

# ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Под редакцией Н.А. Белякова, В.В. Рассохина



Санкт-Петербург  
2026



САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКОЕ ОТДЕЛЕНИЕ.  
ОБЪЕДИНЕННЫЙ СОВЕТ ПО НАУКАМ О ЖИЗНИ

# ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ

Под редакцией  
академика РАН Н. А. Белякова  
и профессора В. В. Рассохина

Монография подготовлена при поддержке  
Санкт-Петербургского НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера,  
Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета  
имени академика И. П. Павлова,  
Гомельского государственного медицинского университета  
за счет средств гранта Российского научного фонда в рамках российско-белорусского сотрудничества  
№ 23-45-10017 «Метаболические, структурные и молекулярно-генетические факторы развития  
когнитивных и психоневрологических нарушений у людей в постковидном периоде болезни.  
Обоснование и разработка диагностических и корригирующих технологий»

Санкт-Петербург  
2025

УДК 616.8:159.9:616.98

ББК 54.51

П38

**Титульные редакторы монографии:**

академик РАН Н. А. Беляков, профессор В. В. Рассохин

**Ответственные секретари:**

к.м.н. Е. В. Загальская (Боева), А. А. Книжникова

**Рецензенты:**

академик РАН А. А. Скоромец, академик РАН Ю. В. Лобзин, профессор И. А. Вознюк

**Авторы и руководители разделов:** академик РАН Н. А. Беляков, профессор В. В. Рассохин член-корр. РАН Т. Н. Трофимова, к.м.н. Е. В. Загальская (Боева), к.м.н. Н. А. Арсентьева, А. А. Барбирович, Н. В. Бобович, к.м.н. А. А. Богдан, профессор Т. В. Варламова, профессор В. Б. Васильев, Е. И. Виноградова, к.м.н. Е. В. Воропаев, д.м.н. Н. В. Галиновская, Ю. М. Гомон, профессор Е. Р. Исаева, А. А. Книжникова, профессор А. С. Колбин, д.м.н., к.б.н. Н. Н. Колмаков, к.м.н. З. Р. Коробова, к.б.н. И. В. Кудрявцев, Я. Б. Кушнир, к.б.н. Н. Е. Любимова, к.м.н. А. В. Мазинг, к.м.н. А. О. Норка, к.м.н. Ю. В. Останкова, д.м.н. А. В. Самарина, профессор И. О. Стома, к.м.н. К. К. Тихомирова, академик РАН А. А. Тотолян, профессор Н. А. Тотолян, к.м.н. И. М. Улюкин, к.м.н. Н. Б. Халезова, профессор С. М. Харит, к.м.н. А. А. Яковлев

**Беляков, Николай Алексеевич**

Ц38 Центральная нервная система и постковидный синдром» Беляков Н.А., Рассохин В.В., Трофимова Т.Н., Загальская Е.В. и др. / Под редакцией академика РАН Н. А. Белякова и профессора В. В. Рассохина. СПб: Балтийский медицинский образовательный центр, 2025. 300 с: ил.

**ISBN 978-5-6053730-1-8**

УДК 616.8:159.9:616.98

ББК 54.51

В монографии рассмотрены проявления постковидного синдрома (ПКС), нейропатогенез, вопросы диагностики, основные причины длительного сохранения психоневрологической симптоматики, нарушений высшей нервной деятельности и др. проявлений, вошедшие в МКБ 10 как U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное». ПКС рассматривается как следствие вирусного воспаления с локализацией в разных тканях, в том числе в головном мозге, которое приобрело новое патогенетическое свойство за счет вовлечения комплекса иммунных и неспецифических процессов, нарушая комплекс регуляции основных функций, отягощающих состояние пациентов. Разнообразие клиники и сочетание симптоматики ПКС определяют необходимость персонализации процесса восстановления пациентов. Монография предназначена и рекомендуется врачам неврологам, инфекционистам, терапевтам и др., принимающим участие в лечении пациентов с ПКС, а также студентам старших курсов, клиническим ординаторам и аспирантам.

**ISBN 978-5-6053730-1-8**

© Коллектив авторов, 2025 г.

© «Балтийский медицинский образовательный центр», 2025 г.



## ОГЛАВЛЕНИЕ

<b>Введение</b>	9
<b>Глава 1.</b> Общие аспекты пандемии коронавирусной инфекции	13
<i>Н. А. Беляков, Е. В. Загальская (Боева), В. В. Рассохин, И. О. Стома</i>	
Введение	13
1.1. Природа SARS-CoV-2	13
1.2. Мутационная изменчивость SARS-CoV-2	18
1.3. Структура SARS-CoV-2	20
1.4. Патогенез заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2	22
1.5. Факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции	25
1.6. Особенности клинической картины	25
1.7. Диагностика коронавирусной инфекции	27
1.8. Основные подходы к лечению пациентов с COVID-19	30
Заключение	33
<b>Глава 2.</b> Нейропатогенез SARS-CoV-2	39
<i>В. В. Рассохин, Е. И. Виноградова, Е. В. Воропаев, Н. А. Беляков</i>	
2.1. Механизмы поражения SARS-CoV-2 центральной нервной системы человека	39
2.2. Системные и локальные механизмы от этапа проникновения вируса до его реализации на уровне тканей мозга	43
2.3. Вирусный, воспалительный, сосудистый и метаболический компоненты поражения головного мозга	46
2.4. Длительность элиминации вируса из организма	49
<b>Глава 3.</b> Клинико-эпидемиологическая характеристика постковидного синдрома по материалам анкетирования и углубленного обследования в период с 2023–2025 гг.	55
<i>В. В. Рассохин, Е. В. Загальская, А. О. Норка, Н. Б. Халезова, А. А. Книжникова, Е. И. Виноградова, Я. Б. Кушнир, Н. А. Арсентьева, Н. А. Тотолян, Н. А. Беляков</i>	
3.1. Материалы и методы исследования	56
3.2. Результат проведенного опроса участников исследования (n=3500)	61

3.3. Результаты углубленного клинико-лабораторного, неврологического и нейропсихологического обследования (n=300) . . . . .	71
Заключение . . . . .	90
<b>Глава 4. Вакцинация как компонент профилактики коронавирусной инфекции. Поствакцинальные психопатологические и неврологические последствия . . . . .</b>	<b>95</b>
<i>B. B. Рассохин, С. М. Харит, И. М. Улюкин, К. К. Тихомирова</i>	
4.1. Вакцинация и формирование иммунитета при COVID-19 . . . . .	95
4.2. Нерешенные и противоречивые вопросы вакцинации на фоне мутаций SARS-CoV-2 . . . . .	100
4.3. Нервно-мышечные и психоневрологические нарушения у людей вследствие профилактической вакцинации от инфекции COVID-19 . . . . .	105
4.4. Оценка безопасности вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции в постпандемическом периоде (собственные данные) . . . . .	131
Заключение . . . . .	134
<b>Глава 5. Психоневрологические последствия COVID-19 в структуре постковидного синдрома . . . . .</b>	<b>139</b>
<i>H. B. Халезова, A. O. Норка, A. A. Книжникова, E. B. Загальская, B. B. Рассохин, A. B. Самарина, H. B. Галиновская, H. A. Беляков</i>	
5.1. Причины и последствия психопатологических расстройств, связанных с пандемией COVID-19 . . . . .	139
5.2. Неврологические последствия COVID-19 . . . . .	145
5.3. Психологические последствия и нейропсихологические нарушения . . . . .	149
5.4. Качество жизни в постковидном периоде . . . . .	154
5.5. Влияние COVID-19 на состояние здоровья женщин . . . . .	157
Заключение . . . . .	161
<b>Глава 6. Иммунологические и аутоиммунные нарушения, ассоциированные с постковидным синдромом . . . . .</b>	<b>169</b>
<i>H. A. Арсентьева, H. E. Любимова, З. Р. Коробова, A. B. Мазинг, Ю. B. Останкова, И. B. Кудрявцев, A. A. Тотолян, B. B. Рассохин</i>	
6.1. Иммунопатологические состояния в острой фазе COVID-19 . . . . .	169
6.2. Особенности иммунной системы в фазе реконвалесценции после перенесенного COVID-19 . . . . .	175
6.3. Биомаркеры иммунологических нарушений, ассоциированные с поражением ЦНС, как проявления постковидного синдрома . . . . .	178
Заключение . . . . .	189

<b>Глава 7. Полиморфизм поражений головного мозга и нейрорадиология мозговых изменений при COVID-19 .....</b>	197
<i>Т. Н. Трофимова, Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, А. А. Богдан, Е. И. Виноградова, Н. В. Бобович</i>	
7.1. Полиморфизм органных поражений как проявление системных процессов на фоне острого воспаления .....	197
7.2. Клинические проявления нарушений со стороны центральной нервной системы при COVID-19 .....	199
7.3. Радиология острой фазы COVID-19 .....	200
7.4. Головной мозг в постковидном периоде по данным радиологических и морфологических исследований .....	210
7.5. Комплексные радиологические, клинические и лабораторные параллели в постковидном периоде .....	213
7.6. Связь молекулярно-генетических маркеров и данными магнитно-резонансной томографии и протонной спектроскопии .....	223
7.7. Функциональные изменения в головном мозге у пациентов с постковидным синдромом по данным трактографии .....	225
Заключение .....	225
<b>Глава 8. Медицинское и социальное бремя коронавирусной инфекции .....</b>	233
<i>А. С. Колбин, Ю. М. Гомон, В. В. Рассохин, Е. В. Загальская, Н. А. Беляков</i>	
Введение .....	233
8.1. Глобальное бремя болезни .....	234
8.2. Пандемия COVID-19 и сахарный диабет .....	235
8.3. Пандемия COVID-19 и ВИЧ .....	236
8.4. Пандемия COVID-19 и инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи .....	236
8.5. Пандемия COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания .....	237
8.6. Социально-экономическое бремя коронавирусной инфекции .....	238
8.7. Влияние пандемии COVID-19 на фармакологию и лекарственное обеспечение .....	239
Заключение .....	242
<b>Глава 9. Нейрореабилитация и психокоррекция пациентов с постковидным синдромом .....</b>	247
<i>В. В. Рассохин, А. А. Яковлев, А. А. Книжникова, А. А. Барбович, Е. Р. Исаева</i>	
9.1. Медицинская реабилитация в структуре оказания помощи пациентам с COVID-19 .....	247

9.2. Характер и этапы нейрореабилитации пациентов в постковидном периоде . . . . .	250
9.3. Методология и реализация нейрореабилитации при COVID-19 и постковидном синдроме . . . . .	256
9.4. Коррекция когнитивных нарушений у пациентов в постковидном периоде. Собственный опыт . . . . .	265
9.5. Опыт психологической реабилитации пациентов, перенесших COVID-19 . . . . .	270
9.6. Полиморфность нарушений как фактор всесторонней реабилитации пациентов с постковидным синдромом . . . . .	274
9.7. Психологическая реабилитация пациентов с постковидным синдромом. Междисциплинарный подход . . . . .	276
9.8. Целесообразные направления и конкретные методики при работе психолога с пациентом в процессе реабилитации . . . . .	277
<b>Заключение. От пандемии COVID-19 к обществу</b>	
переболевших людей . . . . .	284

*Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. В. Загальская, Т. Н. Трофимова*



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АНА	— антинуклеарные антитела
АНЦА	— антицитоплазматические нейтрофильные антитела
АФА	— антифосфолипидные антитела
АЦЦП	— антитела к циклическому цитрулинированному пептиду
АЧТВ	— активированное частичное тромбопластиновое время
АЭ	— аутоиммунный энцефалит
БОС	— биологическая обратная связь
ВВИГ	— введение высокой дозы внутривенного иммуноглобулина
ВИТТ	— вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения
ВКБ	— внутренняя картина болезни
ВЛОК	— внутривенная технология лазерного освещивания крови
ВПФ	— высшие психические функции
ГИ	— геморрагический инсульт
ГЭБ	— гематоэнцефалический барьер
ДНК	— дезоксирибонуклеиновая кислота
дсДНК	— антитела к двухцепочечной ДНК
ИИ	— ишемический инсульт
ИКТ	— иммунные контрольные точки
ИФА	— иммуноферментный анализ
КЖ	— качество жизни
КПТ	— когнитивно-поведенческая терапия
МАНК	— методы амплификации нуклеиновых кислот
МАТ	— моноклональные антитела
МГ	— миастения гравис
миРНК	— малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота
МКФ	— международная классификация функционирования
ММ	— множественная миелома
ПНФ	— проприоцептивная нейромышечная фасилитация
ПМС	— предменструальный синдром
ПППИ	— побочные проявления после иммунизации
ПТВ	— протромбиновое время
РВГ	— реактивация вируса герпеса
РС	— рассеянный склероз
РСОН	— расстройство спектра оптического нейромиелита

СГБ	— синдром Гийена–Барре
СМФ	— синдром Миллера–Фишера
СРБ	— С-реактивный белок
ТКВС	— тромбоз краниального венозного синуса
ТМС	— транскраниальная магнитная стимуляция
ТШМ	— тест 6-минутной ходьбы
ФНР	— функциональное неврологическое расстройство
ФРМ	— физическая и реабилитационная медицина
ФЭС	— функциональная электромиостимуляция
ЦБМС	— церебральная болезнь мелких сосудов
ЦВТ	— церебральный венозный тромбоз
ЩРМ	— шкала реабилитационной маршрутизации
ЭК	— эндотелиальные клетки
ЭНА	— антитела к экстрагриируемому ядерному антигену
ЭНМГ	— электронейромиография (-грамма)
ЭЭГ	— электроэнцефалография (-грамма)
ADL	— activity in daily life (повседневные движения)
CXCL4	— chemokine ligand (хемокиновый лиганд 4)
EUMS	— European Union of Medical Specialists (Европейский Союз медицинских специалистов)
HIFEM	— high-intensity focused electro-magnetic (высокоинтенсивное сфокусированное электромагнитное поле)
LLLT	— low-level laser therapy (лазеротерапия низкой интенсивности)
PF4	— platelet factor 4 (тромбоцитарный фактор 4)
PNF	— proprioceptive neuromuscular facilitation (проприоцептивная нейромышечная фасилитация)
TECAR	— transfert electrical capacitive and resistive (передача электрической емкости и сопротивления)

## ВВЕДЕНИЕ

Живой мир нашей планеты многообразен, изменчив и противоречив. Постоянные изменения представителей флоры и фауны в течение более трех миллиардов лет оставляют генетические следы в следующих поколениях, которые могут адаптироваться к новым условиям существования. Большинство существует — от микроскопических (вирусы, бактерии, грибы, простейшие) до гигантов-секвой, китообразных и динозавров — занимают свое место в поддержании равновесия природы, составляют единый многообразный мир, в котором заложены механизмы саморегуляции количественного представительства разных существ, конкурентной борьбы за выживание, изменчивости, формирования устойчивых биоценозов, подчиняющихся условиям пребывания.

Существование человечества в виде ближайших гоминидов насчитывается несколькими миллионами лет, а вида *Homo sapiens* — около 200 тысяч лет. За столь короткий период в масштабе истории планеты человек разумный, в силу своего интеллекта и умений, увеличил продолжительность своего пребывания на планете, что может представлять опасность для ее биологии и сохранении природы в целом.

Человечество справилось с высокой детской смертностью, многими инфекциями, предусмотрела вакцинацию и применение антибиотиков, обеспечило себя растительной и животной пищей, что и дало возможность постоянного увеличения населения планеты. К концу XX века противодействием с патогенной микробиотой удалось остановить масштабные эпидемии и пандемии, современное поколение жителей развитых стран переносит эпидемии, которые не столь опасны для человечества, что невольно ослабляет инстинкты самосохранения от особо опасных патогенов, которые ранее «выкашивали» целые народы, а настоящее время не исчезнув полностью способны в процессе мутаций вызывать большие потрясения, что хорошо описано в литературе и нашло отражение в живописи прошедших лет [5, 6].

Уже в XXI веке наблюдались были вспышки отдельных инфекций в Африке и Азии, с которыми удавалось справляться посредством противоэпидемических мероприятий, вакцинопрофилактики и медикаментозной терапии. Вспышка новой коронавирусной инфекции была неожиданной и драматичной для всех народов планеты, добралась до самых отдаленных мест, тем не менее на народонаселение она существенно

не повлияла, наблюдается быстрая компенсация человеческих потерь за счет рождаемости.

За период пандемии COVID-19, вызванной вирусом SARS-CoV-2, все доступные ресурсы мира были сконцентрированы на противодействии пандемии и изучении сущности патогена, борьба с которыми оказалось более сложной, нежели с другими респираторными инфекциями, циркулирующими в человеческой популяции. В научной литературе 2020–2025 гг. период острого течения инфекции описан достаточно подробно на эпидемиологическом, клиническом, иммунологическом и микробиологическом уровне. Были созданы различные по содержанию вакцины, применение которых, наряду с формированием прослойки переболевших, позволило сформировать большую популяцию иммунизированных людей. Общими усилиями пандемия была остановлена, а сама коронавирусная инфекция перешла в группу сезонных наряду с гриппом и другими респираторными инфекциями. Наш коллектив принял участие в анализе причин, особенностей распространения и поражения разных групп населения при COVID-19. Этот анализ оформлен в серии монографий, которые отражали этапность понимания и уровень обсуждений специалистами развития и окончания пандемии [1–3].

