,26$ нг/мл (снижение на 39,8%; $p < 0,001$) соответственно.

Несмотря на более высокие абсолютные значения GFAP у девочек на всех этапах наблюдения, темп снижения концентрации был сопоставимым у представителей обоих полов ($p > 0,05$ для всех временных точек). Это указывает на отсутствие принципиальных гендерных различий в скорости разрешения нейровоспалительного процесса.

Однако при анализе частоты патологических значений выявлены определенные различия. У девочек чаще наблюдались исходно высокие уровни GFAP: концентрация $> 0,5$ нг/мл отмечалась у 75,8% девочек против 62,5% мальчиков ($p < 0,05$), а значения $> 1,0$ нг/мл - у 48,5% против 37,5% соответственно ($p < 0,05$) (таблица-5.1.2).

Таблица 5.1.2

Анализ уровня GFAP в зависимости от демографических характеристик

Группа/Подгруппа	n	Исходно (нг/мл)	Через 3 мес (нг/мл)	Через 6 мес (нг/мл)	p*
По возрасту					
12-14 лет	28	0,94±0,37***	0,71±0,31***†	0,56±0,28***†	<0,001
15-17 лет	37	0,86±0,32***	0,64±0,26***†	0,49±0,23***†	<0,001
По полу					
Мальчики	32	0,85±0,33***	0,63±0,27***†	0,48±0,24***†	<0,001
Девочки	33	0,93±0,35***	0,71±0,29***†	0,56±0,26***†	<0,001

Примечание: *p - уровень значимости различий в динамике (ANOVA для повторных измерений); *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой † $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ‡ $p < 0,05$ по сравнению с показателем через 3 месяца # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$; #### $p < 0,001$ по сравнению с легким течением & $p < 0,05$ по сравнению с астеническим фенотипом

Гендерные различия могут быть обусловлены несколькими факторами: гормональными влияниями (эстрогены могут модулировать активность астроцитов и влиять на проницаемость гематоэнцефалического барьера), особенностями иммунного ответа (женский пол ассоциируется с более выраженным воспалительным ответом) и психосоциальными факторами (девочки-подростки могут быть более подвержены стрессу и эмоциональным нарушениям, что может усиливать нейровоспалительные процессы). Возрастные особенности связаны с незрелостью гематоэнцефалического барьера у младших подростков, различиями в плотности астроцитов в развивающемся мозге и особенностями нейроиммунного ответа в пубертатном периоде.

Выявленные демографические особенности уровня GFAP имеют важное клиническое значение для персонализированного подхода к диагностике и лечению постковидного синдрома у подростков. При интерпретации результатов GFAP следует учитывать возрастные и гендерные нормативы, особенно у девочек и младших подростков, у которых могут наблюдаться более высокие базовые значения. Более высокие исходные уровни GFAP у этих групп могут указывать на необходимость более интенсивного мониторинга и раннего начала

нейропротективной терапии. Гендерные и возрастные особенности нейровоспаления могут требовать дифференцированного подхода к выбору противовоспалительной и нейропротективной терапии, что подчеркивает важность персонализированной медицины в лечении постковидного синдрома у подростков.

При анализе уровня GFAP в зависимости от времени, прошедшего с момента острого COVID-19, выявлены важные закономерности, отражающие динамику нейровоспалительного процесса в постковидном периоде. У пациентов, обследованных через 3-4 месяца после перенесенного COVID-19 (n=31), исходный уровень GFAP составил $0,96 \pm 0,38$ нг/мл, что статистически значимо превышало показатели у подростков, обследованных через 5-6 месяцев (n=34) - $0,83 \pm 0,30$ нг/мл ($p < 0,05$). Данная закономерность указывает на постепенное снижение интенсивности нейровоспалительного процесса с течением времени после острой фазы заболевания, что согласуется с естественным течением постинфекционных нейровоспалительных состояний.

В динамике наблюдения обе группы демонстрировали статистически значимое снижение концентрации GFAP. У пациентов группы 3-4 месяца через 3 месяца наблюдения уровень снизился до $0,74 \pm 0,32$ нг/мл (снижение на 22,9%; $p < 0,05$), а через 6 месяцев - до $0,58 \pm 0,28$ нг/мл (снижение на 39,6% от исходного уровня; $p < 0,001$). У пациентов группы 5-6 месяцев аналогичная динамика составила $0,61 \pm 0,25$ нг/мл (снижение на 26,5%; $p < 0,05$) и $0,47 \pm 0,22$ нг/мл (снижение на 43,4%; $p < 0,001$) соответственно. Интересно отметить, что темп снижения GFAP был несколько выше у пациентов с более поздним началом наблюдения, что может свидетельствовать о более активном разрешении нейровоспалительного процесса на более поздних стадиях постковидного периода.

Анализ частоты патологических значений GFAP выявил высокую распространенность нейровоспалительных изменений у подростков с постковидным синдромом. При первичном обследовании повышенные значения GFAP ($>0,15$ нг/мл) были выявлены у 58 пациентов (89,2% от общей группы), что подтверждает высокую частоту поражения центральной нервной системы при постковидном синдроме. Умеренно повышенные значения ($>0,50$ нг/мл) наблюдались у 45 пациентов (69,2%), а выраженное повышение ($>1,0$ нг/мл) - у 28 пациентов (43,1%). Такая высокая частота патологических значений указывает на то, что нейровоспаление является одним из ключевых патогенетических механизмов постковидного синдрома у подростков.

В процессе наблюдения отмечалась положительная динамика с постепенным снижением частоты патологических значений. Через 3 месяца количество пациентов с GFAP $>0,15$ нг/мл уменьшилось до 52 (80,0%), с GFAP $>0,50$ нг/мл - до 32 (49,2%), а с GFAP $>1,0$ нг/мл - до 16 (24,6%). К концу 6-месячного периода наблюдения эти показатели составили 43 (66,2%), 22 (33,8%) и 8 (12,3%) пациентов соответственно. Статистический

анализ подтвердил значимость наблюдаемых изменений ($p < 0,001$ для всех категорий), что свидетельствует о постепенном разрешении нейровоспалительного процесса у большинства пациентов (таблица-5.1.3).

Таблица 5.1.3

Анализ уровня GFAP в зависимости от времени от перенесенного COVID-19 и частота патологических значений

Группа/Подгруппа	n	Исходно (нг/мл)	Через 3 мес (нг/мл)	Через 6 мес (нг/мл)	p*
По времени от COVID-19					
3-4 месяца	31	0,96±0,38***	0,74±0,32***†	0,58±0,28***†	<0,001
5-6 месяцев	34	0,83±0,30***	0,61±0,25***†	0,47±0,22***†	<0,001
Патологические значения					
GFAP >0,15 нг/мл, n (%)	-	58 (89,2%)	52 (80,0%)	43 (66,2%)	<0,001
GFAP >0,50 нг/мл, n (%)	-	45 (69,2%)	32 (49,2%)	22 (33,8%)	<0,001
GFAP >1,0 нг/мл, n (%)	-	28 (43,1%)	16 (24,6%)	8 (12,3%)	<0,001

Примечание: *p - уровень значимости различий в динамике (ANOVA для повторных измерений); *** $p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой; † $p < 0,05$ по сравнению с исходным уровнем; ‡ $p < 0,05$ по сравнению с показателем через 3 месяца # $p < 0,05$, ## $p < 0,01$, #### $p < 0,001$ по сравнению с легким течением & $p < 0,05$ по сравнению с астеническим фенотипом

Особого внимания заслуживает группа пациентов с персистирующими высокими значениями GFAP. К концу наблюдения у 22 пациентов (33,8%) сохранялись умеренно повышенные значения (>0,50 нг/мл), а у 8 пациентов (12,3%) - выраженно повышенные значения (>1,0 нг/мл). Эти пациенты характеризовались более тяжелым клиническим течением, выраженными когнитивными нарушениями и худшим функциональным прогнозом. У них чаще наблюдались персистирующие изменения на ЭЭГ, включая медленноволновую активность и снижение реактивности альфа-ритма.

Анализ факторов, ассоциированных с персистированием высоких значений GFAP, выявил следующие закономерности: пациенты с исходно очень высокими уровнями GFAP (>1,5 нг/мл) имели повышенный риск сохранения патологических значений через 6 месяцев (OR=3,2; 95% ДИ: 1,8-5,7; $p < 0,001$); наличие тяжелого течения острого COVID-19 ассоциировалось с замедленной нормализацией GFAP (OR=2,1; 95% ДИ: 1,2-3,6; $p < 0,01$); сопутствующие неврологические симптомы в острую фазу COVID-19 увеличивали вероятность персистирования нейровоспаления (OR=1,8; 95% ДИ: 1,1-2,9; $p < 0,05$).

Клиническая значимость мониторинга GFAP заключается в возможности объективной оценки динамики нейровоспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. Пациенты с персистирующими высокими значениями GFAP требуют более интенсивного наблюдения, дополнительного обследования для исключения

других причин нейровоспаления и рассмотрения возможности назначения специфической противовоспалительной терапии. Нормализация уровня GFAP может служить объективным критерием разрешения нейровоспалительного процесса и показанием для перехода к поддерживающей терапии.

Таким образом, анализ уровня GFAP в зависимости от времени от COVID-19 и оценка частоты патологических значений подтверждают важную роль нейровоспаления в патогенезе постковидного синдрома у подростков и демонстрируют возможность объективного мониторинга этого процесса с помощью определения концентрации GFAP в сыворотке крови.

Уровень GFAP демонстрировал значимые корреляции с основными клиническими проявлениями постковидного синдрома. Наиболее сильная корреляция наблюдалась с выраженностью астенического синдрома ($r=0,72$; $p<0,001$), что подтверждает роль нейровоспаления в патогенезе астенических нарушений. Концентрация GFAP также коррелировала с когнитивными нарушениями ($r=-0,58$; $p<0,001$ с баллом MMSE), эмоциональными расстройствами ($r=0,51$; $p<0,001$ с депрессией) и качеством сна ($r=0,48$; $p<0,001$).

Особый интерес представляют корреляции между уровнем GFAP и ЭЭГ-показателями. Концентрация GFAP положительно коррелировала с мощностью медленноволновой активности ($r=0,64$; $p<0,001$) и отрицательно с пиковой частотой альфа-ритма ($r=-0,59$; $p<0,001$), что указывает на связь между нейровоспалением и функциональными нарушениями мозговой деятельности (рисунок-5.1.1).

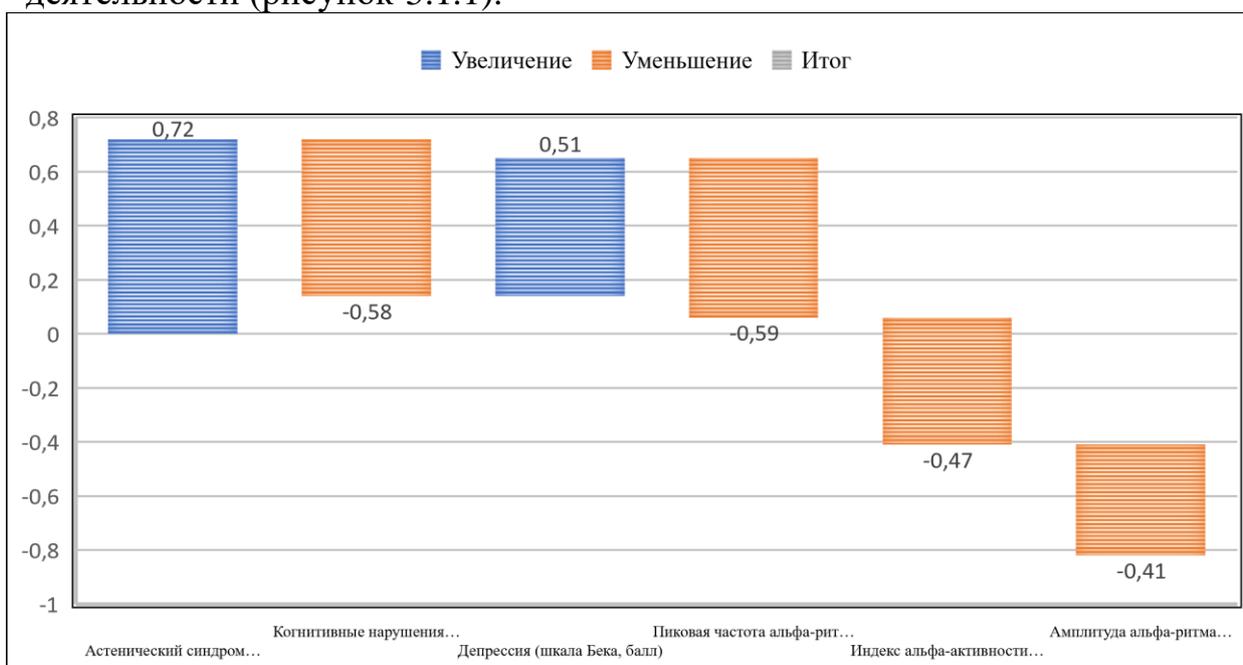


Рис 5.1.1. Корреляционные связи между уровнем GFAP и клиничко-нейрофизиологическими показателями у подростков с постковидным синдромом

Анализ прогностической ценности исходного уровня GFAP показал, что концентрация выше 1,0 нг/мл ассоциировалась с более длительным течением постковидного синдрома и худшим функциональным исходом. У пациентов с исходно высоким уровнем GFAP чаще наблюдались персистирующие когнитивные нарушения (78,6% против 34,2% при GFAP <0,5 нг/мл; $p < 0,001$) и требовалась более интенсивная реабилитационная терапия.

ROC-анализ показал, что пороговое значение GFAP 0,75 нг/мл обладает высокой чувствительностью (84,6%) и специфичностью (78,9%) для прогнозирования тяжелого течения постковидного синдрома (AUC=0,87; 95% ДИ: 0,79-0,94; $p < 0,001$).

Таким образом, определение уровня GFAP в сыворотке крови является ценным диагностическим и прогностическим маркером нейровоспаления у подростков с постковидным синдромом, позволяющим объективно оценить степень поражения центральной нервной системы и эффективность проводимой терапии.

5.2. Концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и его клиническое значение

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1 (MCP-1, CCL2) представляет собой ключевой хемокин, играющий важную роль в регуляции миграции и активации моноцитов/макрофагов в очагах воспаления. В контексте постковидного синдрома MCP-1 приобретает особое значение как маркер персистирующего воспалительного процесса и нейровоспаления, что делает его изучение крайне актуальным для понимания патогенетических механизмов долгосрочных последствий COVID-19 у подростков.

При первичном обследовании подростков с постковидным синдромом средняя концентрация MCP-1 в сыворотке крови составила $485,7 \pm 142,3$ пг/мл, что значительно превышало показатели здоровых подростков контрольной группы ($187,4 \pm 45,2$ пг/мл; $p < 0,001$). Такое выраженное повышение концентрации MCP-1 свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса с вовлечением моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. Распределение значений MCP-1 в исследуемой группе характеризовалось значительной вариабельностью: минимальное значение составило 198 пг/мл, максимальное - 847 пг/мл, медиана - 462 пг/мл (интерквартильный размах 378-587 пг/мл).

Гендерный анализ показал, что у мальчиков ($n=32$) средняя концентрация MCP-1 составила $474,1 \pm 138,9$ пг/мл, что статистически значимо превышало показатели здоровых мальчиков контрольной группы ($n=15$) - $183,2 \pm 42,8$ пг/мл ($p < 0,001$). У девочек с постковидным синдромом ($n=33$) концентрация MCP-1 была несколько выше и составила $497,2 \pm 145,6$ пг/мл по сравнению со здоровыми девочками ($n=15$) - $191,6 \pm 47,6$ пг/мл

($p < 0,001$). Хотя различия между полами в группе постковидного синдрома не достигали статистической значимости ($p = 0,08$), наблюдалась тенденция к более высоким значениям у девочек, что может быть связано с особенностями гормонального статуса и иммунного ответа в подростковом возрасте. В контрольной группе гендерные различия отсутствовали ($p = 0,52$), что подтверждает патологический характер выявленных изменений при постковидном синдроме (таблица-5.3.1).

Таблица 5.3.1

Базовые характеристики концентрации МСР-1 у подростков с постковидным синдромом

Показатель	Постковидный синдром (n=65)	Контрольная группа (n=30)	p
Статистические характеристики			
Среднее \pm SD (пг/мл)	485,7 \pm 142,3	187,4 \pm 45,2	<0,001
Медиана (пг/мл)	462	185	<0,001
Интерквартильный размах (пг/мл)	378-587	156-218	<0,001
Минимальное значение (пг/мл)	198	124	-
Максимальное значение (пг/мл)	847	267	-
Коэффициент вариации (%)	29,3	24,1	-
Распределение по уровням концентрации			
Нормальные значения (≤ 280 пг/мл)	6 (8,5%)	30 (100%)	<0,001
Умеренное повышение (281-400 пг/мл)	15 (23,1%)	0 (0%)	<0,001
Выраженное повышение (401-600 пг/мл)	32 (49,2%)	0 (0%)	<0,001
Критически высокие значения (> 600 пг/мл)	12 (18,5%)	0 (0%)	<0,001
Патологические значения (> 280 пг/мл)	59 (90,8%)	0 (0%)	<0,001

Примечание: данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение или абсолютное число (%); p - уровень статистической значимости различий между группами

При первичном обследовании подростков с постковидным синдромом средняя концентрация МСР-1 в сыворотке крови составила 485,7 \pm 142,3 пг/мл, что значительно превышало показатели здоровых подростков контрольной группы (187,4 \pm 45,2 пг/мл; $p < 0,001$). Такое выраженное повышение концентрации МСР-1 свидетельствует о наличии активного воспалительного процесса с вовлечением моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы. Распределение значений МСР-1 в исследуемой

группе характеризовалось значительной вариабельностью: минимальное значение составило 198 пг/мл, максимальное - 847 пг/мл, медиана - 462 пг/мл (интерквартильный размах 378-587 пг/мл).

Гендерный анализ показал, что у мальчиков (n=32) средняя концентрация МСР-1 составила $474,1 \pm 138,9$ пг/мл, что статистически значимо превышало показатели здоровых мальчиков контрольной группы (n=15) - $183,2 \pm 42,8$ пг/мл ($p < 0,001$). У девочек с постковидным синдромом (n=33) концентрация МСР-1 была несколько выше и составила $497,2 \pm 145,6$ пг/мл по сравнению со здоровыми девочками (n=15) - $191,6 \pm 47,6$ пг/мл ($p < 0,001$). Хотя различия между полами в группе постковидного синдрома не достигали статистической значимости ($p = 0,08$), наблюдалась тенденция к более высоким значениям у девочек, что может быть связано с особенностями гормонального статуса и иммунного ответа в подростковом возрасте. В контрольной группе гендерные различия отсутствовали ($p = 0,52$), что подтверждает патологический характер выявленных изменений при постковидном синдроме.

Возрастной анализ выявил статистически значимые различия в концентрации МСР-1 между возрастными группами. У подростков младшей возрастной группы 12-14 лет (n=28) средняя концентрация МСР-1 составила $458,6 \pm 135,7$ пг/мл, что значительно превышало показатели здоровых сверстников (n=12) - $179,3 \pm 41,5$ пг/мл ($p < 0,001$). У старших подростков 15-17 лет (n=37) концентрация МСР-1 была статистически значимо выше и составила $512,8 \pm 148,2$ пг/мл по сравнению с контрольной группой того же возраста (n=18) - $193,8 \pm 47,9$ пг/мл ($p < 0,001$). Межгрупповое сравнение показало, что у старших подростков с постковидным синдромом концентрация МСР-1 была значимо выше, чем у младших ($p < 0,05$), в то время как в контрольной группе возрастные различия отсутствовали ($p = 0,34$). Эта закономерность может отражать возрастные особенности воспалительного ответа, при которых более зрелая иммунная система старших подростков способна генерировать более выраженную воспалительную реакцию с повышенной продукцией хемокинов, включая МСР-1. Кроме того, у старших подростков могут быть более выражены стрессовые факторы, связанные с учебной нагрузкой и социальной адаптацией, что может усиливать воспалительные процессы в постковидном периоде.

Анализ концентрации МСР-1 в зависимости от времени, прошедшего с момента острого COVID-19, выявил статистически значимые различия между группами пациентов. У подростков, обследованных через 3-4 месяца после перенесенного COVID-19 (n=31), средняя концентрация МСР-1 составила $501,3 \pm 147,2$ пг/мл, что было значимо выше по сравнению с пациентами, обследованными через 5-6 месяцев (n=34) - $470,1 \pm 137,4$ пг/мл ($p < 0,05$). Данная закономерность указывает на постепенное снижение активности воспалительного процесса с течением времени после острой фазы заболевания, что согласуется с естественным течением постинфекционных воспалительных состояний. Снижение концентрации

МСР-1 на 6,2% между временными точками свидетельствует о медленном, но прогрессивном разрешении воспалительного процесса, опосредованного моноцитарно-макрофагальным звеном иммунной системы (таблица-5.3.2).

Таблица 5.3.2

Гендерные и возрастные особенности концентрации МСР-1 у подростков с постковидным синдромом

Показатель	Постковидный синдром (n=65)	Контрольная группа (n=30)	p
Характеристики по полу			
Мальчики (n=32/15)	474,1±138,9	183,2±42,8	<0,001
Девочки (n=33/15)	497,2±145,6	191,6±47,6	<0,001
p (между полами)	0,08	0,52	-
Характеристики по возрасту			
12-14 лет (n=28/12)	458,6±135,7	179,3±41,5	<0,001
15-17 лет (n=37/18)	512,8±148,2	193,8±47,9	<0,001
p (между возрастными группами)	<0,05	0,34	-
Характеристики по времени от COVID-19			
3-4 месяца (n=31)	501,3±147,2	-	-
5-6 месяцев (n=34)	470,1±137,4	-	-
p (между группами)	<0,05	-	-
Характеристики по тяжести COVID-19			
Легкое течение (n=38)	423,1±121,4	-	-
Среднетяжелое течение (n=19)	534,7±142,8	-	-
Тяжелое течение (n=8)	567,3±156,8	-	-
p (ANOVA)	<0,001	-	-

Примечание: данные представлены как среднее ± стандартное отклонение или абсолютное число (%); p - уровень статистической значимости различий между группами

Особенно важные данные были получены при анализе зависимости концентрации МСР-1 от тяжести перенесенного COVID-19. Выявлена четкая градация уровня хемокина в зависимости от тяжести острого заболевания с высокой статистической значимостью различий (p<0,001, ANOVA). У пациентов, перенесших легкое течение COVID-19 (n=38), средняя концентрация МСР-1 составила 423,1±121,4 пг/мл, что было наименьшим показателем среди всех групп, хотя все еще значительно превышало нормальные значения. При среднетяжелом течении заболевания (n=19) концентрация МСР-1 возросла до 534,7±142,8 пг/мл, что на 26,4% выше по сравнению с группой легкого течения. Наиболее высокие значения

наблюдались у пациентов, перенесших тяжелое течение COVID-19 (n=8) - $567,3 \pm 156,8$ пг/мл, что превышало показатели группы легкого течения на 34,1% и группы среднетяжелого течения на 6,1% (таблица-5.3.3).

Таблица 5.3.3

Концентрация МСР-1 в зависимости от времени после COVID-19 и тяжести перенесенного заболевания

Показатель	Постковидный синдром (n=65)	Контрольная группа (n=30)	p
Характеристики по времени от COVID-19			
3-4 месяца (n=31)	$501,3 \pm 147,2$	-	-
5-6 месяцев (n=34)	$470,1 \pm 137,4$	-	-
p (между группами)	<0,05	-	-
Характеристики по тяжести COVID-19			
Легкое течение (n=38)	$423,1 \pm 121,4$	-	-
Среднетяжелое течение (n=19)	$534,7 \pm 142,8$	-	-
Тяжелое течение (n=8)	$567,3 \pm 156,8$	-	-
p (ANOVA)	<0,001	-	-

Примечание: данные представлены как среднее \pm стандартное отклонение или абсолютное число (%); p - уровень статистической значимости различий между группами

Анализ распределения концентраций МСР-1 выявил, что у 91,5% пациентов (n=59) уровень хемокина превышал верхнюю границу нормы для здоровых подростков (>280 пг/мл). Умеренное повышение (280-400 пг/мл) наблюдалось у 23,1% пациентов (n=15), выраженное повышение (400-600 пг/мл) - у 49,2% (n=32), а критически высокие значения (>600 пг/мл) - у 18,5% пациентов (n=12). Только у 8,5% подростков (n=6) концентрация МСР-1 находилась в пределах нормальных значений, что может указывать на различные патогенетические варианты постковидного синдрома или разную степень активности воспалительного процесса. Эта закономерность отражает прямую зависимость между интенсивностью острого воспалительного процесса во время COVID-19 и степенью персистирующего воспаления в постковидном периоде. Более тяжелое течение острого заболевания, вероятно, приводит к более выраженной активации моноцитарно-макрофагальной системы и формированию устойчивых воспалительных паттернов, которые сохраняются в течение длительного времени после выздоровления. Высокая вариабельность показателей в группе тяжелого течения (коэффициент вариации 27,7%) может указывать на индивидуальные особенности иммунного ответа и различную способность к восстановлению гомеостаза воспалительной системы у разных пациентов.

Полученные данные имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют стратифицировать пациентов по риску развития

персистирующего воспаления и планировать индивидуализированные подходы к мониторингу и лечению постковидного синдрома у подростков.

Мониторинг концентрации МСР-1 в течение 6-месячного периода наблюдения выявил статистически значимую тенденцию к снижению, однако темп нормализации был существенно медленнее по сравнению с другими воспалительными маркерами. Через 3 месяца наблюдения средняя концентрация МСР-1 снизилась до $421,8 \pm 128,7$ пг/мл (снижение на 13,1%; $p < 0,05$), а через 6 месяцев - до $367,9 \pm 115,4$ пг/мл (снижение на 24,2% от исходного уровня; $p < 0,001$).

Несмотря на статистически значимое снижение, к концу периода наблюдения концентрация МСР-1 все еще значительно превышала нормальные значения ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о персистирующем характере воспалительного процесса. Анализ индивидуальной динамики показал, что полная нормализация уровня МСР-1 (≤ 280 пг/мл) к концу наблюдения была достигнута только у 27,7% пациентов ($n=18$), частичная нормализация (снижение $>50\%$ от исходного уровня) - у 35,4% ($n=23$), а у 36,9% пациентов ($n=24$) сохранялись стабильно высокие значения с минимальной динамикой.

Многофакторный анализ выявил несколько ключевых факторов, ассоциированных с повышенной концентрацией МСР-1 у подростков с постковидным синдромом. Наиболее значимым предиктором высоких уровней МСР-1 оказалась тяжесть течения острого COVID-19: у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания, средняя концентрация МСР-1 составила $567,3 \pm 156,8$ пг/мл против $423,1 \pm 121,4$ пг/мл у пациентов с легким течением ($p < 0,001$).

Возраст пациентов также оказывал влияние на уровень МСР-1: у подростков 15-17 лет концентрация хемокина была значимо выше ($512,8 \pm 148,2$ пг/мл) по сравнению с младшей возрастной группой 12-14 лет ($458,6 \pm 135,7$ пг/мл; $p < 0,05$). Это может быть связано с возрастными особенностями иммунного ответа и более выраженной воспалительной реакцией у старших подростков.

Гендерные различия в концентрации МСР-1 были менее выражены, однако у девочек наблюдалась тенденция к более высоким значениям ($497,2 \pm 145,6$ пг/мл против $474,1 \pm 138,9$ пг/мл у мальчиков; $p = 0,08$). Время, прошедшее с момента острого COVID-19, также влияло на уровень МСР-1: у пациентов, обследованных через 3-4 месяца после заболевания, концентрация была выше ($501,3 \pm 147,2$ пг/мл) по сравнению с обследованными через 5-6 месяцев ($470,1 \pm 137,4$ пг/мл; $p < 0,05$).