На сегодняшний день важно понимать, появилась ли ясность в изучаемом предмете исследования. Сложилось ли комплексное представление об особенностях острого периода инфекционного заболевания, подходах к лечению, ближайших исходах и последствий. Однако стали накапливаться наблюдения и результаты систематических исследований и обзоров, свидетельствующие, что по мере окончания острого периода инфекционного процесса у части пациентов сохраняются негативные проявления болезни в течение различного периода времени — от нескольких недель или даже месяцев после заражения. В большинстве таких случаев в основе патологического процесса лежат последствия полиморфных поражений органов и систем, при этом в числе лидеров по упоминанию и описанных клинических проявлений в постковидном периоде является центральная нервная система.

Весь спектр этих осложнений и их проявлений в международной литературе объединяют под термином «постковидный синдром» (ПКС) (код рубрики в МКБ-10 — U09.9 «Состояние после COVID-19 неуточненное»). Вместе с тем МКБ-10 оставило открытый вопрос формулировки: является ли данное состояние пациента продолжением болезни, или синдромом, то есть симптомокомплексом остаточных явлений, который требует лечения или коррекции, или же формированием нового заболевания или комплекса патологических процессов. В этом вопросе необходимо разобраться, тем более что число таких пациентов сохраняется на достаточно высоком уровне через год и более после перенесенного острого инфекционного заболевания. Перечень длительно сохраняющихся симптомов,

описываемых самими пациентами, и анализируемые авторами из разных стран в целом похож. В нем на первые места выходят [3, 4]:

- слабость, головные боли, головокружения, боли в мышцах, суставах, невралгии;
- потеря/снижение обоняния, искажение запаха/вкуса;
- скачки давления и пульса, аритмии, тахикардии;
- когнитивные нарушения (снижение памяти, «туман в голове», дезориентация в пространстве, тревога и панические атаки), что мешает производственной и интеллектуальной деятельности;
- другие проявления и симптомы.

По окончании пандемии пациенты с ПКС, в большинстве своем, вернулись в общий социум, периодически обращаясь за амбулаторной помощью к медицинским и социальным работникам по тем или иным проблемам со здоровьем. Однако некоторые из перенесших COVID-19 в разные годы люди, продолжали испытывать разнообразные по своему проявлению, длительности и тяжести физические, и в первую очередь, моральные, психологические и когнитивные последствия заболевания, некоторые из них были вынуждены сменить специальность или уйти с работы, госпитализированы по тому или иному поводу.

Неопределенность ПКС существенно осложняло понимание сути процесса и способов коррекции, в этом сплетении проблем было необходимо разобраться. Изучение отечественной когорты пациентов в Северо-Западном Федеральном округе и в Республике Беларусь послужило поводом продолжить исследования больных через месяцы и годы после перенесенной острой фазы COVID-19, которые поддержал Российской научный фонд в виде гранта РНФ: РФ-РБ № 23-45-10017 «Метаболические, структурные и молекулярно-генетические факторы развития когнитивных и психоневрологических нарушений у людей в постковидном периоде болезни. Обоснование и разработка диагностических и корrigирующих технологий».

В данном научном проекте приняли участие Санкт-Петербургский НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова, Гомельский государственный медицинский университет. Усилиями научных сотрудников, врачей различных специальностей, психологов, медицинских сестер и лаборантов был реализован комплекс современных методов исследования, получены ответы на некоторые вопросы о полиморфизме заболевания, клинических проявлениях постковидного синдрома.

Авторы исследования и монографии выражают благодарность сотрудникам указанных учреждений за содействие в проведении этого проекта.

*Соредакторы издания  
Академик РАН Н. А. Беляков и профессор В. В. Рассохин*

## **Монографии, подготовленные коллективом**

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020 360 с.
2. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021 410 с.
3. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. Биоценоз человека и госпитальная среда. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 424 с.
4. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022 464 с.
5. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Эпидемии и народонаселение России / под ред. Н. А. Белякова. СПб.: ООО «РИП-СПБ», 2024. 546 с.
6. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Кулагина Е.Н. и др. От Юстиниановой чумы до коронавируса. Медицина. История. Культура. СПб.: АНО РОССИКА «Лики», 2021. 280 с.





## ГЛАВА 1

### ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ПАНДЕМИИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*Н. А. Беляков, Е. В. Загальская (Боева), В. В. Рассохин, И. О. Стома*

#### Введение

Пандемия (от греч. *Πανδημία* — весь народ) — это особая категория, характеризующая высшую степень интенсивности развития эпидемического процесса с чрезвычайно массовым распространением инфекционной болезни, при которой за сравнительно короткое время поражается население страны, нескольких стран или континентов. К пандемиям относят эпидемии, имеющие распространение сразу в ряде стран и значительно превосходящие по своей интенсивности эпидемии, обычные для данной местности и данных условий. Инфекционная болезнь, вызванная SARS-CoV-2 (COVID-19), стала первым серьезным испытанием для человечества в области общественного здравоохранения за последние несколько десятков лет. Новый коронавирус распространился стремительно за короткий промежуток времени, прежде чем в большей части мира были предприняты значительные усилия по его сдерживанию.

Многие ученые сходятся во мнении, что семейство коронавирусов изначально представляло потенциальную опасность для человечества в не столь отдаленной перспективе, а последние исследования доказывали, что коронавирусы — древнейшие представители патогенов на нашей планете, периодически поражавшие доисторических людей. Не исключено, что они были причиной вымирания населения. Так, в рамках проекта «1000 геномов» было изучено более 2500 человек из 26 популяций мира и показано, что история коронавирусов насчитывает более 20 тыс. лет и берет начало до последнего оледенения планеты, вероятно, в восточной части Азии.

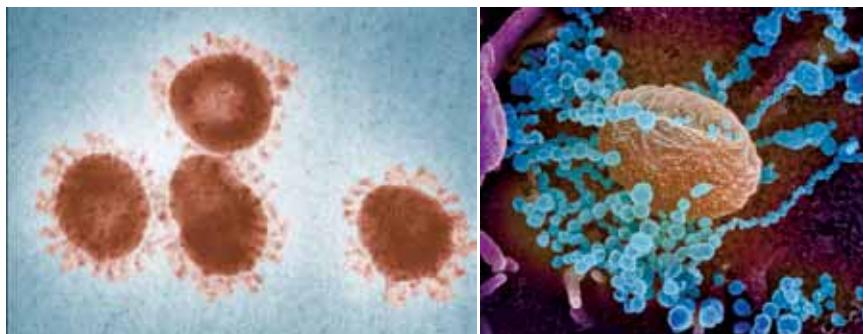
#### 1.1. Природа SARS-CoV-2

Первые сообщения о коронавирусной инфекции у животных появились в конце 1920-х годов, когда в Северной Америке возникла острая респираторная инфекция среди домашних кур. А. Шалк и М. К. Хоун в 1931 г. первыми составили подробный отчет, в котором описали новую респираторную инфекцию кур в Северной Дакоте. Заражение новорожденных птенцов характеризовалось

удушьем и вялостью с высокой смертностью (40–90%). В 1933 г. Л. Д. Бушнелл и К. А. Брэндли первыми выделили возбудителя, и он стал известен как вирус инфекционного бронхита.

В конце 1940-х годов были обнаружены еще два коронавируса животных: вирус мышного энцефалита (JHM), вызывающий заболевание головного мозга, и вирус мышного гепатита (MHV), вызывающий гепатит у мышей. В то время ученые еще не осознавали, что все они связаны между собой.

История открытия «человеческих» коронавирусов началась в 1960-х годах в лабораториях Великобритании и США. Так, в 1961 г. Э. К. Кендалл, М. Байно и Д. Тиррел, работавшие в отделе простуды Британского совета медицинских исследований, выделили уникальный респираторный вирус, обозначенный как B814. Он был обнаружен в культурах эмбриональных органов трахеи человека, полученных из дыхательных путей взрослого человека, больного респираторным заболеванием. Чуть позднее, в 1962 г. Д. Хамре и Д. Прокноу из Чикагского университета выделили у студентов-медиков новую форму воспаления верхних дыхательных путей. Они вырастили вирус в культуре ткани почки, обозначив его как 229E (рис. 1.1).



**Рис. 1.1.** Электронная микроскопия коронавируса 229E (1962) и SARS-CoV-2 (2020)

Новый вирус вызывал у добровольцев респираторную инфекцию и, как и B814, инактивировался эфиrom.

В 1967 г. Шотландский вирусолог Джун Алмейда начали работу по сравнению структуры вируса инфекционного бронхита, B814 и 229E. Было показано, что три вируса морфологически родственны по своей общей форме и имели в своей структуре характерные булавовидные шипы. Подобно B814, 229E и вирусу инфекционного бронхита, впервые выявленные новый вирус простуды OC43 при наблюдении под электронным микроскопом имел характерные булавовидные шипы. В конечном итоге из-за их отличительного морфологического внешнего вида новая группа вирусов была названа *коронавирусами*.

Коронавирусные инфекции составляют до  $\frac{1}{3}$  от общей активности респираторных вирусов во время сезонных эпидемий, при этом в условиях умеренного климата чаще появляются зимой и весной. Многолетние наблюдения за циркуляцией сезонных респираторных вирусов в человеческой популяции пока-

зывают, что доля простудных заболеваний у взрослых, вызванных коронавирусами, оценивается в 15%. Исключением явилась пандемия новой коронавирусной инфекции в 2020–2023 гг., когда доля SARS-CoV-2 достигала 75% выявленных респираторных вирусов.

Со временем значимость изучения коронавирусов быстро возрастила, особенно среди животных: обращали на себя внимание широкое распространение вирусов у крыс, мышей, кур, индеек, телят, собак, кошек, кроликов, свиней, а также высокий патогенный потенциал в фокусе поражения различных внутренних органов и систем (гастроэнтерит, гепатит и энцефалит у мышей; пневмонит и дакриоаденит у крыс, инфекционный перитонит у кошек). Особенно возраст интерес к энцефалиту, вызванному вирусом гепатита мышей, и перитониту, вызванному вирусом инфекционного перитонита у кошек. Патогенез этих состояний был разнообразным и сложным. Это свидетельствует, что род в целом способен к широкому спектру механизмов поражения органов и систем организма.

Позднее коронавирусы человека и животных на основании антигенного и генетического состава были разделены на три большие группы: группа I содержала вирус 229E и другие вирусы, группа II — вирус OC43, группа III включала вирус инфекционного бронхита птиц и ряда родственных вирусов. На сегодняшний день идентифицированы и другие коронавирусы, которые обладают тем или иным пандемическим потенциалом: SARS-CoV (2003), HCoV NL63 (2003), HCoV HKU1 (2004), MERS-CoV (2013) и SARS-CoV-2 (2019) (рис. 1.2). Учитывая огромное разнообразие коронавирусов животных, неудивительно, что причина совершенно нового тяжелого острого респираторного синдрома (ТОРС) в 2002–2003 гг. была вызвана коронавирусом из южного Китая.

Во время этой вспышки инфекция была зарегистрирована в 29 странах Северной и Южной Америки, Европы и Азии. Российскую Федерацию этот вирус обошел стороной. Всего было выявлено 8098 инфицированных людей, из них 774 умерли от атипичной пневмонии.

До сих пор неясно, как вирус попал в человеческую популяцию и были ли гималайские пальмовые циветты естественным резервуаром вируса. Геномный анализ вируса, выделенного из гималайских пальмовых циветт, показал, что этот вирус содержит 29-нуклеотидную последовательность, не обнаруженную в большинстве человеческих изолятов, в частности тех, которые участвовали в мировом распространении эпидемии. Данные сероэпидемиологических исследований среди работников продовольственных рынков в районах, где, вероятно, началась эпидемия атипичной пневмонии, показали, что 40% торговцев дикими животными были серопозитивными к атипичной пневмонии, хотя ни у кого из них в анамнезе не было симптомов данного заболевания. Полученные результаты позволяют предположить, что эти люди в ходе своей работы подверглись воздействию вируса, подобного атипичной пневмонии, который часто вызывал бессимптомную инфекцию.

Коронавирус, связанный с развитием ближневосточного респираторного синдрома (MERS-CoV, БВРС), был впервые идентифицирован в сентябре 2012 г. от пациента с тяжелой смертельной пневмонией в Саудовской Аравии

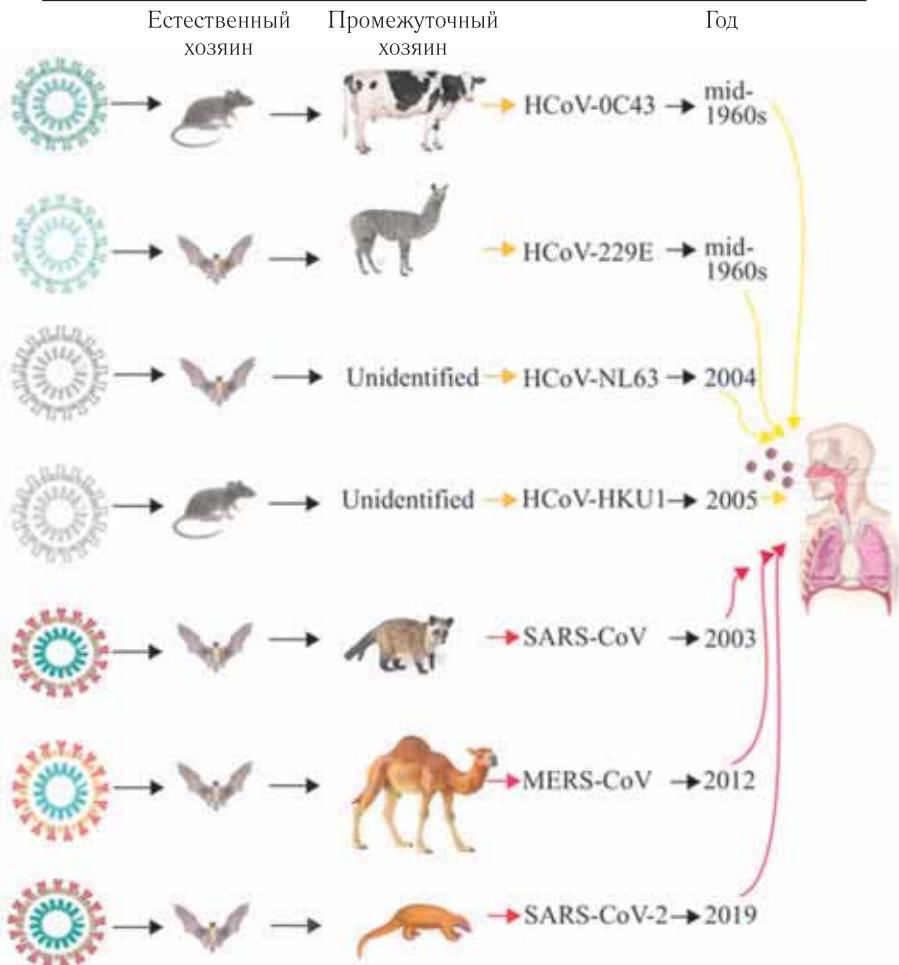


Рис. 1.2. Филогенетические взаимоотношения в подсемействе *Coronavirinae*

и ретроспективно обнаружен в Иордании в апреле 2012 г. На сегодняшний день подавляющее большинство из 2040 инфицированных людей и 712 случаев смертей произошли в Саудовской Аравии и Южной Корее (вследствие миграционных процессов). Как на вероятный резервуар подозрение почти сразу же пало на летучих мышей, поскольку MERS-CoV был классифицирован как линия C бетакоронавируса, типичными представителями которых являются коронавирусы HKU4 и HKU5, обнаруженные у летучих мышей *Tylonycteris pachypus* и *Pipistrellus abramus* в Китае ранее, в 2007 г. Проведенные после открытия MERS-CoV глобальные исследования подтвердили широкое распространение бетакоронавирусов линии C у летучих мышей, в том числе в популяции из Италии, Мексики и Таиланда.

Несмотря на то, что происхождение MERS-CoV от летучих мышей, кажется вероятным, не существует эпидемиологической связи между инфекциями

MERS-CoV у человека и летучими мышами, тем не менее, эпидемиологические, генетические и фенотипические связи между дромадерами (одногорбый одомашненный верблюд) и инфекцией человека кажутся более убедительными. Серологические доказательства заражения MERS-CoV дромадеров датируются как минимум 1983 годом. В 2014 г. M. Müller и соавт. сообщили о 81% серопозитивности к MERS-CoV в хранящихся в банках образцах сыворотки дромадеров, полученных в период с 1983 по 1997 г. в Сомали, Судане и Египте, причем первые две страны являются крупными экспортёрами дромадеров на Аравийский полуостров. Это подтверждает широкую циркуляцию MERS-CoV среди верблюдов задолго до известных случаев заболевания у людей. В 2016 г. J. Sabir и соавт. представили результаты изучения изолированных полных последовательностей MERS-CoV, представляющих пять генетических линий у верблюдов Саудовской Аравии. Эти линии, включая одну рекомбинантную линию, которая породила вспышку среди людей, оказались предками человеческих изолятов.

Вопрос о том, как SARS-CoV-2 попал в человеческую популяцию, до сих пор остается предметом оживленных дискуссий. Было предложено несколько гипотез, в том числе:

- естественное происхождение вируса через зооноз с последующим устойчивым распространением от человека к человеку;
- занесение природного вируса в организм человека вследствие лабораторной утечки;
- искусственная культивация вируса в лабораторных условиях с целью преднамеренного инфицирования людей<sup>1</sup>.