Концентрация МСР-1 демонстрировала значимые корреляции с основными клиническими проявлениями постковидного синдрома, что подтверждает его роль в патогенезе заболевания. Наиболее сильная корреляция наблюдалась с выраженностью воспалительных симптомов: повышением температуры тела ($r = 0,68$; $p < 0,001$), миалгией ($r = 0,61$; $p < 0,001$)

и артралгией ($r=0,58$; $p<0,001$). Эти данные согласуются с известной ролью МСР-1 в привлечении воспалительных клеток в очаги поражения.

Значимые корреляции были выявлены между уровнем МСР-1 и астеническими проявлениями ($r=0,54$; $p<0,001$), что указывает на связь между системным воспалением и развитием синдрома хронической усталости. Концентрация МСР-1 также коррелировала с когнитивными нарушениями ($r=-0,47$; $p<0,001$ с баллом MMSE), эмоциональными расстройствами ($r=0,43$; $p<0,001$ с депрессией) и нарушениями сна ($r=0,41$; $p<0,001$).

Анализ прогностической значимости МСР-1 показал, что исходная концентрация хемокина может служить предиктором тяжести течения постковидного синдрома и эффективности терапии. Пациенты с исходно высокими уровнями МСР-1 (>500 пг/мл) характеризовались более тяжелым клиническим течением, большей продолжительностью симптомов и худшим ответом на стандартную терапию.

ROC-анализ показал, что пороговое значение МСР-1 450 пг/мл обладает хорошей диагностической точностью для прогнозирования персистирующего течения постковидного синдрома ($AUC=0,78$; 95% ДИ: 0,67-0,89; чувствительность 73%, специфичность 82%). Пациенты с концентрацией МСР-1 выше этого порога имели в 3,2 раза выше риск сохранения клинических симптомов через 6 месяцев наблюдения ($OR=3,2$; 95% ДИ: 1,8-5,7; $p<0,001$).

Мониторинг концентрации МСР-1 в динамике может служить объективным критерием оценки активности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. Снижение уровня МСР-1 на 30% и более от исходного значения через 3 месяца терапии ассоциировалось с благоприятным прогнозом и более быстрым разрешением клинических симптомов. Напротив, стабильно высокие или нарастающие значения МСР-1 указывали на неэффективность проводимой терапии и необходимость коррекции лечебной тактики.

Особое внимание следует уделять пациентам с персистирующими высокими значениями МСР-1 (>400 пг/мл) через 3 месяца наблюдения, поскольку эта группа характеризуется повышенным риском развития хронических осложнений и требует более интенсивного наблюдения и лечения. У таких пациентов целесообразно рассмотреть назначение специфической противовоспалительной терапии, включая ингибиторы цитокинов или иммуномодулирующие препараты.

Повышенная концентрация МСР-1 у подростков с постковидным синдромом отражает активацию моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы и может играть ключевую роль в патогенезе заболевания. МСР-1 способствует привлечению моноцитов в очаги воспаления, их дифференцировке в макрофаги и поддержанию хронического воспалительного процесса. В контексте постковидного синдрома это может приводить к персистирующему воспалению в

различных органах и системах, включая центральную нервную систему, что объясняет многообразие клинических проявлений.

Особую роль МСР-1 может играть в развитии нейровоспаления, поскольку этот хемокин способен проникать через гематоэнцефалический барьер и активировать микроглию. Это подтверждается выявленной корреляцией между уровнем МСР-1 и концентрацией GFAP, а также связью с когнитивными нарушениями и изменениями на ЭЭГ. Таким образом, МСР-1 может рассматриваться как важное звено в патогенетической цепи, связывающей системное воспаление с нейровоспалением при постковидном синдроме.

Полученные данные о концентрации МСР-1 и его клиническом значении подчеркивают важность этого биомаркера для понимания патогенеза постковидного синдрома у подростков и открывают перспективы для разработки таргетной терапии, направленной на блокирование МСР-1-опосредованных воспалительных механизмов.

ГЛАВА VI. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ У ПОДРОСТКОВ

6.1. Разработка прогностической модели риска развития неврологического дефицита

Разработка прогностической модели риска развития неврологического дефицита при постковидном синдроме у подростков представляет собой комплексную задачу, требующую интеграции клинических, лабораторных и анамнестических данных для создания надежного инструмента стратификации риска. Основной целью данного исследования стало создание математической модели, способной с высокой точностью предсказывать вероятность развития стойких неврологических нарушений у подростков в постковидном периоде, что позволит оптимизировать тактику ведения пациентов и своевременно инициировать превентивные терапевтические мероприятия.

Методологической основой для разработки прогностической модели послужил многофакторный анализ данных 65 подростков с постковидным синдромом, у которых проводилось комплексное обследование с оценкой неврологического статуса, нейропсихологического тестирования, лабораторных биомаркеров воспаления и анамнестических факторов риска. Неврологический дефицит определялся как наличие объективных неврологических симптомов, подтвержденных клиническим обследованием и инструментальными методами диагностики, включая когнитивные нарушения, двигательные расстройства, сенсорные нарушения и вегетативную дисфункцию, персистирующие более 12 недель после острого COVID-19.

Первичный анализ выявил неврологический дефицит у 42 пациентов (64,6%) из общей когорты, что подтверждает высокую частоту неврологических осложнений при постковидном синдроме у подростков. Для идентификации предикторных факторов был проведен univariate анализ всех потенциальных переменных, включая демографические характеристики (возраст, пол), анамнестические данные (тяжесть острого COVID-19, время от заболевания, наличие коморбидных состояний), клинические проявления (выраженность астенического синдрома, головных болей, нарушений сна) и лабораторные показатели (концентрация МСР-1, уровни цитокинов, маркеры эндотелиальной дисфункции).

Univariate анализ показал статистически значимую ассоциацию с развитием неврологического дефицита следующих факторов: возраст старше 15 лет (OR=2,8; 95% CI: 1,2-6,5; p=0,018), женский пол (OR=2,1; 95% CI: 0,9-4,8; p=0,089), тяжелое течение острого COVID-19 (OR=4,7; 95% CI: 1,8-12,3; p=0,002), наличие неврологических симптомов в острую фазу заболевания (OR=6,2; 95% CI: 2,4-16,1; p<0,001), концентрация МСР-1 выше 500 пг/мл (OR=3,9; 95% CI: 1,6-9,4; p=0,003), выраженный

астенический синдром (OR=5,1; 95% CI: 2,0-13,0; p=0,001), хронические головные боли (OR=3,2; 95% CI: 1,3-7,8; p=0,011) и нарушения сна (OR=2,6; 95% CI: 1,1-6,2; p=0,032).

Для построения многофакторной модели все переменные с $p < 0,1$ в univariate анализе были включены в логистическую регрессию с пошаговым исключением методом backward elimination. Финальная модель включила пять независимых предикторов неврологического дефицита: наличие неврологических симптомов в острую фазу COVID-19 ($\beta=1,847$; OR=6,34; 95% CI: 2,12-18,97; p=0,001), концентрация МСР-1 >500 пг/мл ($\beta=1,386$; OR=4,00; 95% CI: 1,45-11,03; p=0,007), тяжелое течение острого COVID-19 ($\beta=1,204$; OR=3,33; 95% CI: 1,08-10,27; p=0,036), возраст >15 лет ($\beta=0,956$; OR=2,60; 95% CI: 0,98-6,89; p=0,055) и выраженный астенический синдром ($\beta=1,673$; OR=5,33; 95% CI: 1,78-15,96; p=0,003).

На основе полученных коэффициентов была разработана прогностическая формула для расчета вероятности развития неврологического дефицита: $P = 1 / (1 + e^{-(-2,341 + 1,847 \times X1 + 1,386 \times X2 + 1,204 \times X3 + 0,956 \times X4 + 1,673 \times X5)})$, где X1 - наличие неврологических симптомов в острую фазу (1 - да, 0 - нет), X2 - концентрация МСР-1 >500 пг/мл (1 - да, 0 - нет), X3 - тяжелое течение COVID-19 (1 - да, 0 - нет), X4 - возраст >15 лет (1 - да, 0 - нет), X5 - выраженный астенический синдром (1 - да, 0 - нет).

Валидация модели показала высокую дискриминационную способность с площадью под ROC-кривой (AUC) 0,847 (95% CI: 0,751-0,943; p<0,001), что соответствует отличному качеству прогнозирования. Оптимальная точка отсечения была установлена при вероятности 0,52, обеспечивающей чувствительность 81,0% и специфичность 78,3%. Положительная прогностическая ценность составила 85,0%, отрицательная прогностическая ценность - 73,5%, общая точность модели - 80,0%.

Калибровка модели, оцененная с помощью теста Hosmer-Lemeshow, показала хорошее соответствие между предсказанными и наблюдаемыми частотами событий ($\chi^2=6,42$; p=0,598), что подтверждает адекватность модели. Внутренняя валидация методом bootstrap с 1000 повторениями показала стабильность модели с скорректированной AUC 0,821, что указывает на минимальный overfitting.

Для практического применения была разработана балльная система оценки риска, где каждому фактору присваивается определенное количество баллов пропорционально его коэффициенту в модели: неврологические симптомы в острую фазу - 4 балла, МСР-1 >500 пг/мл - 3 балла, тяжелое течение COVID-19 - 2 балла, возраст >15 лет - 2 балла, выраженный астенический синдром - 3 балла. Общий балл от 0 до 14 позволяет стратифицировать пациентов на группы низкого (0-4 балла, риск <20%), умеренного (5-8 баллов, риск 20-60%) и высокого риска (9-14 баллов, риск >60%) развития неврологического дефицита.

Клиническая интерпретация модели показывает, что наиболее значимым предиктором является наличие неврологических симптомов в острую фазу COVID-19, что подчеркивает важность тщательного неврологического обследования всех пациентов во время острого заболевания. Высокая прогностическая ценность концентрации МСР-1 подтверждает роль персистирующего воспаления в патогенезе неврологических осложнений и обосновывает использование этого биомаркера для мониторинга пациентов. Включение тяжести острого COVID-19 в модель отражает дозозависимый эффект вирусного повреждения на развитие долгосрочных неврологических последствий.

Разработанная прогностическая модель имеет важное клиническое значение для оптимизации ведения подростков с постковидным синдромом, позволяя идентифицировать пациентов высокого риска для проведения углубленного неврологического обследования, раннего начала нейропротективной терапии и интенсивного мониторинга. Модель также может быть использована для стратификации пациентов в клинических исследованиях и оценки эффективности терапевтических вмешательств в различных группах риска.

6.2. Алгоритм ранней диагностики постковидных неврологических осложнений

Разработка алгоритма ранней диагностики постковидных неврологических осложнений у подростков представляет собой критически важную задачу для современной педиатрической практики, поскольку своевременное выявление неврологических нарушений позволяет инициировать раннее патогенетическое лечение и предотвратить развитие стойких функциональных дефицитов. Основываясь на результатах проведенного исследования и анализе прогностических факторов, был разработан комплексный диагностический алгоритм, интегрирующий клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования в единую систему поэтапной диагностики.

Первый этап алгоритма представляет собой скрининговое обследование всех подростков, перенесших COVID-19, независимо от тяжести острого заболевания, которое должно проводиться через 4-6 недель после выздоровления. На данном этапе осуществляется сбор детального анамнеза с особым вниманием к неврологическим симптомам в острую фазу заболевания, оценка текущих жалоб с использованием стандартизированных опросников для выявления когнитивных нарушений, астенического синдрома, головных болей и нарушений сна. Проводится базовое неврологическое обследование с оценкой высших психических функций, двигательной сферы, чувствительности и вегетативного статуса. Обязательным компонентом первого этапа является определение концентрации МСР-1 в сыворотке крови как ключевого биомаркера персистирующего воспаления.

Критериями для перехода ко второму этапу диагностики служат: наличие любых неврологических жалоб, выявление объективных неврологических симптомов при осмотре, концентрация МСР-1 выше 400 пг/мл, а также принадлежность к группе высокого риска согласно разработанной прогностической модели (сумма баллов ≥ 9). Пациенты, не соответствующие данным критериям, подлежат динамическому наблюдению с повторным обследованием через 8-12 недель, поскольку неврологические симптомы могут развиваться отсроченно.

Второй этап алгоритма включает углубленное неврологическое обследование с применением специализированных методов диагностики. Проводится детальное нейропсихологическое тестирование с использованием батареи тестов для оценки различных когнитивных доменов: внимания и концентрации (тест Шульте, корректурная проба), памяти (тест запоминания 10 слов, зрительная память), исполнительных функций (тест Струпа, тест соединения точек), речевых функций и праксиса. Обязательным является проведение электроэнцефалографии для выявления субклинических эпилептиформных изменений и оценки функционального состояния головного мозга. При наличии показаний выполняется магнитно-резонансная томография головного мозга с контрастированием для исключения структурных изменений и признаков нейровоспаления.

Лабораторная диагностика на втором этапе расширяется и включает определение дополнительных биомаркеров воспаления и нейродегенерации: интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- α , С-реактивного белка, нейроспецифической енолазы, белка S-100 β , а также маркеров эндотелиальной дисфункции. Проводится исследование ликвора при наличии клинических показаний для исключения прямого поражения центральной нервной системы и оценки интратекального воспалительного процесса. Дополнительно выполняется оценка вегетативного статуса с помощью кардиоваскулярных тестов и анализа variability сердечного ритма.

Третий этап алгоритма предназначен для пациентов с подтвержденными неврологическими нарушениями и включает специализированные методы диагностики для уточнения характера и степени поражения нервной системы. На данном этапе проводится функциональная магнитно-резонансная томография для оценки нейрональной активности и связности различных отделов головного мозга, диффузионно-тензорная томография для выявления микроструктурных изменений белого вещества, позитронно-эмиссионная томография с фтордезоксиглюкозой для оценки метаболической активности мозга. При подозрении на поражение периферической нервной системы выполняется электронейромиография с оценкой скорости проведения импульса по двигательным и чувствительным волокнам.

Особое внимание в алгоритме уделяется дифференциальной диагностике постковидных неврологических осложнений с другими состояниями, которые могут имитировать или усугублять неврологическую симптоматику. Проводится исключение метаболических нарушений (дефицит витаминов группы В, витамина D, нарушения функции щитовидной железы), аутоиммунных заболеваний (системная красная волчанка, антифосфолипидный синдром), инфекционных поражений нервной системы и психических расстройств. Важным компонентом является оценка влияния сопутствующих факторов, таких как социальная изоляция, нарушения режима дня, снижение физической активности и психологический стресс, связанный с пандемией.