Первый сценарий неоднократно повторялся с течением времени на примере эпидемий и пандемий инфекционных заболеваний, в первую очередь вирусных (грипп, атипичная пневмония, ближневосточный респираторный синдром, Эбола, ВИЧ), а также бактериальных (бубонная чума). Изменения вируса с преодолением зоонозного источника часто происходят, когда видовые хозяева меняют свой географический ареал обитания в ответ на перемены окружающей среды, ее разрушение или урбанизацию. В дополнение существует около 1500 видов летучих мышей, у которых описаны несколько сотен коронавирусов, некоторые из которых очень похожи на SARS-CoV-2, а другие — имеют более чем 96% идентичность нуклеотидных последовательностей с SARS-CoV-2. Однако ключевым остается необходимость понимания молекулярных механизмов и динамики передачи, которые могли превратить вирус летучих мышей в близкородственный, который стал столь контагиозным для человека.

Сторонники лабораторной гипотезы со случайным выходом вируса в популяцию людей склоняются к тому, что SARS-CoV-2 был культивирован во время исследования коронавирусов летучих мышей (CoV). На стороне этой гипотезы близкое расположение к месту вспышки заболевания — Уханьскому институту вирусологии (WIV). Важно понимать, какие коронавирусы были предметом

---

<sup>1</sup> <https://www.pasteur.fr/en/research-journal/news/origins-sars-cov-2-search#SAGO>.

изучения многих исследовательских групп ранее, но на сегодняшний день найти и проследить цепочку такого сценария в связи с ограниченной информацией уже не представляется возможным.

Наконец, гипотеза о том, что вирус был изготовлен в лаборатории для последующего внедрения населению, отвергается практически всем научным сообществом. Эта гипотеза поддерживалась в основном новостями из СМИ и спорными статьями, и до сих пор не имеет под собой какой-либо научной основы.

## **1.2. Мутационная изменчивость SARS-CoV-2**

Как и большинство РНК-содержащих вирусов, коронавирусы обладают выраженной изменчивостью, которая происходит в течение нескольких месяцев или лет. Как правило, эти изменения зависят не только от особенностей микроорганизма, но и окружающей среды (скорость образования и распространения мутаций в своей популяции, изменение количества инфицированных людей с течением времени, профиль иммунитета, мобильность человека, особенности климата и экологии и др.). Под действием естественного отбора и влияния внешних факторов фиксируются отдельные виды вируса с наиболее выгодными мутациями, в последующем определяя патогенетические особенности инфекционного процесса (табл. 1.1).

В процессе эволюции все вирусы встречаются со сложностями, так как цикл их жизни проходит в живом организме, и кроме внутренних изменений, должен поддерживаться перенос микроорганизма к разным индивидуумам. По этой причине большая часть мутаций теряются, некоторые часто передаются случайно, без селективного преимущества, в дополнение к этим процессам среди вирусов на популяционном уровне существует как конкуренция, так и вымирание линий. Тем не менее SARS-CoV-2 относится к вирусам с высоким мутационным потенциалом. По состоянию на январь 2024 г. задокументировано более 16 млн вариантов генома вируса SARS-CoV-2.

К основным механизмам накопления генетического разнообразия в отношении SARS-CoV-2 можно отнести следующие.

1. *Скорость мутаций* (частота, с которой возникают генетические изменения в каждом цикле репликации) для SARS-CoV-2 составляет около  $1 \times 10^{-6}$ – $2 \times 10^{-6}$  мутаций на нуклеотид за цикл репликации. Эта частота мутаций ниже диапазона скоростей, типичных для других РНК-вирусов, таких как вирус гепатита С (ВГС;  $\sim 10^{-5} \times 10^{-6}$  мутаций на нуклеотид за цикл репликации) и вирус иммунодефицита человека (ВИЧ)  $\sim 10^{-4} \times 10^{-6}$  мутаций на нуклеотид за цикл репликации).

2. *Вставки и делеции*, которые являются результатом ошибок репликации.

3. *Редактирование генома*, опосредованное хозяином, с помощью врожденных защитных механизмов клеток. К таким клеточным мутационным драйверам относятся аполипопротеин В, семейство каталитических полипептидов (АПО-ВЕС), которые демонстрируют активность редактирования для многочисленных ДНК и РНК вирусных и ретровирусных геномов, включая SARS-CoV-2.

**Коронавирусные инфекции и эпидемии XXI века**

Историческое наименование эпидемии и возбудитель	Территория и годы эпидемии	Количество зараженных людей	Количество смертей / летальность
<b>SARS (Severe acute respiratory syndrome — related coronavirus).</b> Тяжелый острый респираторный синдром. Возбудитель — коронавирус <b>SARS-CoV</b>	2002–2003 г. КНР к апрелю 2003 г. зарегистрированы в 32 странах мира	Заболело 8,5 тыс. При этом 5 тыс. в Китае. Сporadические случаи по-прежнему регистрируются	Погибли 813 человек / летальность 10%
<b>MERS (Middle East respiratory syndrome-related coronavirus).</b> Ближневосточный респираторный синдром. Возбудитель — коронавирус <b>MERS-CoV</b>	Эпидемия началась в Саудовской Аравии в 2012 году и распространилась на 21 страну (в основном страны Ближнего Востока)	Более 2000 человек	Погибли свыше 600 человек / летальность 34%
<b>COVID-19 (COrona VIrus Disease 2019): новая коронавирусная инфекция.</b> Возбудитель — коронавирус <b>SARS-CoV-2</b>	КНР, Начало эпидемии — конец 2019 г., в 2020 г. поразила все страны	На 06.11.2025 — 704 753 890 чел.	Погибли 7 010 681 чел. / летальность зависит от штамма возбудителя (от 0,2 до 12%)

4. *Коэффициент или скорость замещения* — показатель, который измеряет скорость накопления мутаций по мере эволюции вируса: чем выше значение, тем быстрее вирус накапливает множество мутаций в единицу времени. Для SARS-CoV-2 отмечено, что с течением пандемии скорость накопления мутаций становится выше, что связано с тем, что первые линии вируса включали в себя более вредоносные мутации, которые сохраняются в популяции только в течение ограниченного периода времени, прежде чем они были удалены очищающим отбором.

5. *Рекомбинация* — механизм, который также ускоряет адаптацию вирусов путем объединения мутаций разного генетического происхождения для создания

гибридных вариантов. Рекомбинация является общей чертой эволюции бетакоронавирусов и была обнаружена у SARS-CoV-2. Чтобы рекомбинация произошла, хозяин должен быть одновременно инфицирован двумя генетически различными вариантами вирусами, которые при рекомбинации производят жизнеспособное потомство с возможностью распространения на других хозяев. Примером таких рекомбинантных форм могут служить три рекомбинантные линии, которым было присвоено обозначение *Pango*: два из них представляют собой комбинацию Delta и BA.1 (XD и XF), третий — рекомбинантный BA.1/BA.2 (XE). Выделены и различные рекомбинанты штамма омикрон.

В эволюции популяционного разнообразия SARS-CoV-2 можно выделить три основных периода: 1-й (около 8 месяцев) — ограниченная эволюция патогена; 2-й — появление первых расходящихся линий SARS-CoV-2; 3-й — активные внутрилинейные изменения. Таким образом, вирусу потребовалось 8 месяцев, чтобы появились первые расходящиеся линии, что стало поворотным моментом в пандемии с эволюционной точки зрения. Одной из основных причин такой хронологии ученые называют появление необычных условий, в которых вирус имел возможность длительно реплицироваться на фоне других хронических инфекций (например, ВИЧ-инфекция), что позволяло ему приобретать множество эволюционных изменений. Открытие омикрона в конце ноября 2021 г. (первоначально три сестринские линии (BA.1, BA.2 и BA.3) ознаменовало начало завершающей фазы пандемии COVID-19. Вскоре были выделены подварианты и субварианты омикрона с повсеместным или спорадическим распространением. Линии быстро сменяли друг друга: 2022 г. глобально доминировал BA.2 (стелсомикрон), в 2023 г. — BA.4 и BA.5. Появилось и несколько подлинний омикрона, но ни одна из них еще не смогла успешно превзойти BA.5<sup>1</sup>. На конец 2025 г. наиболее выявляемыми подвариантами омикрона являются XEC, XDV.1, LF.7, рекомбинантный субвариант подвариантов LF.7 и LP.8.1.2 (XFG, «Стратус»)<sup>2</sup>.

### 1.3. Структура SARS-CoV-2

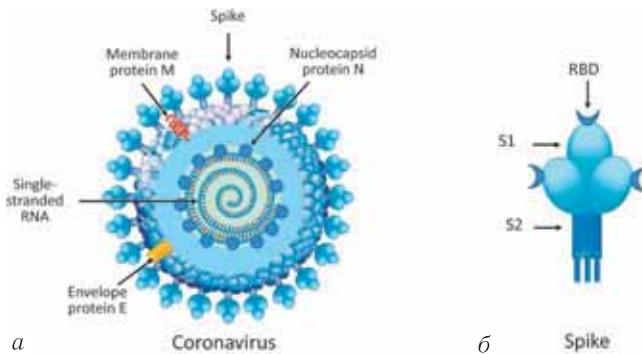
Вирус SARS-CoV-2 имеет сферическую структуру диаметром около 65–125 нм, а шиповидный белок (S), расположенный на вирусной поверхности, придает вирусу короноподобный вид, от которого он и получил свое название. Две трети генома коронавируса кодируют неструктурные белки, включая РНК-зависимую РНК-полимеразу (RdRp), протеазы и хеликазу, которые отвечают за репликацию вируса; 3-конец генома кодирует четыре основных структурных белка частиц коронавируса — белки S, мембранные (M), оболочки (E) и нуклеокапсида (N), а также несколько вспомогательных белков, которые противодействуют врожденному иммунному ответу хозяина (рис. 1.3).

**Спайковый белок (S).** Белок S SARS-CoV-2 имеет трехмерную структуру, состоит из двух субъединиц — S1 и S2, и является основным антигеном, на который

<sup>1</sup> [https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=23909](https://www.rosпотребнадзор.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=23909).

<sup>2</sup> <https://www.who.int/emergencies/diseases/novelcoronavirus-2019/situation-reports>.

нацелен иммунный ответ хозяина. SARS-CoV-2 способен поражать клетки, имеющие на своей поверхности функциональный рецептор — ангиотензинпревращающий фермент 2 (АПФ2). Рецептор-связывающий домен (RBD) S1 ви- руса связывается рецепторами на поверхности клеток-хозяев, позволяя вирус-



**Рис. 1.3.** Схематичный рисунок строения вириона коронавирусов (а) и его шипа (б). RNA — одноцепочечная РНК; N — нуклеокапсидный белок; M — мембранный белок; E — оболочечный белок; Spike — шип, представленный гликопротеином; RBD — рецептор-связывающий домен

ным частицам прикрепляться, S2 активно расщепляется трансмембранный сериновой протеазой-2 (TMPRSS2), тем самым облегчая слияние вируса с клеточной мембраной. С этим связан тот факт, что вирусная нагрузка SARS-CoV-2 наиболее высока в тканях, экспрессирующих АПФ2 и TMPRSS2,— в эпителии трахеобронхиального дерева, пневмоцитах 2-го типа, эндотелиальных клетках, кардиомиоцитах и эпителиальных клетках тонкой и толстой кишки. Такое распределение восприимчивости клеток частично объясняет совокупность симптомов, часто встречающихся у пациентов с COVID-19.

**Белки M, E и N.** Белок M вириуса SARS-CoV-2 существует в виде димера и является наиболее распространенным белком вириуса. Он поддерживает вирусный скелет, транспортирует питательные вещества через мембрану, способствует высвобождению вирусных частиц и играет центральную роль в сборке вириуса.

Белок E представляет собой ионный канал, необходимый для взаимодействия вириуса с хозяином и связанный с его вирулентностью. Кроме того, белок E участвует в сборке и высвобождении вириуса.

Область LKR (также называемая SR) белка N вириуса SARS-CoV-2 представляет собой последовательность, богатую серином и аргинином, которая участвует в процессах клеточной сигнализации.

**Вспомогательные белки.** Геном SARS-CoV-2 кодирует различные вспомогательные белки, включая ORF3a, ORF3b, ORF6, ORF7a, ORF7b, ORF8, ORF9b, ORF9c и ORF10, которые могут играть ключевую роль в патогенезе вириуса и процессы уклонения от иммунного ответа. В настоящий момент вспомогательные белки рассматривают в качестве потенциальных мишенией для воздействия лекарственных препаратов.

## 1.4. Патогенез заболевания, вызванного коронавирусом SARS-CoV-2

SARS-CoV-2 проникает в клетки хозяина двумя путями: эндоцитозом и поверхностным путем, опосредованным TMPRSS2. После связывания вирус обволакивается эндосомой, образованной клеточной мембраной, и проникает в клетку посредством эндоцитоза. Ранние эндосомы впоследствии созревают и закисляются, образуя поздние эндосомы, которые в конечном итоге развиваются в лизосомы. В лизосомах лизосомальные катепсины облегчают слияние вирусных частиц с лизосомальной мембраной. Слияние вирусной и клеточной мембран образует пору слияния, через которую вирусная РНК высвобождается в цитоплазму клетки-хозяина для репликации. SARS-CoV-2 также может проникать в клетку через TMPRSS2-зависимое прямое слияние вирусной оболочки с клеточной мембраной, но эндоцитарный путь считается основным путем. Кроме того, предварительная активация белковой конвертазы фурина усиливает проникновение SARS-CoV-2 в определенные клетки-мишени, особенно в те, у которых относительно низкие уровни экспрессии TMPRSS2 и/или лизосомальных катепсинов, что способствует повышенной инфекционности.

Патогенез коронавирусной инфекции складывается из прямого цитопатического воздействия вируса и опосредованной им активации иммунной системы, которая более подробно будет изложена в последующих главах монографии.

Нарушения иммунной системы и повреждения тканей можно разделить на три отдельные группы, основанные на аберрантных реакциях, связанных с интерфероном, изменениях уровней цитокинов, привлечении функционально измененных иммунных клеток и неконтролируемой активации комплемента с ассоциированными нейтрофильными внеклеточными ловушками (NET) и системным тромбозом. Эти группы включают:

- гуморальный иммунодефицит с дефектами В-клеток;
- гипервоспалительное состояние с потерей субпопуляций Т-клеток и высоким уровнем цитокинов, обусловленным интерлейкинами-6, 1 $\beta$  (ИЛ), фактором некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ );
- повреждение, обусловленное системой комплемента.

**Реакции, связанные с ИФН.** Интерферон является важным компонентом врожденного иммунного ответа и играет решающую роль в борьбе с вирусными инфекциями. Распознавание вирусных антигенов сенсорами врожденного иммунного ответа активирует ответ ИФН типа I и типа III. ИФН I и III индуцируют сотни противовирусных эффекторов, или интерферон-стимулированных генов (ISG), для установления внутреннего состояния вирусной резистентности клетки. Несколько белков SARS-CoV-2, такие как открытая рамка считывания 6 (ORF6) и ORF3b, обладают способностью подавлять интерфероновый ответ. Исследования показали, что активность сывороточного ИФН у тяжелых или критических пациентов с COVID-19 была значительно низкой, с резким снижением регуляции ISG. Когда ответ ИФН недостаточен для контроля начальной репликации вируса, отсроченный ИФН может привести к воспалению и повреждению легких. По мере гибели инфи-

цированных клеток воспалительные вещества, связанные с вирусом, высвобождаются во внеклеточное пространство, что позволяет близлежащим клеткам индуцировать ответ ИФН. Устойчивое повышение уровня ИФН I типа в поздней фазе инфекции способствует накоплению макрофагов и продукции провоспалительных цитокинов, что приводит к летальной пневмонии и нарушением вирусспецифического ответа Т-клеток. Повышенные уровни IFN- $\alpha$  также активируют NK-клетки, способствуя интерферон-опосредованным реакциям, которые при длительном течении могут привести к дисфункции и гибели NK-клеток.

Кроме того, этот отсроченный ответ ИФН может привести к системному воспалению, которое ассоциируется с неблагоприятными клиническими исходами.

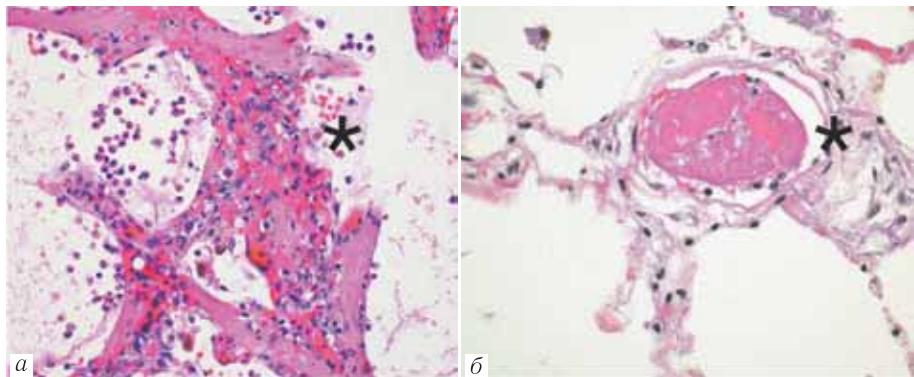
*Цитокиновый ответ.* По сравнению с гриппом, пневмония, связанная с инфекцией SARS-CoV-2, характеризуется более выраженной дегрануляциейнейтрофилов и повышенным уровнем цитокинов, в частности ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-1RA, ФНО- $\alpha$ , G-CSF, CCL7, CXCL1, CXCL8, CXCL11 и CXCL12a. Инфекция SARS-CoV-2 также может спровоцировать синдром активации макрофагов, который характеризуется повышенным ответом, связанным с ИФН типа II, а также повышенным уровнем ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$ , ФНО- $\alpha$  и ферритина. У пациентов с тяжелой формой COVID-19 обычно повышены уровни сывороточных ИЛ-6, ИЛ-8/CXCL8, CXCL9, CXCL10, ФНО- $\alpha$ , MCP1/CCL2, RANTES/CCL5, ИЛ-18 и MIP-1 $\alpha$ /CCL3, которые способствуют устойчивому провоспалительному состоянию, которое может сохраняться до 60 дней.