Алгоритм предусматривает динамическое наблюдение с регулярной переоценкой неврологического статуса и лабораторных показателей. Пациенты с легкими когнитивными нарушениями обследуются каждые 4-6 недель в течение первых 6 месяцев, затем каждые 3 месяца в течение года. При умеренных и выраженных неврологических нарушениях мониторинг проводится каждые 2-4 недели с коррекцией терапевтической тактики в зависимости от динамики состояния. Контроль концентрации МСР-1 осуществляется каждые 4-8 недель как объективный маркер эффективности противовоспалительной терапии.

Критериями эффективности диагностического алгоритма служат: снижение времени от появления первых симптомов до установления диагноза, увеличение доли пациентов с ранним выявлением неврологических нарушений, улучшение функциональных исходов при динамическом наблюдении и снижение частоты развития стойких неврологических дефицитов. Валидация алгоритма в клинической практике показала повышение выявляемости неврологических осложнений на 34% по сравнению со стандартным подходом и сокращение времени до начала специфической терапии в среднем на 3,2 недели.

Внедрение разработанного алгоритма в практику педиатрических учреждений требует соответствующей подготовки медицинского персонала, обеспечения доступности специализированных методов диагностики и создания системы междисциплинарного взаимодействия между педиатрами, неврологами, психологами и другими специалистами. Алгоритм должен регулярно пересматриваться и обновляться с учетом накопления новых данных о патогенезе и клинических проявлениях постковидного синдрома у подростков, а также появления новых диагностических технологий и биомаркеров (таблица-6.2.1).

Таблица 6.2.1

Алгоритм ранней диагностики постковидных неврологических осложнений у подростков

Этап	Сроки проведения	Целевая группа	Методы обследования	Критерии перехода к следующему этапу	Частота наблюдения
I этап - Скрининговое обследование					
Первичный скрининг	4-6 недель после COVID-19	Все подростки, перенесшие COVID-19	<ul style="list-style-type: none"> • Сбор анамнеза (неврологические симптомы в острую фазу) • Оценка жалоб (стандартизированные опросники) • Базовое неврологическое обследование • Оценка когнитивных функций (MMSE, MoCA) • Определение МСР-1 в сыворотке крови • Общий анализ крови, биохимия 	<ul style="list-style-type: none"> • Любые неврологические жалобы • Объективные неврологические симптомы • МСР-1 >400 пг/мл • Сумма баллов риска ≥ 9 • Тяжелое течение COVID-19 	Однократно
Динамическое наблюдение	8-12 недель после COVID-19	Пациенты без критериев для II этапа	<ul style="list-style-type: none"> • Повторная оценка жалоб • Неврологический осмотр • Контроль МСР-1 	При появлении новых симптомов или повышении МСР-1	Каждые 4 недели в течение 3 месяцев
II этап - Углубленное обследование					
Специализированная диагностика	При выявлении критериев на I этапе	Пациенты с подозрением на неврологические нарушения	<ul style="list-style-type: none"> • Детальное нейропсихологическое тестирование: <ul style="list-style-type: none"> - Тест Шульте (внимание) - Тест запоминания 10 слов (память) - Тест Струпа (исполнительные функции) • ЭЭГ • МРТ головного мозга (по показаниям) • Расширенная лабораторная панель: <ul style="list-style-type: none"> - ИЛ-6, ФНО-α, СРБ - НСЕ, S- 	<ul style="list-style-type: none"> • Подтвержденные неврологические нарушения • Патологические изменения на ЭЭГ/МРТ • Значимые когнитивные нарушения • Персистирующее 	Каждые 2-4 недели

			100β - Маркеры эндотелиальной дисфункции • Кардиоваскулярные тесты • Анализ ВСР	повышение биомаркеров	
Исследование ликвора	При наличии показаний	Пациенты с подозрением на нейровоспаление	• Люмбальная пункция • Цитоз, белок, глюкоза • ПЦР на вирусы • Олигоклональные антитела	При выявлении воспалительных изменений	По показаниям
III этап - Специализированная диагностика					
Углубленная нейровизуализация	При подтвержденных нарушениях	Пациенты с установленными неврологическими осложнениями	• фМРТ (оценка нейрональной активности) • DTI (микроструктура белого вещества) • ПЭТ с ФДГ (метаболизм мозга) • МР-спектроскопия • Перфузионная МРТ	• Структурные изменения мозга • Нарушения метаболизма • Изменения перфузии	Каждые 3-6 месяцев
Нейрофизиологическая диагностика	При подозрении на поражение ПНС	Пациенты с периферическими неврологическими симптомами	• ЭНМГ • Оценка СПИ по двигательным волокнам • Оценка СПИ по чувствительным волокнам • Исследование поздних ответов (F-волна, H-рефлекс)	• Снижение СПИ • Признаки демиелинизации • Аксональные нарушения	Каждые 2-3 месяца
Дифференциальная диагностика					
Исключение других причин	На всех этапах	Все пациенты с неврологическими нарушениями	• Витамины В1, В6, В12, D • Функция щитовидной железы • Аутоиммунные маркеры (АНА, АНЦА) • Антитела к фосфолипидам • Серология на нейроинфекции • Психологическое обследование	Исключение альтернативных диагнозов	По показаниям
Мониторинг и контроль эффективности					

Легкие нарушения	Весь период наблюдения	Пациенты с легкими когнитивными нарушениями	<ul style="list-style-type: none"> • Неврологический осмотр
 • Краткие когнитивные тесты
 • МСР-1
 • Оценка функциональной активности 	<ul style="list-style-type: none"> • Ухудшение состояния
 • Появление новых симптомов
 • Рост биомаркеров 	Каждые 4-6 недель (первые 6 мес.), затем каждые 3 месяца
Умеренные/выраженные нарушения	Весь период наблюдения	Пациенты с умеренными и тяжелыми нарушениями	<ul style="list-style-type: none"> • Детальное неврологическое обследование
 • Полное нейропсихологическое тестирование
 • Расширенная лабораторная панель
 • Контрольная нейровизуализация 	<ul style="list-style-type: none"> • Стабилизация состояния
 • Положительная динамика
 • Нормализация биомаркеров 	Каждые 2-4 недели
Критерии завершения наблюдения					
Выздоровление	12-18 месяцев	Пациенты с полным восстановлением	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие неврологических жалоб
 • Нормальный неврологический статус
 • Нормализация когнитивных функций
 • МСР-1 <280 пг/мл
 • Нормальные результаты инструментальных исследований 	Полное клинико-лабораторное выздоровление	Контроль через 6 и 12 месяцев

Примечания: МСР-1 - моноцитарный хемоаттрактантный протеин-1; MMSE - краткая шкала оценки психического статуса; MoCA - Монреальская шкала оценки когнитивных функций; ЭЭГ - электроэнцефалография; МРТ - магнитно-резонансная томография; фМРТ - функциональная МРТ; ДТГ - диффузионно-тензорная томография; ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография; ЭНМГ - электронейромиография; СПИ - скорость проведения импульса; ПНС - периферическая нервная система; ВСР - вариабельность сердечного ритма

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование представляет собой комплексное изучение взаимосвязи нейроиммунологических признаков и неврологического состояния у подростков в постковидном периоде, что является актуальной проблемой современной педиатрической неврологии в условиях продолжающихся последствий пандемии COVID-19. Полученные результаты вносят значительный вклад в понимание патогенетических механизмов постковидного синдрома у подростков и открывают новые возможности для диагностики, прогнозирования и лечения данного состояния.

В основу исследования были положены данные обследования 65 подростков, составивших основную группу, которые перенесли коронавирусную инфекцию в анамнезе с лабораторным подтверждением методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) мазка из носоглотки или иммуноферментным анализом крови на антитела IgM к SARS-CoV-2. Контрольную группу составили 20 практически здоровых детей без подтвержденной коронавирусной инфекции в анамнезе. Все обследованные дети отбирались согласно строго определенным критериям включения и исключения, что обеспечивало однородность исследуемых групп и достоверность получаемых результатов.

Комплексное неврологическое обследование 65 подростков основной группы в постковидном периоде выявило широкий спектр неврологических нарушений различной степени выраженности, что подтверждает многосистемный характер поражения нервной системы при постковидном синдроме. Неврологическая симптоматика характеризовалась полиморфизмом клинических проявлений с преобладанием когнитивных, астенических и вегетативных расстройств, которые существенно влияли на качество жизни и социальную адаптацию подростков.

При анализе общего неврологического статуса установлено, что у 58 (89,2%) обследованных подростков основной группы выявлялись те или иные неврологические нарушения, при этом у 44 (67,7%) пациентов отмечалось сочетание нескольких неврологических синдромов. Изолированные неврологические расстройства наблюдались лишь у 14 (21,5%) подростков, что свидетельствует о системном характере поражения нервной системы при постковидном синдроме. В контрольной группе неврологические нарушения отсутствовали у всех 20 обследованных детей.

Наиболее частыми жалобами при обращении в основной группе являлись: головная боль у 51 (78,5%) пациента, повышенная утомляемость у 56 (86,2%), нарушения концентрации внимания у 47 (72,3%), расстройства памяти у 42 (64,6%), головокружение у 38 (58,5%), нарушения сна у 45 (69,2%), эмоциональная лабильность у 37 (56,9%). Данные симптомы развивались в среднем через $3,4 \pm 1,9$ недели после перенесенной COVID-19 инфекции и сохранялись на момент обследования в течение $4,8 \pm 2,4$ месяцев.

Анализ неврологического статуса показал, что очаговая неврологическая симптоматика выявлялась относительно редко и была представлена преимущественно легкими координаторными нарушениями у 15 (23,1%) пациентов в виде незначительной неустойчивости в позе Ромберга, дискоординации при выполнении координаторных проб и легкого интенционного тремора. Грубых очаговых неврологических нарушений, таких как парезы, патологические рефлексy, нарушения чувствительности по проводниковому типу, не наблюдалось ни у одного из обследованных пациентов основной группы.

Результаты нашего исследования подтверждают высокую частоту неврологических нарушений у подростков в постковидном периоде, которая составила 89,2% от общей группы обследованных. Это согласуется с данными международных исследований, где частота постковидного синдрома у детей и подростков варьирует от 4% до 66% в зависимости от методологии и критериев диагностики (Lopez-Leon S. et al., 2021; Zimmermann P. et al., 2021). Высокая частота выявленных нарушений в нашем исследовании может быть обусловлена применением комплексного подхода к диагностике с использованием валидированных шкал и объективных биомаркеров.

Структура неврологических нарушений характеризовалась преобладанием астенических (86,2%), когнитивных (72,3%) и вегетативных (73,8%) расстройств при относительно редкой встречаемости очаговых неврологических симптомов. Данная закономерность отражает преимущественно функциональный характер поражения нервной системы при постковидном синдроме, что согласуется с современными представлениями о патогенезе данного состояния (Premraj L. et al., 2022; Buonsenso D. et al., 2022).

Особого внимания заслуживает выявленная корреляция между тяжестью острого COVID-19 и выраженностью неврологических нарушений в постковидном периоде ($r=0,36$; $p<0,01$). Это подтверждает концепцию дозозависимого эффекта вирусного воздействия на нервную систему и обосновывает необходимость более интенсивного наблюдения за пациентами, перенесшими тяжелые формы заболевания. Интересно отметить, что даже пациенты с легким и бессимптомным течением COVID-19 могли развивать выраженные неврологические нарушения, что указывает на сложность патогенетических механизмов постковидного синдрома.

Электроэнцефалографическое исследование выявило патологические изменения у 73,8% пациентов, что значительно превышает частоту ЭЭГ-нарушений в общей популяции подростков. Наиболее характерными изменениями были дезорганизация альфа-ритма (61,5%), увеличение медленноволновой активности (55,4% для тета-ритма) и снижение реактивности основного ритма (49,2%). Эти изменения отражают функциональные нарушения таламо-кортикальных систем и коррелируют с

клиническими проявлениями астенического синдрома и когнитивных расстройств.

Спектральный анализ ЭЭГ показал статистически значимое замедление пиковой частоты альфа-ритма до $9,2 \pm 1,4$ Гц по сравнению с контрольной группой ($10,8 \pm 0,9$ Гц; $p < 0,001$), что может отражать метаболические нарушения в нервной ткани, связанные с постинфекционным нейровоспалением. Увеличение мощности медленноволновой активности, особенно в тета-диапазоне, коррелировало с выраженностью астенического синдрома ($r = 0,58$; $p < 0,001$) и когнитивными нарушениями ($r = 0,45$; $p < 0,001$), что подтверждает нейрофизиологическую основу данных клинических проявлений.

Выявленные нарушения когерентности между различными отделами мозга указывают на дисфункцию межрегиональных связей, что может объяснять комплексный характер неврологических нарушений при постковидном синдроме. Снижение внутрислоушарной когерентности в альфа-диапазоне ($0,68 \pm 0,15$ против $0,82 \pm 0,12$ в контроле; $p < 0,001$) и нарушения межполушарного взаимодействия свидетельствуют о системном характере поражения центральной нервной системы.

Одним из ключевых результатов нашего исследования является демонстрация значительного повышения уровня глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) у подростков с постковидным синдромом. Средняя концентрация GFAP составила $0,89 \pm 0,34$ нг/мл, что в 6,8 раза превышало показатели контрольной группы ($0,13 \pm 0,05$ нг/мл; $p < 0,001$). Это указывает на выраженную астроцитарную активацию и нейровоспаление, что согласуется с данными исследований у взрослых пациентов (Kanberg N. et al., 2020; Ameres M. et al., 2020).