*Клеточные и функциональные нарушения.* Инфекция SARS-CoV-2 способствует дисбалансу между врожденным и адаптивным иммунитетом, который становится более выраженным, когда у пациентов развиваются тяжелые симптомы. Легкое течение заболевания характеризуется адаптивным иммунным ответом с активным привлечением плазмобластов и CD8-клеток. Однако более тяжелое заболевание характеризуется преобладанием врожденного иммунитета с выработкой воспалительных цитокинов (например, ИЛ-6, ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ), сопровождающимся лимфопенией и снижением CD4- и CD8-лимфоцитов, а также маркеров истощения Т-клеток. При этом увеличивается соотношение наивных и CD4-клеток памяти и снижается количество Т-регуляторных клеток, особенно тех, которые модулируют аллергические реакции и аутоиммунные реакции. Одновременно стимулируется выработка Th1-, Th2- и Th17-клеток, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов, таких как ИЛ-17. Изменения в Т-клетках происходят в сочетании с замедленной эволюцией В-клеток в герминативных центрах, о чем свидетельствует увеличение количества немутировавших клонов IGH и плазмобластов. Аномальные циркулирующие моноциты вырабатывают S100A8 и S100A9, которые запускают экстренный миелопоэз, подавляют нормальную функцию Т-клеток и задерживают вирусный клиренс.

У пациентов с тяжелой формой COVID-19 также увеличивается количество нейтрофилов низкой плотности, которые представляют собой подгруппу дисфункциональных гранулоцитов, количество которых возрастает при аутоиммунных состояниях и других воспалительных расстройствах. Нейтрофины

низкой плотности способствуют повреждению тканей, подавлению иммунитета, вызывая тромбоз и способствуя образованию нейтрофильных внеклеточных ловушек. Эпителиальные клетки также вырабатывают MCP1/CCL2, CCL3, CXCL1, CXCL3, CXCL10, ИЛ-8/CXCL8, ИЛ-4 $\beta$  и ФНО- $\alpha$ ; эти цитокины привлекают макрофаги и еще больше способствуют повреждению тканей. По мере прогрессирования заболевания нормальные альвеолярные макрофаги в конечном итоге истощаются и заменяются провоспалительными макрофагами.

**Нейтрофильные внеклеточные ловушки** (NET) — это нити ДНК, которые нейтрофилы высвобождают для обезвреживания патогенов. Эти ловушки захватывают антигены, связывая и нейтрализуя их с помощью антимикробных белков, таких как эластаза и катепсин G. Образование NET связано с повышением уровня ИЛ-6, ИЛ-8/CXCL8, RANTES/CCL5 и тромбоцитарного фактора 4 и может быть вызвано непосредственно жизнеспособным SARS-CoV-2. Ответ NET является одним из нескольких критических компонентов врожденного иммунитета, но он может быть нарушен и привести к повреждению клеток. После активации NET запускают положительную обратную связь, которая управляет агрегацией тромбоцитов и высвобождением цитокинов, а также активацией системы комплемента. Плазма, трахеальные аспираты, легочная ткань и артериальные тромбы у пациентов с тяжелой формой COVID-19 содержат повышенное количество НЭТ по сравнению с тканями пациентов с легочными заболеваниями, не связанными с SARS-CoV-2. Важно отметить, что гистологические признаки НЭТ, а именно нейтрофилы, связанные с микротромбозом (рис. 1.4), вероятно, объясняют клинически тяжелую пневмонию COVID-19.



**Рис 1.4.** Острая пневмония COVID-19 характеризуется наличием нейтрофильных внеклеточных ловушек (\*), которые расширяют альвеолярную стенку, тем самым увеличивая сопротивление легких и нарушая диффузию. Нейтрофильные внеклеточные ловушки представляют собой скопления нейтрофилов, ядерного детрита (а). Артериальные тромбы (\*) у пациентов с легочными симптомами COVID-19 (б). Тромбы в капиллярных ложах альвеолярных стенок (а, б, окраска гематоксилином и эозином)

**Тромбоз.** Пациенты с COVID-19 и острым респираторным дистресс-синдромом (ОРДС) подвержены риску системного эндотелиального повреждения

и тромбоза, затрагивающего как венозную, так и артериальную системы. У них более высокая вероятность развития легочного эндотелиального повреждения и тромбоза (рис. 1.4, б), а также кровотечений с повышенением маркеров системного повреждения, такими как СРБ, СОЭ, фибриноген и про-кальцитонин, чем у пациентов с гриппом. Активация Р-селектина в покоящихся тромбоцитах, фактора Виллебранда, снижение уровня ADAMTS-13 и повышение свертываемости крови подтверждают концепцию о том, что многие пациенты с COVID-19 страдают от аномальной коагуляции. Сочетание активации тромбоцитов и нейтрофилов также способствует образованию НЭТ.

### **1.5. Факторы риска тяжелого течения коронавирусной инфекции**

В настоящее время хорошо известно, что пожилой возраст, мужской пол, принадлежность к определенным расовым группам (например, афроамериканцам, латиноамериканцам, коренным американцам), ожирение, сахарный диабет, сердечно-сосудистые, хронические легочные или почечные заболевания и иммуно-дефицит связаны с более тяжелым течением COVID-19, особенно при наличии нескольких факторов риска. В частности, у пациентов с тяжелой формой COVID-19 и высоким индексом массы тела чаще встречается повышение уровня ИЛ-6, признаки эндотелиальная дисфункции, активация ИФН и избыточная выработка цитокинов (например, ИФН- $\gamma$ , ИЛ-15, 17, MCP1/CCL2, MIP1-beta/CCL4).

Проникновение вируса в клетки может быть усилено у пожилых пациентов с более высокой экспрессией TMPRSS2 по сравнению с молодыми людьми. Наличие некоторых генетических факторов может подвергать пациентов риску тяжелого течения COVID-19. Мутации субъединицы 1 рецептора интерферона  $\alpha/\beta$ , врожденные ошибки в элементах пути TLR3 и ИФН типа I, а также изменения в TYK2 и IFNAR2 связаны с тяжелым течением COVID-19. Варианты в TLR7 были зарегистрированы у 2% мужчин в возрасте до 60 лет с тяжелым течением COVID-19. Полиморфизмы в гене АПФ2 (rs2074192 и rs1978124) оказывают защитное действие, в то время как rs2106809 и rs2285666 связаны с повышенной тяжестью заболевания. Примечательно, что у 10% пациентов с критическим течением COVID-19 имеются аутоантитела, нейтрализующие ИФН I типа, и уровни этих антител увеличиваются с возрастом, обнаруживаясь у 20% пациентов старше 80 лет с тяжелым течением заболевания.

Полиморфизмы OAS1, 2 и 3 представляют собой возможные локусы восприимчивости, поскольку они обычно активируют латентную активность РНКазы и способствуют устойчивости к РНК-вирусам.

### **1.6. Особенности клинической картины**

SARS-CoV-2 со временем приобрел повышенную контагиозность за счет структурных изменений и появления новых мутаций. С появлением омикрона клиническая картина заболевания стала чаще представлена легкими или бессимптомными формами, однако наличие вышеупомянутых факторов риска

могут спровоцировать и более тяжелые проявления, а также развитие осложнений коронавирусной инфекции.

Продолжительность инкубационного периода SARS-CoV-2 в среднем составляет 5,1 дня, и у большинства пациентов симптомы проявляются в течение 11,5 дней после инфицирования. Как правило, клиническая картина сопровождается лихорадкой, кашлем и одышкой. Менее распространённые симптомы включают: боль в горле, аносмию, дисгевзию, анорексию, тошноту, недомогание, миалгии и диарею. Тяжелые формы заболевания характеризующихся острой дыхательной недостаточностью, требующей искусственной вентиляции легких, септическим шоком и полиорганной недостаточностью.

Со стороны лабораторных показателей могут наблюдаться следующие отклонения: лимфопения, повышение уровня С-реактивного белка, креатинфосфокиназы и печеночных ферментов. Среди других лабораторных признаков также встречаются лейкопения, повышение уровней D-димера, прокальцитона и скорости оседания эритроцитов, лейкоцитоз и нарушение функции почек. Косвенным признаком цитокинового шторма может являться повышение индекса соотношения нейтрофилов к лимфоцитам (NLR) и соотношения тромбоцитов к лимфоцитам.

На основании клинических симптомов, лабораторных и рентгенологических изменений, отклонений в показателях гемодинамики и функции органов, выделяются следующие степени тяжести COVID-19.

**Легкое течение:** лица, у которых наблюдаются симптомы COVID-19, такие как повышение температуры тела до 38° С, кашель, боль в горле, недомогание, головная боль, мышечная боль, тошнота, рвота, диарея, аносmia или дисгевзия, но отсутствует одышка или патологические изменения при визуализации органов грудной клетки.

**Среднетяжелое течение:** лица с клиническими симптомами или рентгенологическими признаками заболевания нижних дыхательных путей и насыщением крови кислородом ( $\text{SpO}_2$ ) менее 95% при дыхании комнатным воздухом, повышение СРБ сыворотки крови свыше 10 мг/л.

**Тяжелая течение:** лица, у которых  $\text{SpO}_2$  менее 93% при дыхании комнатным воздухом, соотношение парциального давления артериального кислорода к фракции вдыхаемого кислорода ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) менее 300, выраженное тахипноэ с частотой дыхания более 30 вдохов/мин или инфильтраты в легких, составляющие более 50% от общего объема легких, нестабильная гемодинамика (системическое АД менее 90 мм рт.ст. или диастолическое АД менее 60 мм рт.ст., диурез менее 20 мл/ч), лактат артериальной крови  $>2$  ммоль/л; qSOFA  $>2$  баллов.

**Крайне тяжелое течение:** пациенты с острой дыхательной недостаточностью, септическим шоком или полиорганной недостаточностью. Пациенты с тяжелой формой COVID-19 могут перейти в критическое состояние с развитием острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС). Обычно это происходит примерно через неделю после появления симптомов.

**Бессимптомной формой** принято считать состояние, при котором результаты теста на SARS-CoV-2 положительны в отсутствии каких-либо клинических симптомов, соответствующих COVID-19.

**Внелегочные проявления COVID-19.** К наиболее частым внелегочным проявлениям COVID-19 относят острое повреждение почек (ОПП). Большое многоцентровое когортное исследование госпитализированных пациентов с COVID-19, в котором приняли участие 5449 пациентов, поступивших с COVID-19, показало, что у 1993 (36,6%) пациентов развилось ОПП во время госпитализации, из которых 14,3% пациентам потребовалась заместительная почечная терапия (ЗПТ).

Повреждение миокарда, проявляющееся в виде ишемии/инфаркта миокарда (ИМ) и миокардита, является хорошо известными сердечными проявлениями у пациентов с COVID-19. Метаанализ 198 опубликованных исследований с участием 159 698 пациентов с COVID-19 показал, что острое повреждение миокарда и высокая степень ранее существовавших сердечно-сосудистых заболеваний были достоверно связаны с более высокой смертностью и госпитализацией в отделение интенсивной терапии.

Распространенными являются и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта такие как диарея, тошнота, рвота, анорексия и боли в животе. Также были описаны случаи острой мезентериальной ишемии и тромбоза воротной вены. А резкое повышение уровня аспартатамиотрансферазы (АСТ) и аланинаминотрансферазы (АЛТ) отмечается у 14–53% пациентов с инфекцией COVID-19.

В последние годы все чаще сообщается о кожных проявлениях COVID-19. В 40% случаев они представлены акральными поражениями, напоминающими псевдообморожения, реже — эритематозной макулопапулезной (21,3%), везикулярной (13%), сосудистой сыпью (4%), крапивницей (10,9%), а также высыпаниями, похожими на мультиформную эритему (3,7%).

Немногочисленные случаи развития синдрома Гийена–Барре (СГБ) были зарегистрированы в Северной Италии.

Лимфопения — распространенное лабораторное отклонение у большинства пациентов с COVID-19. К другим лабораторным отклонениям относятся тромбоцитопения, лейкопения, повышенная СОЭ, С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ) и лейкоцитоз. COVID-19 также ассоциируется с гиперкоагуляцией, о чем свидетельствует высокая распространенность венозных тромбоэмбологических событий. COVID-19 сопровождается выраженным повышением уровня D-димера и фибриногена, а также увеличением протромбинового индекса и активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ).

## 1.7. Диагностика коронавирусной инфекции

При наличии факторов, свидетельствующих о случае, подозрительном на COVID-19, пациентам вне зависимости от вида оказания медицинской помощи проводится комплекс клинического обследования для определения степени тяжести состояния, включающий сбор анамнеза, физикальное обследование, исследование диагностического материала с применением методов

амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), пульсоксиметрию. По результатам проведенного комплекса клинического обследования решается вопрос о виде оказания медицинской помощи и объеме дополнительного обследования. Диагноз устанавливается на основании клинического обследования, данных эпидемиологического анамнеза и результатов лабораторных исследований.

**Подробная оценка всех жалоб, анамнеза заболевания, эпидемиологического анамнеза.** При сборе эпидемиологического анамнеза устанавливается наличие ранее перенесенного заболевания COVID-19, вакцинации и повторной вакцинации (ревакцинации) против COVID-19, зарубежных поездок за 7 дней до первых симптомов, а также наличие тесных контактов за последние 7 дней с лицами, подозрительными на инфицирование SARS-CoV-2, или лицами, у которых диагноз COVID-19 подтвержден лабораторно.

ИШ с установлением степени тяжести состояния пациента обязательно должно включать в себя:

- оценку видимых слизистых оболочек верхних дыхательных путей;
- аускультацию и перкуссию легких;
- пальпацию лимфатических узлов;
- исследование органов брюшной полости с определением размеров печени и селезенки;
- термометрию;
- оценку уровня сознания;
- измерение частоты сердечных сокращений, артериального давления, частоты дыхательных движений;
- пульсоксиметрию с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии.

**Инструментальная диагностика.** Пульсоксиметрия с измерением SpO<sub>2</sub> для выявления дыхательной недостаточности и оценки выраженности гипоксемии является простым и надежным скрининговым методом, позволяющим выявлять пациентов с гипоксемией, нуждающихся в реанимационной поддержке, и оценивать ее эффективность. Динамический мониторинг сатурации может проводиться с помощью приборов для суточной пульсоксиметрии. Пациентам с признаками острой дыхательной недостаточности (ОДН) (SpO<sub>2</sub> менее 90%) рекомендуется исследование газов артериальной крови с определением PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH, бикарбонатов, лактата.

Электрокардиография (ЭКГ) в стандартных отведениях рекомендуется всем пациентам. Данное исследование не содержит какой-либо специфической информации, однако вирусная инфекция и пневмония увеличивают риск развития нарушений ритма и острого коронарного синдрома, своевременное выявление которых значимо влияет на прогноз. Кроме того, определенные изменения на ЭКГ (например, удлинение интервала Q-T) требуют внимания при оценке кардиотоксичности ряда лекарственных средств, в том числе антибактериальных препаратов (реspirаторные фторхинолоны, макролиды).

**Этиотропная лабораторная диагностика.** Прямые методы этиологической диагностики включают в себя выявление РНК или антигенов SARS-CoV-2 с применением иммунохроматографических методов и МАНК. Всем людям с признаками острой респираторной инфекции (ОРИ) рекомендуется проводить лабораторное обследование на РНК SARS-CoV-2. Также возможно проведение лабораторного обследования с использованием теста на определение антигенов SARS-CoV-2 в мазках из носо- и ротовоглотки и в образцах слюны иммунохимическими методами.

К непрямым методам лабораторной диагностики относят выявление иммуноглобулинов классов A, M, G (IgA, IgM и IgG) к SARS-CoV-2 (в том числе к рецептор-связывающему домену поверхностного гликопротеина S). Для определения уровней иммуноглобулинов к SARS-CoV-2 необходимо использовать наборы реагентов для количественного определения антител, а результаты исследований представлять с использованием условных единиц измерения BAU/мл (binding antibody units, «единицы связывающих антител»). Единицы измерения BAU/мл были приняты ВОЗ в качестве международного стандарта (First WHO International Standard for anti-SARS-CoV-2 Immunoglobulin (Human) (NIBSC code: 20/136).

Алгоритм этиологической диагностики у пациентов с подозрением на COVID-19 представлен на рис. 1.5.

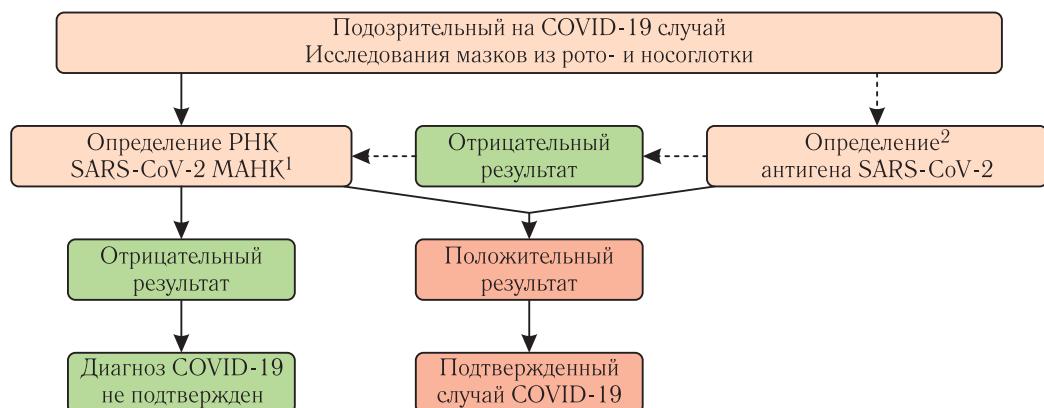


Рис. 1.5. Алгоритм этиологической диагностики у пациентов с подозрением на COVID-19.

<sup>1</sup> МАНК — методы амплификации нуклеиновых кислот; <sup>2</sup> определение антигена SARS-CoV-2 методами иммунохроматографии или другими иммунохимическими методами

**Общая лабораторная диагностика.** В случае госпитализации по поводу среднетяжелого, тяжелого и крайне тяжелого течения необходимо выполнение следующих исследований:

- 1) общий (клинический) анализ крови с определением уровня эритроцитов, гемоглобина, гематокрита, лейкоцитов, тромбоцитов, лейкоцитарной формулы;
- 2) биохимический анализ крови: мочевина, креатинин, электролиты, глюкоза, АЛТ, АСТ, билирубин, альбумин, лактат, лактатдегидрогеназа; дополнительно

могут быть исследованы тропонин, как маркер повреждения миокарда, и ферритин, как белок острой фазы воспаления, дающий информацию о тяжести течения заболевания и прогнозе. Биохимический анализ крови не представляет какой-либо специфической информации, но обнаруживаемые отклонения могут указывать на наличие органной дисфункции, декомпенсацию сопутствующих заболеваний и развитие осложнений, имеют определенное прогностическое значение, оказывают влияние на выбор лекарственных средств и/или режим их дозирования;

3) С-реактивный белок (СРБ) является основным лабораторным маркером активности процесса в легких. Повышение его уровня коррелирует с объемом поражения легочной ткани и является основанием для начала противовоспалительной терапии;

4) гормональное исследование: прокальцитонин, мозговой натрийуретический пептид — NT-proBNP/BNP. Прокальцитонин при коронавирусной инфекции с поражением респираторных отделов легких находится в пределах референсных значений. Повышение уровня прокальцитонина свидетельствует о присоединении бактериальной инфекции и коррелирует с тяжестью течения, распространенностью воспалительной инфильтрации и прогнозом при бактериальных осложнениях;

5) коагулограмма в объеме: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время, протромбиновое отношение и/или % протромбина по Квику, фибриноген, D-димер (количественным методом).

**Лучевая диагностика.** Методы лучевой диагностики применяют для выявления пневмоний, их осложнений, дифференциальной диагностики с другими заболеваниями легких, а также для определения степени выраженности и динамики изменений, оценки эффективности проводимой терапии. Лучевые методы также необходимы для выявления и оценки характера патологических изменений в других анатомических областях и как средства контроля для инвазивных (интервенционных) медицинских вмешательств. К методам лучевой диагностики патологии органов грудной клетки пациентов с предполагаемой/установленной COVID-19-пневмонией относят: обзорную рентгенографию легких (РГ), компьютерную томографию легких (КТ), ультразвуковое исследование легких и плевральных полостей (УЗИ).

Дополнительно применяются молекулярно-генетическая, микробиологическая, в том числе молекулярно-биологическая диагностика инфекционных осложнений, возникших у пациентов с COVID-19.

## 1.8. Основные подходы к лечению пациентов с COVID-19

С начала пандемии научное сообщество предприняло беспрецедентные усилия по поиску и разработке эффективных методов лечения SARS-CoV-2, что привело к появлению различных терапевтических подходов: от использования препаратов с прямым противовирусным действием, направленных на подавление репликации вируса, до применения иммуномодуляторов, предназначенных для регулирования чрезмерного иммунного ответа, наблюдавшегося в тяже-

лых случаях COVID-19. Сочетание этих подходов, наряду с использованием патогенетической терапии, сыграло решающую роль в улучшении клинических результатов у пациентов. Несмотря на эти достижения, поиск эффективных методов лечения COVID-19 по-прежнему продолжается, к проблемам, требующим постоянного внимания, относятся нежелательные реакции пациентов, ограниченная эффективность некоторых методов лечения на поздних стадиях заболевания и появление вариантов вируса, устойчивых к лечению.

**Препараты с прямым противовирусным действием.** Разработанные противовирусные препараты действуют на различных этапах цикла репликации SARS-CoV-2, включая связывание рецептора с АПФ2, проникновение в клетку, репликацию вирусной РНК, сборку и высвобождение новых вирусных частиц. РНК-зависимая РНК-полимераза, которая необходима для репликации вирусного генома, является одной из наиболее изученных мишений. Ингибиторы этого фермента блокируют синтез вирусной РНК, тем самым предотвращая образование новых вирусных частиц. Другие вирусные белки, такие как протеазы и шиповидный белок, также служат важными мишениями.

*Ремдесивир*, ингибитор РНК-полимеразы, является одним из наиболее известных препаратов, продемонстрировавший эффективность, в сокращении времени выздоровления госпитализированных пациентов с тяжелой формой COVID-19. Однако его влияние на смертность ограничено, что обуславливает продолжающийся поиск новых противовирусных препаратов.

*Молнуниправир* — пролекарство, вызывающее мутации в вирусном геноме, показал эффективность в снижении прогрессирования заболевания тяжелыми формами COVID-19 у пациентов с высоким риском при раннем применении.

*Комбинация нирматрелвира (ингибитора протеазы 3CL) и ритонавира*, как было показано, снижает риск госпитализации и смерти в легких и умеренных случаях при применении в течение первых нескольких дней после заражения.

*Фавипиравир* — синтетический противовирусный препарат, селективный ингибитор РНК-полимеразы, активный в отношении РНК-содержащих вирусов. В российских и международных исследованиях показано, что применение фавипиравира ускоряет элиминацию вируса и достижение клинического улучшения. При этом улучшение по данным КТ ОГК через 14 дней после окончания исследуемой терапии зафиксировано у 91,4% пациентов в группе фавипиравира и только у 62,2% пациентов в контрольной группе. Применение фиксированной комбинации фавипиравира и цинка (в виде цинка глюконата) приводит к расширению фармакодинамического потенциала за счет дополнительных эффектов образуемого координационного комплекса, что обеспечивает прямое противовирусное и противовоспалительное действие, поддерживает защитные свойства организма, повышает терапевтическую эффективность препарата.

Постоянной проблемой является потенциальное развитие вирусной резистентности. Мутации в SARS-CoV-2, особенно в вариантах, вызывающих беспокойство, могут снижать эффективность противовирусных препаратов. Для снижения этого риска изучаются комбинации противовирусных препаратов

с различными механизмами действия, аналогично лечению других вирусных инфекций, таких как вирус иммунодефицита человека и вирус гепатита С. Препараты с прямым противовирусным действием играют ключевую роль в лечении COVID-19, особенно у пациентов на ранних стадиях инфекции или с риском развития тяжелых форм заболевания.

Синтетическая малая интерферирующая рибонуклеиновая кислота (миРНК) [двуцепочечная] представляет собой комбинированное лекарственное средство, обладающее противовирусным эффектом в отношении SARS-CoV-2. Противовирусное действие миРНК основано на механизме РНК-интерференции и включает специфическое распознавание геномных мишней вируса с последующим привлечением собственных белковых комплексов клетки, разрушающих вирусный геном (и его мРНК-транскрипты) и тем самым нарушающих процесс репликации вируса.

**Иммуномодуляторы и иммунотерапия.** Иммуномодуляторы и иммуномодулирующая терапия необходимы для контроля дисрегулируемого воспаления и улучшения клинических результатов. Иммуномодуляторы, такие как кортикостероиды и ингибиторы цитокинов (например, ИЛ-6), доказали свою эффективность в снижении системного воспаления, особенно при тяжелых случаях COVID-19. Было показано, что дексаметазон снижает смертность у пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких или кислородной терапии, подавляя чрезмерную воспалительную реакцию. Однако его применение должно быть сбалансированным из-за риска развития вторичных инфекций.

Терапия на основе моноклональных антител (МАТ), таких как тоцилизумаб, нацелена на шиповидный белок SARS-CoV-2 и продемонстрировала эффективность в снижении потребности в искусственной вентиляции легких и улучшении выживаемости, особенно при раннем применении. Однако эффективность МАТ может быть снижена вариантами вируса с мутациями шиповидного белка, что подчеркивает необходимость постоянной адаптации этих методов лечения.

Другие подходы, такие как назначение ингибиторов янус-киназы и терапия интерфероном, изучаются для применения с целью уменьшения воспаления и усиления противовирусного ответа. Терапия мезенхимальными стволовыми клетками также обладает потенциалом для влияния на воспалительный процесс в легких и стимуляции регенерации тканей.

**Антикоагулантная терапия и адьюванное лечение.** COVID-19 — это системное заболевание, поражающее различные системы организма, включая сердечно-сосудистую систему, и связанное с тяжелыми коагулопатиями, которые могут привести к тромбозу глубоких вен, тромбоэмболии легочной артерии и цереброваскулярным нарушениям. Заболевание может спровоцировать диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови, увеличивая риск смертности и делая антикоагулантную терапию необходимой в терапии пациентов. Коагулопатия при COVID-19 вызвана обострением системного воспаления, которое активирует сосудистый эндотелий, увеличивает количество прокоагулантных факторов и снижает фибринолиз. Инфицирование эндотелия SARS-CoV-2 усуг

губляет ситуацию, приводя к повреждению и активации каскада коагуляции.

Гипоксемия в тяжелых случаях способствует повышению вязкости крови и венозному застою, характеризующемуся повышением уровня D-димера и фибриногена. Из-за высокой частоты тромбозов профилактическая антикоагуляция является стандартной практикой у пациентов, госпитализированных с COVID-19 средней и тяжелой степени тяжести, обычно с использованием низкомолекулярного гепарина. Лечение коагулопатии, связанной с COVID-19, представляет собой сложную задачу и требует индивидуального подхода с тщательным мониторингом риска кровотечения и тромбоза. Постоянное развитие знаний и разработка новых методов лечения имеют решающее значение для оптимизации лечения коагулопатии, связанной с COVID-19, и улучшения результатов лечения пациентов.

### **Заключение**

Заболевание, вызванное SARS-CoV-2, представляет собой сложный и многогранный процесс, затрагивающий не только биологические, эпидемиологические, но и социальные аспекты жизни общества. Этология заболевания демонстрирует разнообразие штаммов вирусов, способных вызывать инфекции у человека, что подчеркивает важность постоянного мониторинга и изучения эволюции данного патогена.

Клинические аспекты коронавирусной инфекции требуют комплексного подхода и междисциплинарного взаимодействия, учитывающего индивидуальные характеристики пациентов, наличие факторов риска тяжелого течения заболевания и отягощающих данных анамнеза. Изучение и понимание этиопатогенеза заболевания является необходимым условием для успешной борьбы с этой глобальной угрозой. Будущее исследований в этой области должно сосредоточиться на разработке новых терапевтических стратегий и вакцин, а также на улучшении систем здравоохранения для повышения их готовности к эпидемическим вызовам.

### **Список литературы**

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.: ил.
2. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.: ил.
3. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил.
4. Беляков Н.А., Боева Е.В., Лиознов Д.А. Симбиоз и конкуренция микробиоты в период пандемии // Биоценоз человека и госпитальная среда / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2023. С. 658–652.

5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Тотолян Н.А. и др. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 53–62. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-53-62>.
6. Биоценоз человека и госпитальная среда / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2023. 424 с.: ил.
7. Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Временные методические рекомендации. Версия 19 (27.05.2025) / Министерство здравоохранения РФ. М., 2025. 247 с.
8. Симбирцев А.С. Иммунопатогенез коронавирусной инфекции и перспективы иммунокоррекции при COVID-19 // Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Последствия пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. С. 63–94.
9. Соминина А.А., Даниленко Д.М., Столяров К.А. и др. Интерференция SARS-CoV-2 с другими возбудителями респираторных вирусных инфекций в период пандемии // *Эпидемиология и вакцинопрофилактика*. 2021. Т. 20, № 4. С. 28–39. <https://doi:10.31631/2073-3046-2021-20-4-28-39>.
10. Alwine J.C. et al. A Critical Analysis of the Evidence for the SARS-CoV-2 Origin Hypotheses // *mSphere*. 2023. Vol. 8, No. 2: e0011923. doi:10.1128/mSphere.00119-23.
11. Barnes B.J., Adrover J.M., Baxter-Stoltzfus A. et al. Targeting potential drivers of COVID-19: neutrophil extracellular traps // *J. Exp. Med.* 2020. Vol. 217, No. 6.
12. Bastard P., Gervais A., Le Voyer T. et al. Autoantibodies neutralizing type I IFNs are present in ~4% of uninfected individuals over 70 years old and account for ~20% of COVID-19 deaths // *Sci. Immunol.* 2021. Vol. 6, No. 62.
13. Blanco-Melo D., Nilsson-Payant B.E., Liu W. C. et al. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19 // *Cell*. 2020. Vol. 181. P. 1036–1045. doi: 10.1016/j.cell.2020.04.026.
14. Borczuk A.C., Yantiss R.K. The pathogenesis of coronavirus-19 disease // *J. Biomed. Sci.* 2022. Vol. 29, No. 87. <https://doi.org/10.1486/s12929-022-00872-5>.
15. Burki T. First shared SARS-CoV-2 genome: GISAID vs virological.org // *Lancet Microbe*. 2023. Jun; Vol. 4, No. 6. e395. doi: 10.1016/S2666-5247(23)00133-7. Epub 2023 Apr 25. PMID: 37116518; PMCID: PMC10129129.
16. Bushnell L.D., Brandly C.A. Laryngotracheitis in chicks // *Poultry Science*. 1933. Vol. 12, No. 1. P. 55–60. doi: 10.3382/ps.0120055.
17. Cambier S., Metzemaekers M., de Carvalho A.C. et al. Atypical response to bacterial coinfection and persistent neutrophilic bronchoalveolar inflammation distinguish critical COVID-19 from influenza // *JCI Insight*. 2022. Vol. 7, No. 1.
18. Centers for Disease Control and Prevention. Available at <http://www.cdc.gov/ncidod/sars/index.htm>.
19. Connors J.M., Levy J.H. COVID-19 and its implications for thrombosis and anticoagulation // *Blood*. 2020. Vol. 135, No. 23. P. 2033–2040. <https://doi.org/10.1182/blood.2020006000>.
20. Coopersmith C.M., Antonelli M., Bauer S.R. et al. The Surviving Sepsis Campaign: Research Priorities for Coronavirus Disease 2019 in Critical Illness // *Crit. Care Med.* 2021. Apr 01; Vol. 49, No. 4. P. 598–622.
21. Cosar B., Karagulleoglu Z.Y., Unal S. et al. SARS-CoV-2 mutations and their viral variants // *Cytokine Growth Factor Rev.* 2022. Vol. 63. P. 10–22. <https://doi.org/10.1016/j.cytofr.2021.06.004>.