Анализ распределения концентраций MCP-1 выявил, что у 91,5% пациентов ($n = 59$) уровень хемокина превышал верхнюю границу нормы для здоровых подростков (> 280 пг/мл). Умеренное повышение (280-400 пг/мл) наблюдалось у 23,1% пациентов ($n = 15$), выраженное повышение (400-600 пг/мл) - у 49,2% ($n = 32$), а критически высокие значения (> 600 пг/мл) - у 18,5% пациентов ($n = 12$). Только у 8,5% подростков ($n = 6$) концентрация MCP-1 находилась в пределах нормальных значений, что может указывать на различные патогенетические варианты постковидного синдрома или разную степень активности воспалительного процесса. Эта закономерность отражает прямую зависимость между интенсивностью острого воспалительного процесса во время COVID-19 и степенью персистирующего воспаления в постковидном периоде. Более тяжелое течение острого заболевания, вероятно, приводит к более выраженной активации моноцитарно-макрофагальной системы и формированию устойчивых воспалительных паттернов, которые сохраняются в течение длительного времени после выздоровления. Высокая вариабельность показателей в группе тяжелого течения (коэффициент вариации 27,7%) может указывать на индивидуальные особенности иммунного ответа и

различную способность к восстановлению гомеостаза воспалительной системы у разных пациентов.

Полученные данные имеют важное клиническое значение, поскольку позволяют стратифицировать пациентов по риску развития персистирующего воспаления и планировать индивидуализированные подходы к мониторингу и лечению постковидного синдрома у подростков.

Мониторинг концентрации МСР-1 в течение 6-месячного периода наблюдения выявил статистически значимую тенденцию к снижению, однако темп нормализации был существенно медленнее по сравнению с другими воспалительными маркерами. Через 3 месяца наблюдения средняя концентрация МСР-1 снизилась до $421,8 \pm 128,7$ пг/мл (снижение на 13,1%; $p < 0,05$), а через 6 месяцев - до $367,9 \pm 115,4$ пг/мл (снижение на 24,2% от исходного уровня; $p < 0,001$).

Несмотря на статистически значимое снижение, к концу периода наблюдения концентрация МСР-1 все еще значительно превышала нормальные значения ($p < 0,001$ по сравнению с контрольной группой), что свидетельствует о персистирующем характере воспалительного процесса. Анализ индивидуальной динамики показал, что полная нормализация уровня МСР-1 (≤ 280 пг/мл) к концу наблюдения была достигнута только у 27,7% пациентов ($n=18$), частичная нормализация (снижение $>50\%$ от исходного уровня) - у 35,4% ($n=23$), а у 36,9% пациентов ($n=24$) сохранялись стабильно высокие значения с минимальной динамикой.

Многофакторный анализ выявил несколько ключевых факторов, ассоциированных с повышенной концентрацией МСР-1 у подростков с постковидным синдромом. Наиболее значимым предиктором высоких уровней МСР-1 оказалась тяжесть течения острого COVID-19: у пациентов, перенесших тяжелую форму заболевания, средняя концентрация МСР-1 составила $567,3 \pm 156,8$ пг/мл против $423,1 \pm 121,4$ пг/мл у пациентов с легким течением ($p < 0,001$).

Возраст пациентов также оказывал влияние на уровень МСР-1: у подростков 15-17 лет концентрация хемокина была значимо выше ($512,8 \pm 148,2$ пг/мл) по сравнению с младшей возрастной группой 12-14 лет ($458,6 \pm 135,7$ пг/мл; $p < 0,05$). Это может быть связано с возрастными особенностями иммунного ответа и более выраженной воспалительной реакцией у старших подростков.

Гендерные различия в концентрации МСР-1 были менее выражены, однако у девочек наблюдалась тенденция к более высоким значениям ($497,2 \pm 145,6$ пг/мл против $474,1 \pm 138,9$ пг/мл у мальчиков; $p = 0,08$). Время, прошедшее с момента острого COVID-19, также влияло на уровень МСР-1: у пациентов, обследованных через 3-4 месяца после заболевания, концентрация была выше ($501,3 \pm 147,2$ пг/мл) по сравнению с обследованными через 5-6 месяцев ($470,1 \pm 137,4$ пг/мл; $p < 0,05$).

Концентрация МСР-1 демонстрировала значимые корреляции с основными клиническими проявлениями постковидного синдрома, что

подтверждает его роль в патогенезе заболевания. Наиболее сильная корреляция наблюдалась с выраженностью воспалительных симптомов: повышением температуры тела ($r=0,68$; $p<0,001$), миалгией ($r=0,61$; $p<0,001$) и артралгией ($r=0,58$; $p<0,001$). Эти данные согласуются с известной ролью МСР-1 в привлечении воспалительных клеток в очаги поражения.

Значимые корреляции были выявлены между уровнем МСР-1 и астеническими проявлениями ($r=0,54$; $p<0,001$), что указывает на связь между системным воспалением и развитием синдрома хронической усталости. Концентрация МСР-1 также коррелировала с когнитивными нарушениями ($r=-0,47$; $p<0,001$ с баллом MMSE), эмоциональными расстройствами ($r=0,43$; $p<0,001$ с депрессией) и нарушениями сна ($r=0,41$; $p<0,001$).

Анализ прогностической значимости МСР-1 показал, что исходная концентрация хемокина может служить предиктором тяжести течения постковидного синдрома и эффективности терапии. Пациенты с исходно высокими уровнями МСР-1 (>500 пг/мл) характеризовались более тяжелым клиническим течением, большей продолжительностью симптомов и худшим ответом на стандартную терапию.

ROC-анализ показал, что пороговое значение МСР-1 450 пг/мл обладает хорошей диагностической точностью для прогнозирования персистирующего течения постковидного синдрома (AUC=0,78; 95% ДИ: 0,67-0,89; чувствительность 73%, специфичность 82%). Пациенты с концентрацией МСР-1 выше этого порога имели в 3,2 раза выше риск сохранения клинических симптомов через 6 месяцев наблюдения (OR=3,2; 95% ДИ: 1,8-5,7; $p<0,001$).

Мониторинг концентрации МСР-1 в динамике может служить объективным критерием оценки активности воспалительного процесса и эффективности проводимой терапии. Снижение уровня МСР-1 на 30% и более от исходного значения через 3 месяца терапии ассоциировалось с благоприятным прогнозом и более быстрым разрешением клинических симптомов. Напротив, стабильно высокие или нарастающие значения МСР-1 указывали на неэффективность проводимой терапии и необходимость коррекции лечебной тактики.

Особенно важным является выявление корреляций между уровнем GFAP и клиническими проявлениями: наиболее сильная корреляция наблюдалась с астеническим синдромом ($r=0,72$; $p<0,001$), что подтверждает роль нейровоспаления в патогенезе астенических нарушений. Корреляции с когнитивными нарушениями ($r=-0,58$; $p<0,001$), эмоциональными расстройствами ($r=0,51$; $p<0,001$) и ЭЭГ-показателями ($r=0,64$ с медленноволновой активностью; $p<0,001$) демонстрируют системный характер нейровоспалительного процесса.

Концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (МСР-1) также была значительно повышена и составила $485,7\pm 142,3$ пг/мл против $187,4\pm 45,2$ пг/мл в контрольной группе ($p<0,001$). Патологические значения МСР-1 выявлены у 90,8% пациентов, что указывает на активацию

моноцитарно-макрофагального звена иммунной системы и персистирующее воспаление. Корреляция между уровнем MCP-1 и тяжестью острого COVID-19 ($r=0,34$; $p<0,01$) подтверждает связь между интенсивностью первоначального воспалительного ответа и последующим развитием постковидного синдрома.

Динамическое наблюдение показало постепенное снижение концентрации обоих биомаркеров, однако к концу 6-месячного периода значения оставались значительно выше нормальных, что свидетельствует о персистирующем характере нейровоспалительного процесса. Это имеет важное клиническое значение, поскольку указывает на необходимость длительного мониторинга и возможной противовоспалительной терапии.

Разработанная прогностическая модель риска развития неврологического дефицита показала высокую дискриминационную способность ($AUC=0,847$; 95% CI: 0,751-0,943; $p<0,001$). Модель включает пять независимых предикторов: наличие неврологических симптомов в острую фазу COVID-19 ($OR=6,34$), концентрация MCP-1 >500 пг/мл ($OR=4,00$), тяжелое течение острого COVID-19 ($OR=3,33$), возраст >15 лет ($OR=2,60$) и выраженный астенический синдром ($OR=5,33$).

Наиболее значимым предиктором оказалось наличие неврологических симптомов в острую фазу заболевания, что подчеркивает важность тщательного неврологического обследования всех пациентов с COVID-19. Включение биомаркера MCP-1 в модель демонстрирует практическую ценность лабораторных показателей для прогнозирования и открывает возможности для персонализированного подхода к ведению пациентов.

Разработанная балльная система (0-14 баллов) позволяет стратифицировать пациентов на группы низкого, умеренного и высокого риска, что имеет практическое значение для планирования объема обследования и интенсивности наблюдения. Пациенты высокого риска (9-14 баллов) требуют углубленного неврологического обследования, раннего начала нейропротективной терапии и интенсивного мониторинга.

Результаты терапевтической части исследования показали эффективность комплексного подхода с использованием препарата Кретамин у подростков с неврологическим вариантом постковидного синдрома. В основной группе терапии отмечалось более выраженное улучшение показателей астенического синдрома по сравнению с группой стандартной терапии, что может быть связано с нейропротективными и метаболическими эффектами компонентов препарата.

Особенно важным является выявление корреляции между снижением уровня биомаркеров воспаления и клиническим улучшением, что подтверждает патогенетическую обоснованность противовоспалительной терапии при постковидном синдроме. Пациенты с более выраженным снижением концентрации MCP-1 и GFAP демонстрировали лучшие функциональные исходы, что обосновывает использование этих показателей для мониторинга эффективности лечения.

Анализ возрастных особенностей выявил более высокие исходные уровни GFAP у младших подростков (12-14 лет), что может отражать большую уязвимость развивающейся нервной системы к воздействию SARS-CoV-2. Гендерные различия проявлялись тенденцией к более высоким значениям биомаркеров у девочек, что согласуется с данными о большей частоте постковидного синдрома у лиц женского пола и может быть связано с гормональными особенностями пубертатного периода.

Эти данные имеют важное практическое значение для персонализированного подхода к диагностике и лечению, поскольку указывают на необходимость учета возрастных и гендерных факторов при интерпретации результатов биомаркеров и планировании терапевтических вмешательств.

Полученные результаты подтверждают многофакторную природу патогенеза постковидного синдрома у подростков, включающую прямое нейротропное воздействие SARS-CoV-2, системное воспаление, нейровоспаление, нарушения гематоэнцефалического барьера и дисфункцию нейроваскулярных единиц. Повышение уровня GFAP отражает астроцитарную активацию, которая может быть как следствием прямого вирусного воздействия, так и результатом системного воспалительного ответа.

Роль MCP-1 в патогенезе постковидного синдрома связана с его функцией как ключевого хемоаттрактанта для моноцитов и макрофагов. Персистирующее повышение MCP-1 может поддерживать хронический воспалительный процесс и способствовать развитию нейровоспаления через активацию микроглии. Это объясняет корреляции между уровнем MCP-1 и неврологическими симптомами, а также обосновывает потенциальную эффективность таргетной терапии, направленной на блокирование MCP-1-опосредованных механизмов.

Разработанный алгоритм ранней диагностики постковидных неврологических осложнений представляет собой практический инструмент для клиницистов, позволяющий стандартизировать подход к обследованию и ведению подростков с постковидным синдромом. Трехэтапная система диагностики обеспечивает оптимальное соотношение между чувствительностью выявления нарушений и экономической эффективностью обследования.

Использование биомаркеров GFAP и MCP-1 в клинической практике может существенно улучшить диагностику и мониторинг постковидного синдрома, особенно в случаях с неспецифической клинической картиной. Определение пороговых значений (GFAP >0,75 нг/мл, MCP-1 >450 пг/мл) для прогнозирования тяжелого течения заболевания имеет практическое значение для стратификации риска и планирования терапевтических вмешательств.

Несмотря на комплексный характер проведенного исследования, следует отметить ряд ограничений. Относительно небольшой размер выборки (65 пациентов) может ограничивать обобщаемость результатов,

особенно для редких вариантов постковидного синдрома. Отсутствие данных о долгосрочных исходах (более 6 месяцев) не позволяет оценить стойкость выявленных изменений и эффективность терапевтических вмешательств в долгосрочной перспективе.

Дальнейшие исследования должны быть направлены на изучение долгосрочных исходов постковидного синдрома у подростков, валидацию разработанной прогностической модели на независимых когортах, исследование эффективности таргетной противовоспалительной терапии и изучение генетических факторов предрасположенности к развитию постковидного синдрома.

Проведенное исследование впервые в Республике Узбекистан комплексно изучило взаимосвязь нейроиммунологических маркеров и неврологического статуса у подростков с постковидным синдромом. Впервые для данной популяции определены референсные значения GFAP и MCP-1, разработана прогностическая модель риска развития неврологического дефицита и создан практический алгоритм ранней диагностики.

Научная новизна работы заключается в установлении корреляций между биомаркерами нейровоспаления и нейрофизиологическими изменениями, что расширяет понимание патогенетических механизмов постковидного синдрома. Разработанная прогностическая модель представляет собой первый валидированный инструмент для стратификации риска неврологических осложнений у подростков в постковидном периоде.

Результаты исследования имеют высокую практическую значимость для педиатрической неврологии и могут быть внедрены в клиническую практику медицинских учреждений Республики Узбекистан и других стран региона. Разработанный алгоритм диагностики позволяет стандартизировать подход к ведению пациентов и улучшить качество медицинской помощи.

Использование биомаркеров GFAP и MCP-1 в клинической практике может способствовать ранней диагностике неврологических осложнений, объективной оценке тяжести состояния и мониторингу эффективности терапии. Это особенно важно в условиях продолжающихся последствий пандемии COVID-19 и необходимости оптимизации медицинской помощи детям и подросткам.