22. Daneshgaran G., Dubin D.P., Gould D.J. Cutaneous Manifestations of COVID-19: An Evidence-Based Review // *Am. J. Clin. Dermatol.* 2020. Oct; Vol. 21, No. 5. P. 627–639.
23. De Wit E., van Doremalen N., Falzarano D., Munster V.J. SARS and MERS: recent insights into emerging coronaviruses // *Nat. Rev. Microbiol.* 2016. Vol. 14. P. 523–534. doi: 10.1038/nrmicro.2016.81.
24. Dragon-Durey M.A., Chen X., Kirilovsky A. et al. Differential association between inflammatory cytokines and multiorgan dysfunction in COVID-19 patients with obesity // *PLoS ONE*. 2021. Vol. 16, No. 5. P. e0252026.
25. Dupont T., Caillat-Zucman S., Fremeaux-Bacchi V. et al. Identification of distinct immunophenotypes in critically ill coronavirus disease 2019 patients // *Chest*. 2021. Vol. 159, No. 5. P. 1884–1893.
26. Fournier M., Faille D., Dossier A. et al. Arterial thrombotic events in adult inpatients with COVID-19 // *Mayo Clin. Proc.* 2021. Vol. 96, No. 2. P. 295–303.
27. Gisondi P., Di Leo S., Bellinato F. et al. Time of Onset of Selected Skin Lesions Associated with COVID-19: A Systematic Review // *Dermatol. Ther. (Heidelb)*. 2021. Jun; Vol. 11, No. 3. P. 695–705. doi: 10.1007/s13555-021-00526-8.
28. Góes L.G., Ruvalcaba S.G., Campos A.A. et al. Novel bat coronaviruses, Brazil and Mexico // *Emerg. Infect. Dis.* 2013. Vol. 19, No. 10. P. 1711–1713. 10.3201/eid1910.130525.
29. Goldin M., Giannis D., Diab W. et al. Treatment-dose LMWH versus prophylactic/intermediate dose heparins in high-risk COVID-19 inpatients: rationale and design of the HEP-COVID trial // *Thromb. Haemost.* 2021. Vol. 121. P. 1684–1695. <https://doi.org/10.1055/a-1475-2351>.
30. Goldstein S.A., Weiss S.R. Origins and pathogenesis of Middle East respiratory syndrome-associated coronavirus: recent advances // *F1000Res.* 2017. Sep 4; Vol. 6. P. 1628. doi: 10.12688/f1000research.11827.1. PMID: 29026532; PMCID: PMC5583735.
31. Guan Y., Zheng B.J., He Y.Q. et al. Isolation and characterization of viruses related to the SARS coronavirus from animals in southern China // *Science*. 2003. Vol. 302. P. 276–278.
32. Haring J., Pearlman S. Mouse hepatitis virus // *Curr. Opin. Microbiol.* 2001. Vol. 4. P. 462–466.
33. Hessami A., Shamshirian A., Heydari K. et al. Cardiovascular diseases burden in COVID-19: Systematic review and meta-analysis // *Am J. Emerg Med.* 2021 Aug. Vol. 46. P. 382–391.
34. Hidalgo P., González RA. Chapter 103 — RNA virus replication // Tang Y.W., Hindiyeh M.Y., Liu D. et al., eds. Molecular medical microbiology. 3<sup>rd</sup> ed. New York: Academic Press, 2024. P. 2103–2114. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818619-0.00130-4>.
35. Hirsch J.S., Ng J.H., Ross D.W. et al. Northwell COVID-19 Research Consortium. Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Acute kidney injury in patients hospitalized with COVID-19 // *Kidney Int.* 2020. Vol. 98, No. 1. P. 209–218.
36. Jorgensen S.C.J., Kebriaei R., Dresser L.D. Remdesivir: review of pharmacology, pre-clinical data, and emerging clinical experience for COVID-19 // *J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* 2020. Vol. 40, No. 7. P. 659–671. <https://doi.org/10.4002/phar.2429>.
37. Lan J., Ge J., Yu J. et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor // *Nature*. 2020. Vol. 581, No. 7807. P. 215–220.
38. Lee J.S., Park S., Jeong H.W. et al. Immunophenotyping of COVID-19 and influenza highlights the role of type I interferons in development of severe COVID-19 // *Sci. Immunol.* 2020. Vol. 5. P. 1554. doi: 10.1126/scimmunol.abd1554.

39. Leng Z., Zhu R., Hou W. et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia // *Aging Dis.* 2020. Vol. 11, No. 2. P. 216–228. <https://doi.org/10.14336/AD.2020.0228>.
40. Li S., Jiang L., Li X. et al. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19 // *JCI Insight.* 2020. Vol. 5, No. 12.
41. Liang Y., Wang M.L., Chien C.S. et al. Highlight of immune pathogenic response and Hematopathologic effect in SARS-CoV, MERS-CoV, and SARS-CoV-2 infection // *Front. Immunol.* 2020. Vol. 11. P. 1022. doi: 10.3389/fimmu.2020.01022.
42. Liu L.T., Tsai J.J. Unveiling COVID-19 treatment strategies for immunocompromised individuals: therapeutic innovations and latest findings // *Int. J. Rheum Dis.* 2024. Vol. 27, No. 1. P. e14900. <https://doi.org/10.1111/1756-185X.14900>.
43. Maiuolo J., Mollace R., Gliozi M. et al. The contribution of endothelial dysfunction in systemic injury subsequent to SARS-CoV-2 infection // *Int. J. Mol. Sci.* 2020; Vol. 21, No. 23. P. 9309. <https://doi.org/10.3390/ijms21239309>.
44. Manne B.K., Denorme F., Middleton E.A. et al. Platelet gene expression and function in patients with COVID-19 // *Blood.* 2020. Vol. 136, No. 11. P. 1317–1329.
45. Markov P.V., Ghafari M., Beer M. et al. The evolution of SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol. 21. P. 361–379. <https://doi.org/10.1038/s41579-023-00878-2>.
46. Marzi M., Vakil M.K., Bahmanyar M., Zarenezhad E. Paxlovid: mechanism of action, synthesis, and in silico study // *Biomed. Res. Int.* 2022. Vol. 2022, No. 1. P. 7341493. <https://doi.org/10.1155/2022/7341493>.
47. McBride R., van Zyl M., Fielding B.C. The coronavirus nucleocapsid is a multifunctional protein // *Viruses.* 2014. Vol. 6. P. 2991–3018. doi: 10.3390/v6082991.
48. McIntosh K. Coronaviruses: A Comparative Review // Arber W., Haas R., Henle W., Hofschneider P.H., Jerne N.K., Koldovský P., Koprowski H., Maaløe O., Rott R. (eds.). Current Topics in Microbiology and Immunology / Ergebnisse der Mikrobiologie und Immunitätsforschung. Berlin, Heidelberg: Springer, 1974. P. 87. doi: 10.1007/978-3-642-65775-7\_3.
49. McIntosh K., Becker W.B., Chanock R.M. Growth in suckling-mouse brain of «IBV-like» viruses from patients with upper respiratory tract disease // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1967. Vol. 58, No. 6. P. 2268–2273. Bibcode: 1967PNAS...58.2268M. doi: 10.1073/pnas.58.6.2268.
50. McIntosh K., Kapikian A.Z., Turner H.C. et al. Seroepidemiologic studies of coronavirus infection in adults and children // *Am. J. Epidemiol.* 1970. Vol. 91. P. 585–592.
51. Meng B. et al. Recurrent emergence of SARS-CoV-2 spike deletion H69/V70 and its role in the Alpha variant B.1.1.7 // *Cell Rep.* 2021. Vol. 35. 109292.
52. Minkoff J.M., tenOever B. Innate immune evasion strategies of SARS-CoV-2 // *Nat. Rev. Microbiol.* 2023. Vol. 21. P. 178–194. doi: 10.1038/s41579-022-00839-4.
53. Mittal A., Manjunath K., Ranjan R.K. et al. COVID-19 pandemic: Insights into structure, function, and hACE2 receptor recognition by SARS-CoV-2 // *PLOS Pathogens.* 2020. Vol. 16, No. 8. P. e1008762. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1008762>.
54. Mohiuddin A., Mondal S. Advancement of computational design drug delivery system in COVID-19: current updates and future crosstalk — a critical update // *Infect. Disord. Drug Targets.* 2023. Vol. 23, No. 8. P. e160823219858. <https://doi.org/10.2174/1871526523666230816151614>.

55. Morrissey S.M., Geller A.E., Hu X. et al. A specific low-density neutrophil population correlates with hypercoagulation and disease severity in hospitalized COVID-19 patients // *JCI Insight*. 2021. Vol. 6, No. 9.
56. Müller M.A., Meyer B., Corman V.M. et al. Presence of Middle East respiratory syndrome coronavirus antibodies in Saudi Arabia: a nationwide, cross-sectional, serological study // *Lancet Infect. Dis.* 2015. Vol. 15, No. 5. P. 559–564. doi: 10.1016/S1473-3099(15)70090-3.
57. Nalbandian A., Desai A.D., Wan E.Y. Post-COVID-19 Condition // *Ann. Rev. Med.* 2023. Jan 27. Vol. 74. P. 55–64. doi: 10.1146/annurev-med-043021-030635.
58. Nazerian Y., Vakili K., Ebrahimi A., Niknejad H. Developing cytokine storm-sensitive therapeutic strategy in COVID-19 using 8P9R chimeric peptide and soluble ACE2 // *Front. Cell Dev. Biol.* 2021. Vol. 9. P. 717587. doi: 10.3389/fcell.2021.717587.
59. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy // *JAMA*. 2020. Vol. 323, No. 18. P. 1775–1776.
60. Park A., Iwasaki A. Type I and type III interferons — induction, Signaling, evasion, and application to combat COVID-19 // *Cell Host Microbe*. 2020. Vol. 27. P. 870–878. doi: 10.1016/j.chom.2020.05.008.
61. Petito E., Falcinelli E., Paliani U. et al. Association of neutrophil activation, more than platelet activation, with thrombotic complications in coronavirus disease 2019 // *J. Infect. Dis.* 2021. Vol. 223, No. 6. P. 933–944.
62. Rahmah L., Abarikwu S.O., Arero A.G. et al. Oral antiviral treatments for COVID-19: opportunities and challenges // *Pharmacol. Rep.* 2022. Vol. 74, No. 6. P. 1255–1278. <https://doi.org/10.1007/s43440-022-00388-7>.
63. Ren X., Wen W., Fan X. et al. COVID-19 immune features revealed by a large-scale single-cell transcriptome atlas // *Cell*. 2021. Vol. 184, No. 7. P. 1895–913e19.
64. Rossi G.A., Sacco O., Mancino E. et al. Differences and similarities between SARS-CoV and SARS-CoV-2: spike receptor-binding domain recognition and host cell infection with support of cellular serine proteases // *Infection*. 2020. Vol. 48. P. 665–669. <https://doi.org/10.1007/s15010-020-01486-5>.
65. Sabater Molina M., Rocamora N.E., Bendicho A.I. et al. Polymorphisms in ACE, ACE2, AGTR1 genes and severity of COVID-19 disease // *PLoS ONE*. 2022. Vol. 17, No. 2. P. e0263140.
66. Sabir J.S., Lam T.T., Ahmed M.M. et al. Co-circulation of three camel coronavirus species and recombination of MERS-CoVs in Saudi Arabia // *Science*. 2016. Vol. 351, No. 6268. P. 81–84. doi: 10.1126/science.aac8608.
67. Schuler B.A., Habermann A.C., Plosa E.J. et al. Age-determined expression of priming protease TMPRSS2 and localization of SARS-CoV-2 in lung epithelium // *J. Clin. Invest.* 2021. Vol. 131, No. 1.
68. Sezen Y.I., Senoglu S., Karabela S.N. et al. Risk factors and the impact of vaccination on mortality in COVID-19 patients // *Lek. Listy*. 2022. Vol. 123. P. 440–443. doi: 10.4149/BLL\_2022\_068.
69. Shang J., Wan Y. et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2020. Vol. 117. P. 11727–11734. doi: 10.1073/pnas.2003138117.
70. Shereen M.A., Khan S., Kazmi A. et al. COVID-19 infection: origin, transmission, and characteristics of human coronaviruses // *J. Adv. Res.* 2020. Vol. 249. P. 1–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.

71. Singh A.K., Majumdar S., Singh R., Misra A. Role of corticosteroid in the management of COVID-19: a systemic review and a Clinician's perspective // *Diabetes Metab. Syndr. Clin. Res. Rev.* 2020. Vol. 14, No. 5. P. 971–978. <https://doi.org/10.1016/j.dsx.2020.06.054>.
72. Skendros P., Mitsios A., Chrysanthopoulou A. et al. Complement and tissue factor-enriched neutrophil extracellular traps are key drivers in COVID-19 immunothrombosis // *J. Clin. Invest.* 2020. Vol. 130, No. 11. P. 6151–6157.
73. Song J.W., Zhang C., Fan X. et al. Immunological and inflammatory profiles in mild and severe cases of COVID-19 // *Nat. Commun.* 2020. Vol. 11, No. 1. P. 3410.
74. Syed Y.Y. Molnupiravir: first approval // *Drugs.* 2022. Vol. 82, No. 4. P. 455–460. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01684-5>.
75. Tenforde M.W., Self W.H., Adams K. et al. Association between mRNA vaccination and COVID-19 hospitalization and disease severity // *JAMA.* 2021. Vol. 326. P. 2043–2054.
76. Toscano G., Palmerini F., Ravaglia S. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 // *N. Engl. J. Med.* 2020. Jun 25. Vol. 382, No. 26. P. 2574–2576.
77. Van Eijk L.E., Binkhorst M., Bourgonje A.R. et al. COVID-19: immunopathology, pathophysiological mechanisms, and treatment options // *J. Pathol.* 2021. Vol. 254. P. 307–331. doi: 10.1002/path.5642.
78. Walls A.C., Park Y.J., Tortorici M.A. et al. Structure, function, and antigenicity of the SARS-CoV-2 spike glycoprotein // *Cell.* 2020. Vol. 181. P. 281–292. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.058.
79. Zandi M., Shafaati M., Kalantar-Neyestanaki D. et al. The role of SARS-CoV-2 accessory proteins in immune evasion // *Biomed. Pharmacother.* 2022. Vol. 156. P. 113889. doi: 10.1016/j.bioph.2022.113889.
80. Zhou W., Wang W. Fast-spreading SARS-CoV-2 variants: challenges to and new design strategies of COVID-19 vaccines // *Signal Transduct. Target Ther.* 2021. Vol. 6, No. 1. P. 1–6. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00644-x>.





## ГЛАВА 2

# НЕЙРОПАТОГЕНЕЗ SARS-CoV-2

*B. B. Рассохин, Е. И. Виноградова, Е. В. Воропаев, Н. А. Беляков*

Предположение о том, что вирус SARS-CoV-2 обладает способностью к нейроинвазии и нейропатогенными свойствами было подтверждено многочисленными исследованиями, которые проводились с начала пандемии COVID-19.

В остром периоде при тяжелом течении заболевания наблюдались острые, нередко жизнеугрожающие состояния, такие как PRESS-синдром, острая геморрагическая некротизирующая энцефалопатия, ОНМК и др. При легком течении и после перенесенного COVID-19 чаще наблюдаются более легкие, вялотекущие симптомы: нарушение обоняния и вкуса, нарушения концентрации внимания, слабость, бессонница, вегетососудистые кризы (панические атаки) и др. По результатам одного из проведенных исследований те или иные клинические проявления поражения нервной системы после COVID-19 наблюдаются у  $\frac{2}{3}$  пациентов, независимо от тяжести перенесенного заболевания [1].

На сегодняшний день обсуждается роль различных механизмов, которые могут способствовать проникновению вируса в клетки центральной (ЦНС) и периферической нервной системы (ПНС), а также опосредованному повреждению клеток нервной системы при развитии каскада системной воспалительной реакции.

### 2.1. Механизмы поражения SARS-CoV-2 центральной нервной системы человека

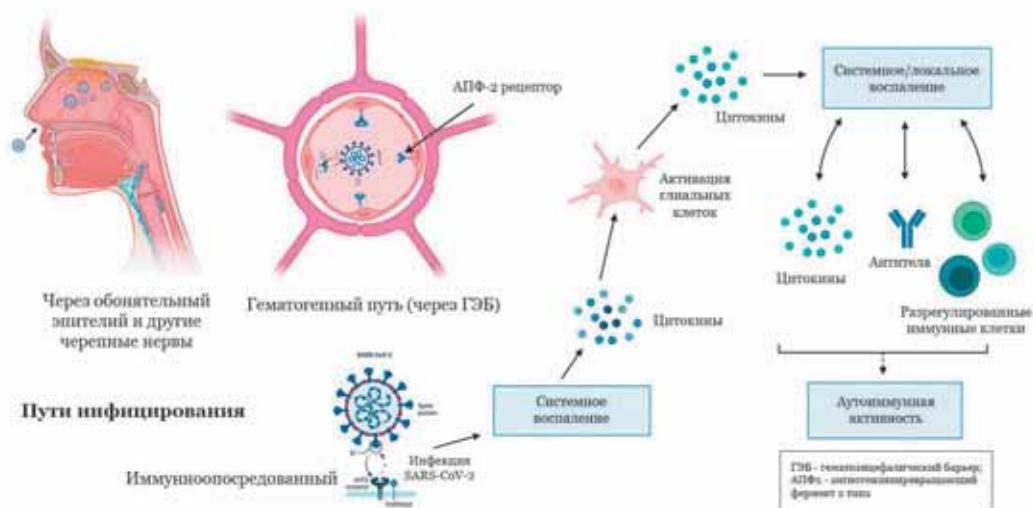
Выделяют несколько основных путей проникновения вируса в структуры ЦНС с последующим прямым поражением нервных клеток (рис. 2.1):

- 1) через обонятельный тракт;
- 2) через периферические нервы;
- 3) гематогенным путем;
- 4) с помощью клеток иммунной системы (эффект «троянского коня»).

Помимо этого, возможно опосредованное поражение клеток нервной системы при развитии следующих механизмов:

- 1) аутоиммунное поражение клеток нервной системы;
- 2) нейровоспаление как компонент системной воспалительной реакции;
- 3) поражение клеток ЦНС вследствие гипоксии.

Как и при поражении других тканей, для проникновения SARS-CoV-2 в клетку нервной системы необходима экспрессия рецептора АПФ-2 типа, с которым связывается S-белок вируса. Помимо этого, для эффективного инфицирования в клетке должен присутствовать фермент TMPRSS 2 типа, который коэкспрессируется рецепторами АПФ-2, и способствует дальнейшему проникновению и активации S-белка. В результате каскада этих реакций происходит слияние оболочки вируса и мембраны клетки [40].

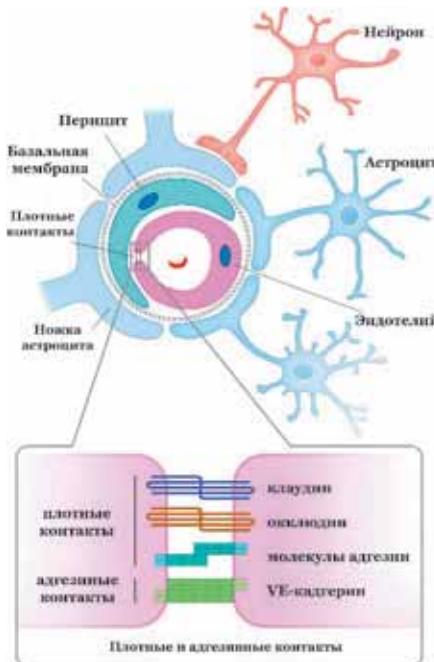


**Рис. 2.1.** Возможные пути проникновения вируса SARS-CoV-2 в ЦНС. Вирус может проникать в ЦНС через обонятельный эпителий. Альтернативный вариант проникновения — инфицирование эндотелия капилляров головного мозга (гематогенный путь). Иммунные реакции на вирусную инфекцию могут приводить к нарушению ГЭБ, что приводит к созданию и поддержанию воспалительной активности в ЦНС [23]

Для дальнейшего понимания патогенеза инфицирования вирусом клеток нервной системы была предложена гипотеза нейроваскулярной единицы (НВЕ) (англ. Neurovascular unit, NVU) — единый анатомо-функциональный комплекс, состоящий из микроциркуляторного звена (эндотелиальные клетки, базальная мембрана эндотелиальных клеток, перициты) и клеток нервной ткани (астроциты, нейроны), представляющий собой функциональную единицу ГЭБ (рис. 2.2) [42].

Все звенья системы взаимодействуют между собой и регулируют важнейшие процессы, необходимые для контроля функциональной активности клеток нервной системы, их ответа на действие регуляторных сигналов и повреждающих факторов. НВЕ отвечает за нейрогенез, апоптоз, синаптогенез, нейровоспаление и транспорт веществ через ГЭБ. Нарушение взаимодействия клеток НВЕ между собой приводит к выраженным ишемическим и когнитивным нарушениям [20]. Важно отметить, что клетки НВЕ взаимосвязаны путем межклеточных контактов разных типов — плотные механические контакты

имеются между эндотелиальными клетками, но в основном все клетки взаимодействуют между собой путем щелевых (коммуникационных) соединений.



**Рис. 2.2.** Структурная схема нейроваскулярной единицы (НВЕ) и состав плотных и адгезивных контактов. НВЕ состоит из сосудистых клеток (включая эндотелиальные клетки, перипициты и гладкомышечные клетки сосудов), глиальных клеток (астроциты, микроглия и олигодендроглия) и нейронов. Перипициты и концевые ножки астроцитов окружают эндотелиальные трубки. Соседние эндотелиальные клетки соединены плотными и адгезивными контактами. Плотный контакт в основном состоит из клаудина, окклюдина и молекул адгезии, тогда как адгезивный контакт состоит из сосудистого эндотелия (VE) кадгерина. НВЕ — нейроваскулярная единица [42]

Каждая из клеток НВЕ имеет необходимые рецепторы для возможности проникновения вируса SARS-CoV-2 в клетку, но экспрессия рецепторов неодинакова для различных типов клеток (табл. 2.1).

По-видимому, все клетки центральной нервной системы в той или иной степени экспрессируют рецепторы, необходимые для инфицирования SARS-CoV-2. Это было доказано с помощью методов иммуноблотинга, иммуноокрашивания и молекулярно-генетическими методами в исследовании Torices и соавт. [32].

В астроцитах наблюдается высокая экспрессия рецептора АПФ-2 и умеренная экспрессия TMPRSS2. Клетки микроглии активно экспрессируют рецепторы АПФ-2 и TMPRSS2. В эндотелиальных клетках и перипицитах хотя и наблюдается экспрессия вышеуказанных рецепторов, но она значительно ниже, чем в астроцитах и клетках микроглии. Это указывает на менее вероятное инфицирование клеток ГЭБ SARS-CoV-2, что в определенной мере и обеспечивает реализацию необходимого барьерного потенциала.

Таблица 2.4

## Рецепторы на различных клетках НВЕ для SARS-CoV-2

Клетки нейроваскулярной единицы	Рецепторы для проникновения SARS-CoV-2	
Астроциты	АПФ-2	+
	TMPRSS-2	±
Эндотелиальные клетки капилляров мозга	АПФ-2	±
	TMPRSS-2	±
Микроглия	АПФ-2	+
	TMPRSS-2	+
Нейроны	АПФ-2	±
	TMPRSS-2	±
Олигодендроциты	АПФ-2	+
	TMPRSS-2	±
Перициты	АПФ-2	±
	TMPRSS-2	±

Условные обозначения: + высокая экспрессия рецептора; ± умеренная экспрессия рецептора.

S. Torices и соавт. в своем исследовании описали, что нейроны действительно могут быть восприимчивы к инфицированию SARS-CoV-2, но, исходя из имеющихся данных, вирус в основном поражает сосудистые и иммунные клетки человеческого мозга, а не напрямую заражает нейроны [32].

Действительно, на примере вируса Западного Нила было выявлено, что при прямом первичном заражении нейронов наблюдались признаки острой клеточной дисфункции и развития летального энцефаломиелита [37]. Уместно провести еще одну противоположную по вектору аналогию нейротропного действия ВИЧ, которая рассматривалась с разных точек зрения в течение последних десятилетий многими авторами, пришедшими к выводу об опосредованном действии вируса на нейроны головного мозга. Последние не имеют рецепторов для связывания с ВИЧ, но через определенное время после инфицирования они вовлекаются в патологический процесс, что способствует формированию клинической картины нейрокогнитивных расстройств. Поражение нейронов происходит опосредованно: они перестают получать необходимые трофические факторы и «поддержку» от микроглии и астроцитов, вследствие чего происходит их истощение и гибель.

Случаи острого энцефаломиелита встречаются и при COVID-19, но в основном клинические проявления со стороны ЦНС носят полиморфный характер и далеко не всегда проявляют себя в острой форме. Таким образом, можно предположить, что в появлении постепенно развивающихся нервных патологий, основную роль играет вторичное опосредованное поражение нейронов при SARS-CoV-2.

В соответствии с вышеизложенным наиболее вероятным представляется вторичное вовлечение нейронов в патологический процесс при COVID-19. В пер-

вую очередь этому способствует высокая провоспалительная активность клеток микроглии. Усугубляют патологический процесс такие факторы, как:

- 1) системная гипоксия, которая приводит к кислородному голоданию и гибели нейронов, а также потенцирует провоспалительную активность микроглии и иммунных клеток крови;
- 2) демиелинизация нервных волокон, которая происходит под действием провоспалительных агентов и Т-клеток крови;
- 3) апоптоз олигодендроцитов, который происходит под действием нейтрофилов, проникших в ЦНС из системного кровотока при повышении проницаемости ГЭБ.

Прямое инфицирование нейронов SARS-CoV-2 также представляется возможным, но о нем стоит думать при возникновении острых неврологических состояний, таких как острый энцефаломиелит.

## **2.2. Системные и локальные механизмы от этапа проникновения вируса до его реализации на уровне тканей мозга**

### ***Поражения обонятельного тракта при нейроинвазии SARS-CoV-2***

Нельзя не остановиться на одной из основных теорий проникновения SARS-CoV-2 в клетки нервной системы. В начале эпидемии COVID-19 у большинства пациентов наблюдались такие симптомы, как аносmia, гипосмия или извращение восприятия привычных ароматов [35]. Так или иначе, в патологический процесс вовлекаются клетки обонятельного эпителия. Обонятельный эпителий, основная структура обонятельной слизистой оболочки, состоит из обонятельных сенсорных нейронов (ОСН), поддерживающих клеток, боуменных желез и эпителиальных ресничек [31]. В настоящее время большинство исследователей предполагают, что аносмия, связанная с COVID-19, скорее всего, связана с гибелю поддерживающих клеток, которые впоследствии нарушают функцию ОСН. Эти клетки отвечают за метаболизм ОСН и играют решающую роль в регуляции обоняния. В самих ОСН экспрессируется небольшое количество рецепторов АПФ-2, но они в изобилии экспрессируются на поддерживающих клетках обонятельного эпителия [8].

Эксперимент на сирийских хомячках продемонстрировал, что в поддерживающих клетках наблюдалась высокая степень инфицирования после назального вдыхания SARS-CoV-2. Напротив, повреждения ОСН в самом начале вирусной экспозиции выявлено не было [9].

Важную роль в вероятном поражении вирусом ОСН играют также базальные горизонтальные клетки, которые в высокой степени экспрессируют рецептор АПФ-2. Эти клетки далее созревают в ОСН, то есть являются предшественницами обонятельных нейронов. Таким образом, вероятно, что вовлечение обонятельных сенсорных нейронов в патологический процесс начинается еще на стадии их созревания.

Известен механизм аксонального транспорта вируса, который является довольно характерным для респираторных вирусных инфекций, способных

поражать ЦНС [41]. Из сенсорных обонятельных нейронов вирусные частицы активно транспортируются моторными белками — кинезином и динеином, а также с помощью нейрональных микротрубочек.

Таким образом, путем ретроградного аксонального транспорта, вирус достигает обонятельных луковиц, являющихся непосредственной частью ЦНС.

Данные, подтверждающие эту теорию, были получены из недавних исследований тканей, выявляющих изменения ЦНС у умерших пациентов с COVID-19. Meinhardt и соавт. обнаружили интактные частицы коронавируса, а также вирусную РНК в обонятельной слизистой оболочке и в отдельных областях мозга, где проецируются обонятельные аксоны, у 33 умерших пациентов с COVID-19 [18].

Ультраструктурный анализ аутопсии обонятельного нерва, прямой извилины и продолговатого мозга показал диффузное поражение, включая аксоны, глию и миелиновую оболочку [10]. В соответствии с этим несколько исследований с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) продемонстрировали повреждение обонятельных луковиц при заражении SARS-CoV-2 [4]. В подтверждение этого в другом исследовании на МРТ головного мозга у медицинского работника с изначально легкими симптомами и развитием тяжелой аносмии в последующем были обнаружены изменения сигнала в областях коры, связанные с обонянием [25]. Следовательно, одно из наиболее частых проявлений COVID-19 — гипо/аносмию, вероятно, можно считать результатом вовлечения нервной системы в патологический процесс при инфицировании SARS-CoV-2.

### ***Проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС за счет периферических нервов***

Вероятной считается возможность проникновения вируса в ЦНС по аксонам тройничного и блуждающего нерва. От слизистой оболочки носа распространение вируса возможно к аксонам трех ветвей тройничного нерва (глазной, верхнечелюстной и нижнечелюстной). Каждая из трех ветвей после переключения в тройничном ганглии оканчивается в ядре солитарного тракта, который располагается в мосту головного мозга. Солитарный тракт контролирует процессы свертывания крови, а нарушение его работы может играть в роль в расстройствах микроциркуляции и развитии ДВС-синдрома у пациентов с COVID-19. В подтверждение этому, был выявлен высокий уровень РНК SARS-CoV-2 в ганглиях тройничного нерва у умерших пациентов с COVID-19 [13]. Вслед за этим в другом патологоанатомическом исследовании была выявлена дегенерация аксонов и потеря клеток в тройничном нерве [36].

Блуждающий нерв играет значимую роль в реализации нейроинвазивного потенциала вируса, с помощью методов иммуногистохимии (ИГХ) в его волокнах был выявлен SARS-CoV-2. Распространение вируса по аксонам *n. vagus* может начинаться от легких, как от самого часто поражаемого COVID-19 органа. Учитывая наличие рецепторов АПФ-2 на энтероцитах и поражение SARS-CoV-2 желудочно-кишечного тракта, описана возможность проникновения вируса в ЦНС через кишечную нейронную сеть, регулируемую *n. vagus* и симпатической нервной системой [26].

Описано, что ствол головного мозга, с которым связан блуждающий нерв, является частым местом заражения SARS-CoV [17]. В соответствии с этим развитие фатальной дыхательной недостаточности у пациентов с тяжелым течением COVID-19 частично может быть обусловлено дисфункцией кардиореспираторного центра в этой области [18].

### **Гематогенный путь поражения ЦНС**

Проникновение SARS-CoV-2 в ЦНС гематогенным путем представляется весьма вероятным механизмом при нарушении целостности ГЭБ и/или гематоликворного барьера сосудистого сплетения.

Дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов в системном кровотоке приводит к выраженному системному воспалению, нарушению микроциркуляции. Системный воспалительный процесс способствует повышению проницаемости ГЭБ, что в совокупности с замедленным кровотоком приводит к увеличению вероятности связи S-белка с рецепторами АПФ-2 на эндотелиальных клетках микросудов головного мозга [5]. Повышению проницаемости ГЭБ могут способствовать общетоксические факторы, травмы, сопутствующие эндо-токсикозы (почечная недостаточность, печеночная недостаточность) — факторы, способствующие инвазии любого нейротропного вируса, в частности ВИЧ. Однако, как описывается в некоторых исследованиях, само по себе действие вируса SARS-CoV-2 может привести к нарушению барьера между ЦНС и системным кровотоком. Эксперимент на моделях ГЭБ *in vitro* показал, что S-белки SARS-CoV-2 могут существенно изменить свойства мембран. Кроме того, нарушение целостности барьера наблюдалась в усовершенствованной 3D-микрожидкостной модели ГЭБ [11]. Было доказано, что инфицирование SARS-CoV-2 эндотелиальных клеток в составе ГЭБ, приводило к снижению экспрессии белков плотных контактов, таких как клаудин-5 и ZO-1. В результате этого нарушается барьерная функция ГЭБ, что облегчает проникновение вируса [32].

Сообщается также, что у людей с тяжелой формой течения COVID-19 усиленный иммунный ответ, вторичный по отношению к системному воспалению, может нарушать целостность ГЭБ. В результате повышается проницаемость барьера, что способствует пара или-трансцеллюлярному проникновению вируса в ЦНС [12].

Нельзя исключать возможность проникновения вируса через ГЭБ вместе с периферическими иммунными клетками крови. Моноциты и макрофаги имеют необходимый рецепторный аппарат для инфицирования SARS-CoV-2.

В случае их эффективного заражения и повышения проницаемости ГЭБ, клетки проникают в ЦНС, реализуя механизм «тroyянского коня», так хорошо описанный для ВИЧ-инфекции. В подтверждение этому, в одном из исследований были выявлены вирусные антигены в макрофагах трансгенных мышей [6].

Таким образом, если иммунные клетки служат вирусным пулом для SARS-CoV-2, вполне возможно, что инвазия через ГЭБ может происходить даже после острой инфекции, поскольку вирус может персистировать в них в течение длительного периода времени.

### ***Аутоиммунный генез поражения нервной системы***

Отдельного внимания заслуживают сообщения о возникновении аутоиммунных патологий, затрагивающих нервную систему после перенесенного COVID-19. К таким заболеваниям относятся синдром Гийена–Барре (СГБ), синдром Миллера–Фишера, стволовой энцефалит Бикерстаффа и др.

Подробное объяснение патогенеза этих явлений было дано E. Marchioni и соавт. Предложенная авторами «постинфекционная» теория, дала объяснение развития СГБ и его вариантов [16]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что SARS-CoV-2 индуцирует СГБ посредством механизма молекулярной мимики; в частности, вирус экспрессирует эпитопы, напоминающие ганглиозиды. Поскольку ганглиозиды играют важнейшую роль в коммуникации аксонов и глии, а также в передаче сигнала от рецептора, генерируемые хозяином перекрестно-реактивные антитела, вторичные по отношению к вирусной инфекции, могут ошибочно атаковать эти нервные ткани, что приводит к развитию СГБ [34].

«Цитокиновый штурм», вызванный гиперактивацией иммунной системы при инфицировании SARS-CoV-2, может способствовать повышению риска развития нейропатий у пациентов с COVID-19. В подтверждение этого Z. Li и соавт. описали патогенез СГБ при COVID-19, проведя биоинформационный анализ [14]. Генетическая взаимосвязь между SARS-CoV-2 и СГБ, которую они наблюдали, указывает на ключевую роль клеток Th17 в повышении риска развития СГБ у пациентов с COVID-19.

### **2.3. Вирусный, воспалительный, сосудистый и метаболический компоненты поражения головного мозга**

#### ***Нейровоспаление как компонент системной воспалительной реакции***

При реализации указанных механизмов и проникновении вируса через ГЭБ существует несколько путей поражения клеток нервной системы.

Эндотелиальные клетки (ЭК) и перициты, которые являются непосредственной частью барьера, имеют рецепторы АПФ-2 типа и могут быть непосредственно поражены SARS-CoV-2. Это является одним из предполагаемых, но безусловно требующих дальнейшего исследования механизмов, способствующих беспрепятственному преодолению вирусом ГЭБ. В одном из патологоанатомических отчетов сообщается о 74-летнем пациенте с COVID-19, у которого были идентифицированы вирусоподобные частицы в ЭК и перицитах, а также в астроцитах лобной доли [22].

После преодоления вирусом ГЭБ, первыми клетками, встречающимися на пути SARS-CoV-2, будут клетки микроглии. Эти клетки представляют собой резидентные макрофаги ЦНС. Микроглия играет важную роль в формировании мозга, особенно в формировании и поддержании контактов между нервными клетками — синапсов. Поскольку в норме центральная нервная система стерильна, роль микроглии в борьбе с инфекционными агентами незначи-

тельна, а потому ее реакция на вовлечение патогена весьма непредсказуема. С одной стороны, она обеспечивает нейропротективный потенциал, что может привести к своевременной элиминации вируса. Но в случае с SARS-CoV-2 более вероятен другой механизм развития событий, учитывая способность последнего к гиперergicической стимуляции клеток иммунной системы.