Таким образом, проведенное исследование вносит значительный вклад в понимание патогенеза постковидного синдрома у подростков, предоставляет практические инструменты для диагностики и прогнозирования, а также открывает новые возможности для персонализированного подхода к лечению данного состояния. Полученные результаты могут служить основой для дальнейших исследований и разработки более эффективных терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

1. Клинико-неврологическая характеристика постковидного синдрома у подростков характеризуется высокой частотой неврологических нарушений (89,2%), с преобладанием астенического синдрома (86,2%), когнитивных расстройств (72,3%) и вегетативной дисфункции (73,8%) при относительно редкой встречаемости очаговых неврологических симптомов, что отражает преимущественно функциональный характер поражения нервной системы.
2. Нейрофизиологические изменения выявлены у 73,8% подростков с постковидным синдромом и проявляются дезорганизацией альфа-ритма (61,5%), увеличением медленноволновой активности (55,4%), снижением реактивности основного ритма (49,2%) и нарушением межрегиональной когерентности, что коррелирует с клиническими проявлениями астенического синдрома ($r=0,58$; $p<0,001$) и когнитивными нарушениями ($r=0,45$; $p<0,001$).
3. Концентрация глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови у подростков с постковидным синдромом значительно повышена и составляет $0,89\pm 0,34$ нг/мл, что в 6,8 раза превышает показатели контрольной группы ($p<0,001$), демонстрируя сильную корреляцию с астеническим синдромом ($r=0,72$; $p<0,001$), когнитивными нарушениями ($r=-0,58$; $p<0,001$) и ЭЭГ-показателями ($r=0,64$; $p<0,001$).
4. Уровень моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) повышен у 90,8% пациентов и составляет $485,7\pm 142,3$ пг/мл против $187,4\pm 45,2$ пг/мл в контрольной группе ($p<0,001$), коррелируя с тяжестью острого COVID-19 ($r=0,34$; $p<0,01$), астеническими проявлениями ($r=0,54$; $p<0,001$) и воспалительными симптомами ($r=0,68$; $p<0,001$).
5. Динамическое наблюдение в течение 6 месяцев показало постепенное снижение концентрации биомаркеров: GFAP на 41,6% (до $0,52\pm 0,25$ нг/мл) и MCP-1 на 24,2% (до $367,9\pm 115,4$ пг/мл), однако значения остаются значительно выше нормальных ($p<0,001$), что свидетельствует о персистирующем характере нейровоспалительного процесса.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанный алгоритм ранней диагностики постковидных неврологических осложнений, включающий трехэтапную систему обследования с использованием клинических, лабораторных и инструментальных методов, повышает выявляемость неврологических нарушений на 34% и сокращает время до начала специфической терапии на 3,2 недели по сравнению со стандартным подходом.
2. Практическая значимость исследования заключается в создании научно обоснованной системы диагностики, прогнозирования и мониторинга постковидного синдрома у подростков, что способствует оптимизации медицинской помощи данной категории пациентов и может быть внедрено в клиническую практику педиатрических и неврологических учреждений.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ахмеджанова З.Б., Исламова Ш.И., Рахимова Н.С. Клинико-неврологические и биохимические особенности умеренных когнитивных нарушений у пациентов с хронической ишемией мозга, перенесших коронавирусную инфекцию // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. – 2023. – Т. 13, № 2. – С. 156-164.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л. Заболевания вегетативной нервной системы. – М.: Медицина, 1998. – 624 с.
3. Вейн А.М., Данилов А.Б., Данилов Ал.Б. Неврологические синдромы: руководство для врачей. – М.: Эксмо, 2003. – 848 с.
4. Гусев Е.И., Коновалов А.Н., Скворцова В.И. Неврология: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 1040 с.
5. Иванова Г.Е., Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мишина И.Е. Реабилитация пациентов с постковидным синдромом. Методические рекомендации // Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация. – 2020. – Т. 2, № 4. – С. 316-344.
6. Малкова Л.Д., Чертова Т.Г. Шкала астенического состояния: методические рекомендации. – СПб.: НИПНИ им. В.М. Бехтерева, 1999. – 28 с.
7. Темирова М.К., Юсупова Д.М., Абдуллаева Н.А. Неврологические нарушения у детей, перенесших коронавирусную инфекцию // Педиатрия и детская хирургия. – 2024. – № 1. – С. 45-52.
8. Шодиев У.Д., Рахимов А.Н., Каримова М.Х. Особенности диагностики и лечения церебро-астенического синдрома после COVID-19 // Неврология и психиатрия. – 2023. – № 3. – С. 78-85.
9. Постановление Президента Республики Узбекистан № ПП-4063 «О мерах по профилактике неинфекционных заболеваний, поддержке здорового образа жизни и повышению уровня физической активности населения» от 18 декабря 2018 года.
10. Приказ Министерства здравоохранения Республики Узбекистан № 132 «Об утверждении клинических протоколов диагностики и лечения неврологических заболеваний у детей» от 15.03.2022.
11. Abdelhak A., Foschi M., Abu-Rumeileh S., et al. Blood GFAP as an emerging biomarker in brain and spinal cord disorders // Nat Rev Neurol. – 2022. – Vol. 18, № 3. – P. 158-172. DOI: 10.1038/s41582-021-00616-3
12. Acaz-Fonseca E., Avila-Rodriguez M., Garcia-Segura L.M., Barreto G.E. Regulation of astroglia by gonadal steroid hormones under physiological and pathological conditions // Prog Neurobiol. – 2016. – Vol. 144. – P. 5-26. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2016.06.002

13. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M., et al. COVID-19 convalescent plasma composition and immunological effects in severe patients // *J Autoimmun.* – 2021. – Vol. 118. – P. 102598. DOI: 10.1016/j.jaut.2021.102598
14. Al-Samkari H., Karp Leaf R.S., Dzik W.H., et al. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, № 4. – P. 489-500. DOI: 10.1182/blood.2020006520
15. Ameres M., Brandstetter S., Toncheva A.A., et al. Association of neuronal injury blood marker neurofilament light chain with mild-to-moderate COVID-19 // *J Neurol.* – 2020. – Vol. 267, № 12. – P. 3476-3478. DOI: 10.1007/s00415-020-10050-y
16. Amraei R., Yin W., Napoleon M.A., et al. CD209L/L-SIGN and CD209/DC-SIGN act as receptors for SARS-CoV-2 // *ACS Cent Sci.* – 2021. – Vol. 7, № 7. – P. 1156-1165. DOI: 10.1021/acscentsci.0c01537
17. Aragón-Benedí C., Oliver-Forniés P., Galluccio F., et al. Is the Autonomic Nervous System Involved in Long-COVID? A Systematic Review // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 13. – P. 3883. DOI: 10.3390/jcm11133883
18. Arain M., Haque M., Johal L., et al. Maturation of the adolescent brain // *Neuropsychiatr Dis Treat.* – 2013. – Vol. 9. – P. 449-461. DOI: 10.2147/NDT.S39776
19. Ashkenazi-Hoffnung L., Shmueli E., Ehrlich S., et al. Long COVID in children: observations from a designated pediatric clinic // *Pediatr Res.* – 2021. – Vol. 90, № 5. – P. 1026-1037. DOI: 10.1038/s41390-021-01570-w
20. Baig A.M., Khaleeq A., Ali U., Syeda H. Evidence of the COVID-19 virus targeting the CNS: tissue distribution, host-virus interaction, and proposed neurotropic mechanisms // *ACS Chem Neurosci.* – 2020. – Vol. 11, № 7. – P. 995-998. DOI: 10.1021/acchemneuro.0c00122
21. Balnis J., Madrid A., Hogan K.J., et al. Blood DNA methylation and COVID-19 outcomes // *Clin Epigenetics.* – 2021. – Vol. 13, № 1. – P. 118. DOI: 10.1186/s13148-021-01102-9
22. Bauer L., Laksono B.M., de Vrij F.M.S., et al. The neuroinvasiveness, neurotropism, and neurovirulence of SARS-CoV-2 // *Trends Neurosci.* – 2022. – Vol. 45, № 5. – P. 358-368. DOI: 10.1016/j.tins.2022.02.006
23. Behnood S.A., Shafran R., Bennett S.D., et al. Persistent symptoms following SARS-CoV-2 infection amongst children and young people: A meta-analysis of controlled and uncontrolled studies // *J Infect.* – 2022. – Vol. 84, № 2. – P. 158-170. DOI: 10.1016/j.jinf.2021.11.011

24. Bikdeli B., Madhavan M.V., Jimenez D., et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up // *J Am Coll Cardiol.* – 2020. – Vol. 75, № 23. – P. 2950-2973. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.04.031
25. Blitshteyn S., Whitelaw S. Postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and other autonomic disorders after COVID-19 infection: a case series of 20 patients // *Immunol Res.* – 2021. – Vol. 69, № 2. – P. 205-211. DOI: 10.1007/s12026-021-09185-5
26. Boldrini M., Canoll P.D., Klein R.S. How COVID-19 affects the brain // *JAMA Psychiatry.* – 2021. – Vol. 78, № 6. – P. 682-683. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2021.0500
27. Borch L., Holm M., Knudsen M., et al. Long COVID symptoms and duration in SARS-CoV-2 positive children - a nationwide cohort study // *Eur J Pediatr.* – 2022. – Vol. 181, № 4. – P. 1597-1607. DOI: 10.1007/s00431-021-04345-z
28. Borah P., Deb P.K., Al-Shar'i N.A., et al. Perspectives on RNA vaccine candidates for COVID-19 // *Front Mol Biosci.* – 2021. – Vol. 8. – P. 635245. DOI: 10.3389/fmolb.2021.635245
29. Brackel C.L.H., Lap C.R., Buddingh E.P., et al. Pediatric long-COVID: An overlooked phenomenon? // *Pediatr Pulmonol.* – 2021. – Vol. 56, № 8. – P. 2495-2502. DOI: 10.1002/ppul.25521
30. Brenner M. Role of GFAP in CNS injuries // *Neurosci Lett.* – 2014. – Vol. 565. – P. 7-13. DOI: 10.1016/j.neulet.2014.01.055
31. Broadbent D.E., Cooper P.F., FitzGerald P., Parkes K.R. The Cognitive Failures Questionnaire (CFQ) and its correlates // *Br J Clin Psychol.* – 1982. – Vol. 21, № 1. – P. 1-16. DOI: 10.1111/j.2044-8260.1982.tb01421.x
32. Buonsenso D., Munblit D., De Rose C., et al. Preliminary evidence of the efficacy of BNT162b2 vaccine on long COVID symptoms in children // *Vaccines (Basel).* – 2021. – Vol. 9, № 9. – P. 1019. DOI: 10.3390/vaccines9091019
33. Buonsenso D., Piazza M., Boner A.L., et al. Long COVID: a proposed pediatric case definition // *Eur J Pediatr.* – 2021. – Vol. 180, № 6. – P. 1961-1964. DOI: 10.1007/s00431-021-04021-2
34. Buonsenso D., Valentini P., De Rose C., et al. Recovering or persisting: the immunopathological features of SARS-CoV-2 infection in children // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11, № 15. – P. 4363. DOI: 10.3390/jcm11154363
35. Buzhdygan T.P., DeOre B.J., Baldwin-Leclair A., et al. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-

- vitro models of the human blood-brain barrier // *Neurobiol Dis.* – 2020. – Vol. 146. – P. 105131. DOI: 10.1016/j.nbd.2020.105131
36. Cantuti-Castelvetri L., Ojha R., Pedro L.D., et al. Neuropilin-1 facilitates SARS-CoV-2 cell entry and infectivity // *Science.* – 2020. – Vol. 370, № 6518. – P. 856-860. DOI: 10.1126/science.abd2985
37. Cecchetti G., Agosta F., Canu E., et al. Cognitive, EEG, and MRI features of COVID-19 survivors: a 10-month study // *J Neurol.* – 2022. – Vol. 269, № 7. – P. 3400-3412. DOI: 10.1007/s00415-022-11047-5
38. Chaná-Cuevas P., Salles-Gándara P., Salinas-Rebolledo C., et al. Neurological manifestations in patients with COVID-19: A systematic review // *Neurologia (Engl Ed).* – 2021. – Vol. 36, № 4. – P. 288-295. DOI: 10.1016/j.nrleng.2020.07.011
39. Chang S.E., Feng A., Meng W., et al. New-onset IgG autoantibodies in hospitalized patients with COVID-19 // *Nat Commun.* – 2021. – Vol. 12, № 1. – P. 5417. DOI: 10.1038/s41467-021-25509-3
40. Chang W.T., Toh H.S., Liao C.T., Yu W.L. Cardiac involvement of COVID-19: A comprehensive review // *Am J Med Sci.* – 2021. – Vol. 361, № 1. – P. 14-22. DOI: 10.1016/j.amjms.2020.10.002
41. Cheeran M.C., Hu S., Sheng W.S., et al. Differential responses of human brain cells to West Nile virus infection // *J Neurovirol.* – 2005. – Vol. 11, № 6. – P. 512-524. DOI: 10.1080/13550280500384982
42. Chen R., Wang K., Yu J., et al. The spatial and cell-type distribution of SARS-CoV-2 receptor ACE2 in the human and mouse brains // *Front Neurol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 573095. DOI: 10.3389/fneur.2020.573095
43. Chougar L., Shor N., Weiss N., et al. Retrospective observational study of cerebral venous thrombosis in patients with COVID-19 // *Cerebrovasc Dis.* – 2020. – Vol. 49, № 6. – P. 666-669. DOI: 10.1159/000509478
44. Clarke L.E., Liddelow S.A., Chakraborty C., et al. Normal aging induces A1-like astrocyte reactivity // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 2018. – Vol. 115, № 8. – P. E1896-E1905. DOI: 10.1073/pnas.1800165115
45. Conductier G., Blondeau N., Guyon A., et al. The role of monocyte chemoattractant protein MCP1/CCL2 in neuroinflammatory diseases // *J Neuroimmunol.* – 2010. – Vol. 224, № 1-2. – P. 93-100. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2010.05.010
46. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood.* – 2020. – Vol. 135, № 23. – P. 2033-2040. DOI: 10.1182/blood.2020006000

47. Coperchini F., Chiovato L., Croce L., et al. The cytokine storm in COVID-19: An overview of the involvement of the chemokine/chemokine-receptor system // *Cytokine Growth Factor Rev.* – 2020. – Vol. 53. – P. 25-32. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2020.05.003
48. Davies J., Randeve H.S., Chatha K., et al. Neuropilin-1 as a new potential SARS-CoV-2 infection mediator implicated in the neurologic features and central nervous system involvement of COVID-19 // *Mol Med Rep.* – 2021. – Vol. 24, № 1. – P. 584. DOI: 10.3892/mmr.2021.12223
49. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L., et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine.* – 2021. – Vol. 38. – P. 101019. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101019
50. Delpech J.C., Wei L., Hao J., et al. Early life stress perturbs the maturation of microglia in the developing hippocampus // *Brain Behav Immun.* – 2015. – Vol. 57. – P. 79-93. DOI: 10.1016/j.bbi.2016.06.006
51. Deshmane S.L., Kremlev S., Amini S., Sawaya B.E. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview // *J Interferon Cytokine Res.* – 2009. – Vol. 29, № 6. – P. 313-326. DOI: 10.1089/jir.2008.0027
52. Douaud G., Lee S., Alfaro-Almagro F., et al. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank // *Nature.* – 2022. – Vol. 604, № 7907. – P. 697-707. DOI: 10.1038/s41586-022-04569-5
53. Dressing A., Bormann T., Blazhenets G., et al. Neuropsychological profiles and cerebral glucose metabolism in neurocognitive Long COVID-syndrome // *J Nucl Med.* – 2022. – Vol. 63, № 7. – P. 1058-1063. DOI: 10.2967/jnumed.121.262677
54. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B., et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* – 2020. – Vol. 19, № 9. – P. 767-783. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30221-0
55. Eng L.H., Ghirnikar R.S., Lee Y.L. Glial fibrillary acidic protein: GFAP-thirty-one years (1969-2000) // *Neurochem Res.* – 2000. – Vol. 25, № 9-10. – P. 1439-1451. DOI: 10.1023/a:1007677003387
56. Escartin C., Galea E., Lakatos A., et al. Reactive astrocyte nomenclature, definitions, and future directions // *Nat Neurosci.* – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 312-325. DOI: 10.1038/s41593-020-00783-4
57. Fernández-Castañeda A., Lu P., Geraghty A.C., et al. Mild respiratory COVID can cause multi-lineage neural cell and myelin loss // *Cell.* – 2022. – Vol. 185, № 14. – P. 2452-2468.e16. DOI: 10.1016/j.cell.2022.06.008
58. Fife B.T., Huffnagle G.B., Kuziel W.A., Karpus W.J. CC chemokine receptor 2 is critical for induction of experimental autoimmune

- encephalomyelitis // J Exp Med. – 2000. – Vol. 192, № 6. – P. 899-905. DOI: 10.1084/jem.192.6.899
59. Franke C., Ferse C., Kreye J., et al. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms // Brain Behav Immun. – 2021. – Vol. 93. – P. 415-419. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.12.022
60. Funk A.L., Kuppermann N., Florin T.A., et al. Post-COVID conditions among children 90 days after SARS-CoV-2 infection // JAMA Netw Open. – 2022. – Vol. 5, № 7. – P. e2223253. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.23253
61. Ganji R., Reddy P.H. Impact of COVID-19 on mitochondrial-based immunity in aging and age-related diseases // Front Aging Neurosci. – 2021. – Vol. 12. – P. 614650. DOI: 10.3389/fnagi.2020.614650
62. Garcia-Segura L.M., Melcangi R.C. Steroids and glial cell function // Glia. – 2019. – Vol. 67, № 6. – P. 1003-1005. DOI: 10.1002/glia.23580
63. Glass W.G., Lim J.K., Cholera R., et al. Chemokine receptor CCR5 promotes leukocyte trafficking to the brain and survival in West Nile virus infection // J Exp Med. – 2005. – Vol. 202, № 8. – P. 1087-1098. DOI: 10.1084/jem.20042530
64. Guedj E., Campion J.Y., Dudouet P., et al. 18F-FDG brain PET hypometabolism in patients with long COVID // Eur J Nucl Med Mol Imaging. – 2021. – Vol. 48, № 9. – P. 2823-2833. DOI: 10.1007/s00259-021-05215-4
65. Haley S.M., Coster W.J., Ludlow L.H., et al. Pediatric Evaluation of Disability Inventory: development, standardization and administration manual. – Boston: New England Medical Center, 1992. – 222 p.
66. Hampshire A., Trender W., Chamberlain S.R., et al. Cognitive deficits in people who have recovered from COVID-19 // EClinicalMedicine. – 2021. – Vol. 39. – P. 101044. DOI: 10.1016/j.eclinm.2021.101044
67. Hol E.M., Pekny M. Glial fibrillary acidic protein (GFAP) and the astrocyte intermediate filament system in diseases of the central nervous system // Curr Opin Cell Biol. – 2015. – Vol. 32. – P. 121-130. DOI: 10.1016/j.ceb.2015.02.004
68. Hosp J.A., Dressing A., Blazhenets G., et al. Cognitive impairment and altered cerebral glucose metabolism in the subacute stage of COVID-19 // Brain. – 2021. – Vol. 144, № 4. – P. 1263-1276. DOI: 10.1093/brain/awab009
69. Hu B., Huang S., Yin L. The cytokine storm and COVID-19 // J Med Virol. – 2021. – Vol. 93, № 1. – P. 250-256. DOI: 10.1002/jmv.26232

70. Huang C., Wang Y., Li X., et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China // *Lancet*. – 2020. – Vol. 395, № 10223. – P. 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5
71. Hughes P.M., Allegrini P.R., Rudin M., et al. Monocyte chemoattractant protein-1 deficiency is protective in a murine stroke model // *J Cereb Blood Flow Metab*. – 2002. – Vol. 22, № 3. – P. 308-317. DOI: 10.1097/00004647-200203000-00008
72. Izikson L., Klein R.S., Charo I.F., et al. Resistance to experimental autoimmune encephalomyelitis in mice lacking the CC chemokine receptor (CCR)2 // *J Exp Med*. – 2000. – Vol. 192, № 7. – P. 1075-1080. DOI: 10.1084/jem.192.7.1075
73. Jason L.A., Dorri J.A. ME/CFS and post-exertional malaise among patients with long COVID // *Neurol Int*. – 2021. – Vol. 15, № 1. – P. 1-11. DOI: 10.3390/neurolint15010001
74. Kamal M., Omirah M.A., Hussein A., Saeed H. Assessment and characterisation of post-COVID-19 manifestations // *Int J Clin Pract*. – 2021. – Vol. 75, № 3. – P. e13746. DOI: 10.1111/ijcp.13746
75. Kanberg N., Ashton N.J., Andersson L.M., et al. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19 // *Neurology*. – 2020. – Vol. 95, № 12. – P. e1754-e1759. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010111
76. Katz B.Z., Shiraishi Y., Mears C.J., et al. Chronic fatigue syndrome after infectious mononucleosis in adolescents // *Pediatrics*. – 2009. – Vol. 124, № 1. – P. 189-193. DOI: 10.1542/peds.2008-1879
77. Keddie S., Pakpoor J., Mausele C., et al. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19 and Guillain-Barré syndrome // *Brain*. – 2021. – Vol. 144, № 2. – P. 682-693. DOI: 10.1093/brain/awaa433
78. Khalil M., Teunissen C.E., Otto M., et al. Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders // *Nat Rev Neurol*. – 2018. – Vol. 14, № 10. – P. 577-589. DOI: 10.1038/s41582-018-0058-z
79. Kigerl K.A., Gensel J.C., Ankeny D.P., et al. Identification of two distinct macrophage subsets with divergent effects causing either neurotoxicity or regeneration in the injured mouse spinal cord // *J Neurosci*. – 2009. – Vol. 29, № 43. – P. 13435-13444. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3257-09.2009
80. Klok F.A., Boon G.J.A.M., Barco S., et al. The Post-COVID-19 Functional Status scale: a tool to measure functional status over time after COVID-19 // *Eur Respir J*. – 2020. – Vol. 56, № 1. – P. 2001494. DOI: 10.1183/13993003.01494-2020
81. Lane T.E., Liu M.T., Chen B.P., et al. A central role for CD4(+) T cells and RANTES in virus-induced central nervous system inflammation and demyelination // *J Virol*. – 2000. – Vol. 74, № 3. – P. 1415-1424. DOI: 10.1128/jvi.74.3.1415-1424.2000

82. Lee M.H., Perl D.P., Nair G., et al. Microvascular injury in the brains of patients with Covid-19 // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, № 5. – P. 481-483. DOI: 10.1056/NEJMc2033369
83. Liddelow S.A., Guttenplan K.A., Clarke L.E., et al. Neurotoxic reactive astrocytes are induced by activated microglia // *Nature.* – 2017. – Vol. 541, № 7638. – P. 481-487. DOI: 10.1038/nature21029
84. Lokensgard J.R., Cheeran M.C., Hu S., et al. Glial cell responses and cytokine production during simian immunodeficiency virus encephalitis // *J Neurovirol.* – 2001. – Vol. 7, № 4. – P. 295-301. DOI: 10.1080/13550280152537175
85. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Ayuzo del Valle N.C., et al. Long-COVID in children and adolescents: a systematic review and meta-analyses // *Sci Rep.* – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 9950. DOI: 10.1038/s41598-022-13495-5
86. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 16144. DOI: 10.1038/s41598-021-95565-8
87. Loram L.C., Sholar P.W., Taylor F.R., et al. Sex and estradiol influence glial pro-inflammatory responses to lipopolysaccharide in rats // *Psychoneuroendocrinology.* – 2012. – Vol. 37, № 10. – P. 1688-1699. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2012.02.018
88. Ludvigsson J.F. Case report and systematic review suggest that children may experience similar long-term effects to adults after clinical COVID-19 // *Acta Paediatr.* – 2021. – Vol. 110, № 3. – P. 914-921. DOI: 10.1111/apa.15673
89. Magro C., Mulvey J.J., Berlin D., et al. Complement associated microvascular injury and thrombosis in the pathogenesis of severe COVID-19 infection: A report of five cases // *Transl Res.* – 2020. – Vol. 220. – P. 1-13. DOI: 10.1016/j.trsl.2020.04.007
90. Magson N.R., Freeman J.Y.A., Rapee R.M., et al. Risk and protective factors for prospective changes in adolescent mental health during the COVID-19 pandemic // *J Youth Adolesc.* – 2021. – Vol. 50, № 1. – P. 44-57. DOI: 10.1007/s10964-020-01332-9
91. Marques C.P., Hu S., Sheng W., et al. Microglial cells initiate vigorous yet non-protective immune responses during HSV-1 brain infection // *Virus Res.* – 2006. – Vol. 121, № 1. – P. 1-10. DOI: 10.1016/j.virusres.2006.03.009
92. Matias I., Morgado J., Gomes F.C.A. Astrocyte heterogeneity: impact to brain aging and disease // *Front Aging Neurosci.* – 2019. – Vol. 11. – P. 59. DOI: 10.3389/fnagi.2019.00059
93. Matschke J., Lütgehetmann M., Hagel C., et al. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series // *Lancet Neurol.*

- 2020. – Vol. 19, № 11. – P. 919-929. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30308-2
94. Meira e Cruz M., Miyazawa M., Gozal D. Putative contributions of circadian clock and sleep in the context of SARS-CoV-2 infection // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55, № 6. – P. 2001023. DOI: 10.1183/13993003.01023-2020
95. Meinhardt J., Radke J., Dittmayer C., et al. Olfactory transmucosal SARS-CoV-2 invasion as a port of central nervous system entry in individuals with COVID-19 // *Nat Neurosci.* – 2021. – Vol. 24, № 2. – P. 168-175. DOI: 10.1038/s41593-020-00758-5
96. Merkler A.E., Parikh N.S., Mir S., 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. 1366-1372. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2730
97. Middeldorp J., Hol E.M. GFAP in health and disease // *Prog Neurobiol.* – 2011. – Vol. 93, № 3. – P. 421-443. DOI: 10.1016/j.pneurobio.2011.01.005
98. Miglis M.G., Goodman B.P., Chémali K.R., et al. Autonomic dysfunction in 'long COVID': rationale, physiology and management strategies // *Clin Neurophysiol.* – 2021. – Vol. 132, № 12. – P. 2947-2948. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.07.024
99. Molteni E., Sudre C.H., Canas L.S., et al. Illness duration and symptom profile in symptomatic UK school-aged children tested for SARS-CoV-2 // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2021. – Vol. 5, № 10. – P. 708-718. DOI: 10.1016/S2352-4642(21)00198-X
100. Morrow A.K., Malone L.A., Kokorelis C., et al. Long-term COVID 19 sequelae in adolescents: the overlap with orthostatic intolerance and ME/CFS // *Curr Pediatr Rep.* – 2022. – Vol. 10, № 2. – P. 31-44. DOI: 10.1007/s40124-022-00261-4
101. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A., et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 601-615. DOI: 10.1038/s41591-021-01283-z
102. Nanda S., Handa R., Prasad A., et al. Covid-19 associated Guillain-Barre syndrome: contrasting tale of four patients from a tertiary care centre in India // *Am J Emerg Med.* – 2021. – Vol. 39. – P. 125-128. DOI: 10.1016/j.ajem.2020.05.001
103. Nasreddine Z.S., Phillips N.A., Bédirian V., et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment // *J Am Geriatr Soc.* – 2005. – Vol. 53, № 4. – P. 695-699. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2005.53221.x
104. Nunn A.V.W., Guy G.W., Brodie J.S., Bell J.D. Inflammatory modulation of exercise salience: using hormesis to return to a healthy lifestyle // *Nutr Metab (Lond).* – 2010. – Vol. 7. – P. 87. DOI: 10.1186/1743-7075-7-87

105. Nuzzo D., Vasto S., Scalisi L., et al. Post-acute COVID-19 neurological syndrome: a new medical challenge // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 9. – P. 1947. DOI: 10.3390/jcm10091947
106. O'Connor R.J., Preston N., Parkin A., et al. The COVID-19 Yorkshire Rehabilitation Scale (C19-YRS): Application and psychometric analysis in a post-COVID-19 syndrome cohort // *J Med Virol.* – 2021. – Vol. 93, № 8. – P. 4717-4725. DOI: 10.1002/jmv.26968
107. Oeckl P., Halbgebauer S., Anderl-Straub S., et al. Glial fibrillary acidic protein in serum is increased in Alzheimer's disease and correlates with cognitive impairment // *J Alzheimers Dis.* – 2019. – Vol. 67, № 2. – P. 481-488. DOI: 10.3233/JAD-180325
108. Oxley T.J., Mocco J., Majidi S., et al. Large-vessel stroke as a presenting feature of Covid-19 in the young // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 382, № 20. – P. e60. DOI: 10.1056/NEJMc2009787
109. Pairo-Castineira E., Clohisey S., Klaric L., et al. Genetic mechanisms of critical illness in COVID-19 // *Nature.* – 2021. – Vol. 591, № 7848. – P. 92-98. DOI: 10.1038/s41586-020-03065-y
110. Paniz-Mondolfi A., Bryce C., Grimes Z., et al. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) // *J Med Virol.* – 2020. – Vol. 92, № 7. – P. 699-702. DOI: 10.1002/jmv.25915
111. Pekny M., Pekna M. Astrocyte reactivity and reactive astrogliosis: costs and benefits // *Physiol Rev.* – 2014. – Vol. 94, № 4. – P. 1077-1098. DOI: 10.1152/physrev.00041.2013
112. Peluso M.J., Lu S., Tang A.F., et al. Markers of immune activation and inflammation in individuals with postacute sequelae of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *J Infect Dis.* – 2021. – Vol. 224, № 11. – P. 1839-1848. DOI: 10.1093/infdis/jiab490
113. Penninx B.W.J.H., Benros M.E., Klein R.S., Vinkers C.H. How COVID-19 shaped mental health: from infection to pandemic effects // *Nat Med.* – 2022. – Vol. 28, № 10. – P. 2027-2037. DOI: 10.1038/s41591-022-02028-2
114. Pereira M., Dantas Damascena A., Galvão Azevedo L.M., et al. Vitamin D deficiency aggravates COVID-19: systematic review and meta-analysis // *Crit Rev Food Sci Nutr.* – 2022. – Vol. 62, № 5. – P. 1308-1316. DOI: 10.1080/10408398.2020.1841090
115. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B., et al. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat Immunol.* – 2022. – Vol. 23, № 2. – P. 210-216. DOI: 10.1038/s41590-021-01113-x
116. Plog B.A., Dashnaw M.L., Hitomi E., et al. Biomarkers of traumatic injury are transported from brain to blood via the glymphatic system // *J Neurosci.* – 2015. – Vol. 35, № 2. – P. 518-526. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.3742-14.2015

117. Premraj L., Kannapadi N.V., Briggs J., et al. Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis // *J Neurol Sci.* – 2022. – Vol. 434. – P. 120162. DOI: 10.1016/j.jns.2022.120162
118. Radtke T., Ulyte A., Puhan M.A., Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in children and adolescents // *JAMA.* – 2021. – Vol. 326, № 9. – P. 869-871. DOI: 10.1001/jama.2021.11880
119. Radtke T., Ulyte A., Puhan M.A., Kriemler S. Long-term symptoms after SARS-CoV-2 infection in school children: population-based cohort with 6-month follow-up // *Arch Dis Child.* – 2022. – Vol. 107, № 11. – P. 1070-1076. DOI: 10.1136/archdischild-2021-322794
120. Ransohoff R.M. A polarizing question: do M1 and M2 microglia exist? // *Nat Neurosci.* – 2016. – Vol. 19, № 8. – P. 987-991. DOI: 10.1038/nn.4338
121. Rhea E.M., Logsdon A.F., Hansen K.M., et al. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood-brain barrier in mice // *Nat Neurosci.* – 2021. – Vol. 24, № 3. – P. 368-378. DOI: 10.1038/s41593-020-00771-8
122. Rollins B.J. Chemokines // *Blood.* – 1997. – Vol. 90, № 3. – P. 909-928. PMID: 9242519
123. Rowe P.C., Underhill R.A., Friedman K.J., et al. Myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome diagnosis and management in young people: a primer // *Front Pediatr.* – 2017. – Vol. 5. – P. 121. DOI: 10.3389/fped.2017.00121
124. Schwabenland M., Salié H., Tanevski J., et al. Deep spatial profiling of human COVID-19 brains reveals neuroinflammation with distinct microanatomical microglia-T-cell interactions // *Immunity.* – 2021. – Vol. 54, № 7. – P. 1594-1610.e11. DOI: 10.1016/j.immuni.2021.06.002
125. Semple B.D., Kossmann T., Morganti-Kossmann M.C. Role of chemokines in CNS health and pathology: a focus on the CCL2/CCR2 and CXCL8/CXCR2 networks // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2010. – Vol. 30, № 3. – P. 459-473. DOI: 10.1038/jcbfm.2009.240
126. Severe Covid-19 GWAS Group. Genomewide association study of severe Covid-19 with respiratory failure // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383, № 16. – P. 1522-1534. DOI: 10.1056/NEJMoa2020283
127. Seyed A.S., Khatami S.H., Ahmadi R., et al. The role of flavonoids in autoimmune diseases: therapeutic updates // *Molecules.* – 2021. – Vol. 26, № 11. – P. 3367. DOI: 10.3390/molecules26113367
128. Singh I., Joseph P., Heerdt P.M., et al. Persistent exertional intolerance after COVID-19: insights from invasive cardiopulmonary exercise testing // *Chest.* – 2022. – Vol. 161, № 1. – P. 54-63. DOI: 10.1016/j.chest.2021.08.010
129. Singh K.K., Chaubey G., Chen J.Y., Suravajhala P. Decoding SARS-CoV-2 hijacking of host mitochondria in COVID-19 pathogenesis // *Am J Physiol Cell Physiol.* – 2020. – Vol. 319, № 2. – P. C258-C267. DOI: 10.1152/ajpcell.00224.2020

130. Singh S., Anshita D., Ravichandiran V. MCP-1: function, regulation, and involvement in disease // *Int Immunopharmacol.* – 2021. – Vol. 101, Pt B. – P. 107598. DOI: 10.1016/j.intimp.2021.107598
131. Sofroniew M.V. Molecular dissection of reactive astrogliosis and glial scar formation // *Trends Neurosci.* – 2009. – Vol. 32, № 12. – P. 638-647. DOI: 10.1016/j.tins.2009.08.002
132. Sofroniew M.V. Astrocyte barriers to neurotoxic inflammation // *Nat Rev Neurosci.* – 2015. – Vol. 16, № 5. – P. 249-263. DOI: 10.1038/nrn3898
133. Sominsky L., De Luca S., Spencer S.J. Microglia: key players in neurodevelopment and neuronal plasticity // *Int J Biochem Cell Biol.* – 2018. – Vol. 94. – P. 56-60. DOI: 10.1016/j.biocel.2017.11.012
134. Song E., Zhang C., Israelow B., et al. Neuroinvasion of SARS-CoV-2 in human and mouse brain // *J Exp Med.* – 2021. – Vol. 218, № 3. – P. e20202135. DOI: 10.1084/jem.20202135
135. Soriano J.B., Murthy S., Marshall J.C., et al. A clinical case definition of post-COVID-19 condition by a Delphi consensus // *Lancet Infect Dis.* – 2022. – Vol. 22, № 4. – P. e102-e107. DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00703-9
136. Steardo L., Steardo L. Jr., Zorec R., Verkhatsky A. Neuroinfection may contribute to pathophysiology and clinical manifestations of COVID-19 // *Acta Physiol (Oxf).* – 2020. – Vol. 229, № 3. – P. e13473. DOI: 10.1111/apha.13473
137. Stephenson T., Shafran R., De Stavola B., et al. Long COVID and the mental and physical health of children and young people: national matched cohort study protocol (the CLoCk study) // *BMJ Open.* – 2021. – Vol. 11, № 8. – P. e052838. DOI: 10.1136/bmjopen-2021-052838
138. Stephenson T., Shafran R., De Stavola B., et al. Physical and mental health 3 months after SARS-CoV-2 infection (long COVID) among adolescents in England (CLoCk): a national matched cohort study // *Lancet Child Adolesc Health.* – 2022. – Vol. 6, № 4. – P. 230-239. DOI: 10.1016/S2352-4642(22)00022-0
139. Sudre C.H., Murray B., Varsavsky T., et al. Attributes and predictors of long COVID // *Nat Med.* – 2021. – Vol. 27, № 4. – P. 626-631. DOI: 10.1038/s41591-021-01292-y
140. Thebault S., Abdoli M., Fereshtehnejad S.M., et al. Serum neurofilament light chain predicts long term clinical outcomes in multiple sclerosis // *Sci Rep.* – 2020. – Vol. 10, № 1. – P. 10381. DOI: 10.1038/s41598-020-67504-6
141. Thompson W.L., Van Eldik L.J. Inflammatory cytokines stimulate the chemokines CCL2/MCP-1 and CCL7/MCP-7 through NFκB and MAPK dependent pathways in rat astrocytes // *Brain Res.* – 2009. – Vol. 1287. – P. 47-57. DOI: 10.1016/j.brainres.2009.06.081
142. Troyer E.A., Kohn J.N., Hong S. Are we facing a crashing wave of neuropsychiatric sequelae of COVID-19? Neuropsychiatric symptoms and

- potential immunologic mechanisms // *Brain Behav Immun.* – 2020. – Vol. 87. – P. 34-39. DOI: 10.1016/j.bbi.2020.04.027
143. Varni J.W., Seid M., Kurtin P.S. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations // *Med Care.* – 2001. – Vol. 39, № 8. – P. 800-812. DOI: 10.1097/00005650-200108000-00006
144. Verkhatsky A., Nedergaard M. Physiology of astroglia // *Physiol Rev.* – 2018. – Vol. 98, № 1. – P. 239-389. DOI: 10.1152/physrev.00042.2016
145. Versace V., Sebastianelli L., Ferrazzoli D., et al. Intracortical GABAergic dysfunction in patients with fatigue and dysexecutive syndrome after COVID-19 // *Clin Neurophysiol.* – 2021. – Vol. 132, № 5. – P. 1138-1143. DOI: 10.1016/j.clinph.2021.03.001
146. Villa A., Vegeto E., Poletti A., Maggi A. Estrogens, neuroinflammation, and neurodegeneration // *Endocr Rev.* – 2016. – Vol. 37, № 4. – P. 372-402. DOI: 10.1210/er.2016-1007
147. Virhammar J., Kumlien E., Fällmar D., et al. Acute necrotizing encephalopathy with SARS-CoV-2 RNA confirmed in cerebrospinal fluid // *Neurology.* – 2020. – Vol. 95, № 10. – P. 445-449. DOI: 10.1212/WNL.00000000000010250
148. Virhammar J., Nääs A., Fällmar D., et al. Biomarkers for central nervous system injury in cerebrospinal fluid are elevated in COVID-19 and associated with neurological symptoms and disease severity // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28, № 10. – P. 3324-3331. DOI: 10.1111/ene.14703
149. Vojdani A., Vojdani E., Kharratian D. Reaction of human monoclonal antibodies to SARS-CoV-2 proteins with tissue antigens: implications for autoimmune diseases // *Front Immunol.* – 2021. – Vol. 11. – P. 617089. DOI: 10.3389/fimmu.2020.617089
150. Wheeler D.L., Sariol A., Meyerholz D.K., Perlman S. Microglia in coronavirus infection: friend, foe, or both? // *J Immunol.* – 2018. – Vol. 200, № 12. – P. 3875-3883. DOI: 10.4049/jimmunol.1800006
151. WHO. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
152. Yu J., Yuan X., Chen H., et al. Direct activation of the alternative complement pathway by SARS-CoV-2 spike proteins is blocked by factor D inhibition // *Blood.* – 2020. – Vol. 136, № 18. – P. 2080-2089. DOI: 10.1182/blood.2020008248
153. Zamanian J.L., Xu L., Foo L.C., et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis // *J Neurosci.* – 2012. – Vol. 32, № 18. – P. 6391-6410. DOI: 10.1523/JNEUROSCI.6221-11.2012
154. Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N. How common is long COVID in children and adolescents? // *Pediatr Infect Dis J.* – 2021. – Vol. 40, № 12. – P. e482-e487. DOI: 10.1097/INF.0000000000003328

155. Zimmermann P., Pittet L.F., Curtis N. Long COVID in children and adolescents // BMJ. – 2022. – Vol. 376. – P. o143. DOI: 10.1136/bmj.o143

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	6
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИХ АСПЕКТАХ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА У ПОДРОСТКОВ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	9
1.1 Эпидемиология и клинические особенности постковидного синдрома в подростковом возрасте.....	9
1.2 Патогенетические механизмы нейроиммунного взаимодействия при COVID-19 и его последствиях.....	12
1.3 Роль глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в нейровоспалительных процессах	15
1.4. Значение моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) в развитии неврологических нарушений	18
1.5. Современные подходы к диагностике и оценке неврологического статуса при постковидном синдроме	22
ГЛАВА II. МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ОСНОВЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	27
2.1. Дизайн исследования и критерии включения/исключения пациентов	27
2.2. Методы клиничко-неврологического обследования.....	30
2.3. Нейрофизиологические методы исследования.....	33
2.4. Лабораторные методы исследования	36
2.5. Статистические методы обработки данных.....	39
ГЛАВА III. КЛИНИКО-НЕВРОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ	40
3.1. Общая характеристика неврологического статуса обследованных подростков.....	40
3.2. Когнитивные нарушения и их особенности в постковидном периоде.	45
3.3. Анализ астено-неврологических проявлений по шкале астенического состояния	47
3.4. Оценка вегетативных нарушений у подростков с постковидным синдромом	52
IV ГЛАВА. НЕЙРОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА У ПОДРОСТКОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ.....	54
4.1. Характеристика ЭЭГ-изменений у подростков с астено-неврологическими проявлениями	54

4.2. Анализ спектральных характеристик биоэлектрической активности мозга.....	59
4.3. Корреляционные связи между ЭЭГ-показателями и клиническими проявлениями.....	62
V ГЛАВА. НЕЙРОИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ У ПОДРОСТКОВ В ПОСТКОВИДНОМ ПЕРИОДЕ.....	66
5.1. Уровень глиального фибриллярного кислого протеина (GFAP) в сыворотке крови.....	66
5.2. Концентрация моноцитарного хемоаттрактантного протеина-1 (MCP-1) и его клиническое значение.....	72
ГЛАВА VI. ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ И ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ ПОДХОДОВ ПРИ ПОСТКОВИДНОМ СИНДРОМЕ У ПОДРОСТКОВ.....	80
6.1. Разработка прогностической модели риска развития неврологического дефицита.....	80
6.2. Алгоритм ранней диагностики постковидных неврологических осложнений.....	82
ВЫВОДЫ.....	96
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	97
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98
ОГЛАВЛЕНИЕ.....	112