При избыточной стимуляции клетки микроглии секрецируют большое количество провоспалительных цитокинов (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), факторов перекисного окисления ( $H_2O_2$ , NO), а также глутамата. Глутамат —нейромедиатор, при избыточном выделении которого наблюдаются явления эксайтотоксичности нейронов, реализуемой через NMDA-рецепторы. Все это приводит к тяжелым нейротоксическим реакциям, которые неизбежно влекут за собой гибель нейронов. Клинические проявления поражения ЦНС, вызванного гиперстимуляцией клеток микроглии, часто сравнивают с нейродегенеративными заболеваниями [41].

Итак, одним из звеньев патогенеза нейровоспаления, вызванного SARS-CoV-2, является стимуляция клеток микроглии и местный дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов. Это приводит к вторичному повреждению нейронов и клиническим проявлениям поражения ЦНС. Если предположить, что при этом проницаемость ГЭБ изначально повышена и в ЦНС прибывает из системного кровотока определенное количество иммунных клеток (в норме не присутствующих в ЦНС) и провоспалительных цитокинов, это многократно усугубляет прогноз и способствует неконтролируемому воспалительному процессу в тканях ЦНС.

T-клетки, поступившие в ЦНС из системного кровотока, способны сами по себе вызвать повреждения аксонов и их демиелинизацию. Инфильтрирующие нейтрофилы также могут вызывать повреждение нейронов, способствуя апоптозу олигодендроцитов, как это наблюдается на моделях мышей, инфицированных данным вирусом [28].

### ***Гипоксия как основное звено патогенеза поражения ЦНС***

В условиях дыхательной недостаточности, которая является превалирующим симптомом COVID-19, организм находится в состоянии временной или постоянной гипоксии, вплоть до тяжелейших нарушений жизнедеятельности. Головной мозг крайне чувствителен к недостатку кислорода, и в условиях тяжелой гипоксии часть нейронов неизбежно погибает вследствие нарушения основных путей метаболизма.

В условиях гипоксиирабатываются факторы, которые способствуют трансформации микроглии в провоспалительное состояние, проявляя, таким образом, свою нейропротекторную роль [19]. Соответственно, при тяжелом течении COVID-19 появляется важнейший фактор, способствующий изначальной провоспалительной готовности микроглии и дополнительно усугубляющий повреждение нейронов.

### ***Сосудистый компонент поражения нервной системы***

Цереброваскулярные события занимают особое место среди всех осложнений COVID-19, учитывая их тяжесть и распространенность в период пандемии.

Описаны как острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), так и атипичные нейрососудистые проявления, такие как двустороннее расслоение сонной артерии, синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES) и васкулит. Было выявлено, что частота острой цереброваскулярной патологии при COVID-19 в среднем составила 1,4%. Наиболее частым проявлением был острый ишемический инсульт (87,4%); внутримозговые кровоизлияния встречались реже (11,6%) [24].

Патогенез сосудистого поражения головного мозга при COVID-19 представляется многофакторным процессом. С одной стороны, COVID-19 может являться пусковым фактором у лиц с высоким сердечно-сосудистым риском, с другой — важную роль в этом процессе играет нарушение свертываемости крови. Нельзя исключить прямое влияние вируса на клетки эндотелия сосудов головного мозга с последующим нарушением реологии крови.

Системная воспалительная реакция при COVID-19 ассоциирована с последующей эндотелиальной дисфункцией и микротромбозом, что выражается в синдроме коагулопатии — повышении уровня Д-димера, повышении содержания фибриногена в крови. Данные изменения чаще были характерны для лиц, перенесших тяжелую форму COVID-19 [13].

Гиперкоагуляция может привести к развитию ОНМК по ишемическому типу, способствуя венозной тромбоэмболии. Это может объяснить развитие нарушений мозгового кровообращения в результате окклюзии крупных сосудов у молодых людей без факторов риска сосудистых заболеваний во время пандемии COVID-19 [29]. Результаты исследования R. Beyrouti и соавт. [7] показывают, что ишемический инсульт, связанный с инфекцией COVID-19, может возникать в контексте системного протромботического состояния.

Развитие ОНМК по геморрагическому типу менее характерно для COVID-19, но прогноз и социально-экономическое бремя этого осложнения представляются более серьезными. Высказано предположение, что сродство SARS-CoV-2 к рецепторам АПФ-2 может позволить вирусу напрямую повреждать внутричерепные артерии, вызывая разрыв стенки сосуда. Кроме того, подавление ренин-ангиотензиновой системы может привести к повышению артериального давления и увеличить риск геморрагического инсульта у пациентов с существующей артериальной гипертензией [2]. При тяжелом течении заболевания истощаются запасы фибриногена, развивается коагулопатия потребления (ДВС-синдром), что также может увеличить риск внутримозгового кровоизлияния [33].

На сегодняшний день особый интерес представляют легкие формы COVID-19, которые не сопровождаются тяжелой неврологической симптоматикой. Активно исследуется роль COVID-19 в развитии *церебральной болезни мелких сосудов* (ЦБМС).

Этот термин относится к различным патологическим состояниям и механизмам, которые приводят к поражению мелких сосудов белого и серого вещества головного мозга, и используется для описания нейропатологических, клини-

ческих и нейровизуализационных феноменов. Трудности изучения ЦБМС связаны с невозможностью прижизненной визуализации мелких мозговых сосудов, и с часто практически бессимптомным течением заболевания [3]. Тем не менее развитие этого состояния могло бы объяснить снижение скорости обработки информации и зрительной рабочей памяти, которые наблюдаются у многих пациентов после перенесенного COVID-19 [27].

В 2024 г. ученые из Китая провели исследование, в котором искусственным путем вызвали у мышей повреждение клеток эндотелия сосудов головного мозга, экспрессирующих рецептор АПФ-2. Развившиеся при этом патологические изменения в структурах головного мозга оценили с помощью МРТ и когнитивно-поведенческих тестов. Вместе с этим аналогичные исследования провели у группы выживших после COVID-19 пациентов. У группы пациентов после перенесенного COVID-19 были выявлены изменения структурных областей и нарушения в выполнении когнитивно-поведенческих тестов, аналогичные таковым у мышей при повреждении эндотелия сосудов головного мозга. Эти изменения были схожими с проявлениями ЦБМС и сохранялись как минимум на протяжении 7 месяцев после перенесенного COVID-19 [15].

Таким образом, нельзя исключить, что сосудистый компонент поражения головного мозга при COVID-19 может играть важную роль в развитии психо-неврологических последствий после перенесенной инфекции. Идея о развитии патологии, соответствующей ЦБМС после перенесенного SARS-CoV-2, требует дальнейших исследований и может быть перспективной для разработки своевременной профилактики и лечения неврологических осложнений COVID-19.

## 2.4. Длительность элиминации вируса из организма

Вопрос о длительности персистенции вируса в тканях организма, и особенно нервной системы, остается дискутабельным. Это связано с тем, что большинство исследований на предмет элиминации вируса были проведены в период разгаря пандемии, и, как правило, основывались на получении положительного или отрицательного результата методом ПЦР из носоглотки. Исследование спинномозговой жидкости методом ПЦР у живых пациентов не выявило признаков активной репликации вируса, даже при четких клинических признаках поражения нервной системы в периоде разгаря COVID-19, что значительно затрудняет возможность определения сроков элиминации вируса из клеток нервной системы у живых пациентов [24].

Более информативными оказались исследования умерших пациентов, когда при аутопсии была доказана возможность персистенции вируса экстрапульмонально, в том числе во всех структурах нервной системы (за исключением твердой мозговой оболочки) [30].

В разгар пандемии X. Wang и соавт. (2020) было проведено исследование продолжительности элиминации вируса: обследованы 22 пациента с длительным (более 50 дней от начала заболевания) положительным результатом исследования на РНК SARS-CoV-2 в мазках из носоглотки. Все участники на момент

включения были клинически здоровы. Процент положительных результатов ПЦР-теста составил 86,4% через 70 дней, 36,4% — через 80 дней, 4,6% — через 100 дней от дебюта симптомов и 0% через 110 дней. L. K. Vibholm и соавт. (2021) доказали, что РНК SARS-CoV-2 может обнаруживаться в мазках со слизистой оболочки рото- и носоглотки вплоть до 105 дней после клинического выздоровления [38].

Тем не менее продолжительное обнаружение РНК SARS-CoV-2 не коррелирует с его вирулентностью. Средний период, в течение которого дикий штамм SARS-CoV-2 сохраняет активность, составляет примерно 8 дней от начала заболевания [39]. Складывается впечатление, что период, в течение которого SARS-CoV-2 сохраняет свои инфекционные свойства, варьирует в зависимости от целого ряда факторов.

Гистологические исследования в сочетании с геномными методами могут быть более информативными и точными в вопросах оценки персистенции вируса в тканях. Но они являются более трудоемкими и в основном оценивают когорту умерших пациентов.

В одном из таких исследований была выполнена оценка наличия вирусной РНК методом ПЦР в различных органах и тканях умерших от COVID-19, в том числе определялась субгеномная РНК (sgRNA), обнаружение которой может указывать на активную репликацию вируса, а не просто на его наличие [30]. Была определена активная репликация вируса в течение первых двух недель от появления симптомов в нескольких экстрапульмональных органах, таких как лимфатические узлы, клетки крупных сосудов, миокарда и перикарда; печень, надпочечники, щитовидная железа, а также все исследуемые структуры нервной системы. Помимо этого, субгеномная РНК была обнаружена как минимум в одной ткани у 14 из 27 случаев после 14-го дня, что указывает на возможность более длительной репликации вируса.

Нужно учитывать, что длительное обнаружение субгеномной РНК может свидетельствовать скорее о дефектной, чем о продуктивной вирусной репликации, которая была описана при персистирующей инфекции вирусом кори — другим одноцепочечным РНК-вирусом — в случаях подострого склерозирующего панэнцефалита.

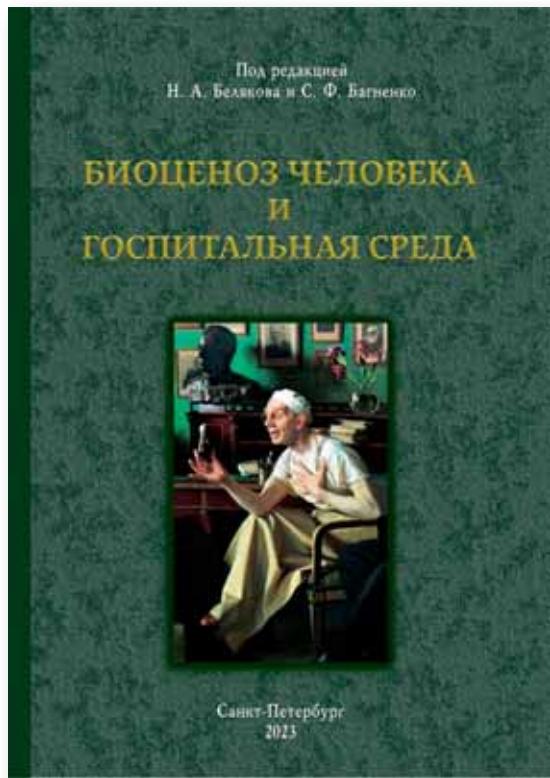
Вирус SARS-CoV-2 способен к активной репликации в структурах нервной системы, что свидетельствует о его нейротропности и способности к нейроинвазии. Механизмы и клинические проявления поражения нервной системы при COVID-19 многообразны и варьируют от легких бессимптомных форм до тяжелых фатальных осложнений. В настоящее время преобладают легкие или бессимптомные формы течения заболевания, но с учетом противоречивых и малочисленных данных о возможной длительности персистенции вируса в структурах нервной системы стоит сохранять настороженность в отношении возможных последствий перенесенной пандемии.

## Список литературы

1. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Боева Е.В. и др. Постковидный сидром у жителей Северо-Запада России: клинико-лабораторные и психоневрологические последствия // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 3. С. 11–24. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-11-24>.
2. Заболотная С.В., Боголепова А.Н., Таирова Р.Т. COVID-19-ассоциированный инсульт // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2021. Т. 121, № 8 2. С. 5–10. <https://doi.org/10.17116/jnevro20211210825>.
3. Кулеш А.А., Дробаха В.Е., Шестаков В.В. Церебральная болезнь мелких сосудов: классификация, клинические проявления, диагностика и особенности лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2019. Т. 11, 3S. С. 4–17. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2019-3S-4-17>.
4. Aragao M., Leal M.C., Cartaxo Filho O.Q. et al. Anosmia in COVID-19 associated with injury to the olfactory bulbs evident on MRI // *Am. J. Neuroradiol.* 2020. Vol. 41, No. 9. P. 1703–1706.
5. 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, No. 7. P. 995–998.
6. Bao L., Deng W., Huang B. et al. The pathogenicity of SARS-CoV-2 in hACE2 transgenic mice // *Nature*. 2020. Vol. 583, No. 7818. P. 830–833.
7. Beyrouti R, Adams ME, Benjamin L. et al. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2020. Vol. 91, No. 8. P. 889–891. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2020-323586>.
8. Bilinska K., Jakubowska P., Von Bartheld C.S., Butowt R. Expression of the SARS-CoV-2 entry proteins, ACE2 and TMPRSS2, in cells of the olfactory epithelium: Identification of cell types and trends with age // *ACS Chem Neurosci.* 2020. Vol. 11, No. 11. P. 1555–1562.
9. Bryche B., St. Albin A., Murri S. et al. Massive transient damage of the olfactory epithelium associated with infection of sustentacular cells by SARS-CoV-2 in golden Syrian hamsters // *Brain Behav Immun.* 2020. Vol. 89. P. 579–586.
10. Bulfamante G., Chiumello D., Canevini M.P. et al. First ultrastructural autopsy findings of SARS-CoV-2 in olfactory pathways and brainstem // *Minerva Anestesiol.* 2020. Vol. 86, No. 6. P. 678–679.
11. Buzhdyan 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.
12. Hu J., Jolkkonen J., Zhao C. Neurotropism of SARS-CoV-2 and its neuropathological alterations: Similarities with other coronaviruses // *Neurosci Biobehav Rev.* 2020;119:184–93
13. Iba T., Levy J.H., Warkentin T.E. et al.; Scientific and Standardization Committee on DIC, and the Scientific and Standardization Committee on Perioperative and Critical Care of the International Society on Thrombosis and Haemostasis. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation // *J. Thromb. Haemost.* 2019. Vol. 17, No. 11. P. 1989–1994. <https://doi.org/10.1111/jth.14578>.
14. Li Z., Huang Z., Li X. et al. Bioinformatic analyses hinted at augmented T helper 17 cell differentiation and cytokine response as the central mechanism of COVID-19-associated Guillain-Barre syndrome // *Cell Prolif.* 2021. Vol. 54, No. 5. e13024.

15. Lu J., Zuo X., Cai A. et al. Cerebral small vessel injury in mice with damage to ACE2-expressing cerebral vascular endothelial cells and post COVID-19 patients // *Alzheimers Dement.* 2024. Nov. Vol. 20, No. 11. P. 7974–7988. doi: 10.1002/alz.14279. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39352003. Vol. PMCID: PMC11567838.
16. Marchionni E., Ravaglia S., Montomoli C. et al. Postinfectious neurologic syndromes. A prospective cohort study. 2013. Vol. 80, No. 10. P. 882–889.
17. McCray P.B.Jr., Pewe L., Wohlford-Lenane C. et al. Lethal infection of K18-hACE2 mice infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus // *J. Virol.* 2007. Vol. 81, No. 2. P. 813–821.
18. 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, No. 2. P. 168–175.
19. Mukandala G., Tynan R., Lanigan S., O'Connor J.J. The effects of hypoxia and inflammation on synaptic signaling in the CNS // *Brain Sci.* 2016. Vol. 6, No. 1. P. 6.
20. Muoio V., Persson P.B., Sendeski M.M. The neurovascular unit — concept review // *Acta Physiologica (Oxf).* 2014. Apr; Vol. 210, No. 4. P. 790–798. doi: 10.1111/apha.12250.
21. Nannoni S., de Groot R., Bell S., Markus H.S. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis // *Int. J. Stroke.* 2021. Vol. 16, No. 2. P. 137–149. <https://doi.org/10.1177/1747493020972922>.
22. 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, No. 7. P. 699–702.
23. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // *Arch. Virol.* 2023. Jun 1; Vol. 168, No. 6. P. 171. doi: 10.1007/s00705-023-05801-x. PMID: 37261613; PMCID: PMC10232347.
24. Placantonakis D.G., Aguero-Rosenfeld M., Flaifel A. et al. SARS-CoV-2 Is Not Detected in the Cerebrospinal Fluid of Encephalopathic COVID-19 Patients // *Front Neurol.* 2020. Dec 11. Vol. 11. P. 587384. doi: 10.3389/fneur.2020.587384. PMID: 33362695. Vol. PMCID: PMC7759491.
25. Politi L.S., Salsano E., Grimaldi M. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 8. P. 1028–1029.
26. Satarker S., Nampoothiri M. Involvement of the nervous system in COVID-19: The bell should toll in the brain // *Life Sci.* 2020. Vol. 262. P. 118568.
27. Sekendiz Z., Clouston S.A.P., Morozova O. et al. Assessment and characterization of COVID-19 related cognitive decline: results from a natural experiment // *MedRxiv.* 2023. Vol. 2023. 11.06.23298101. <https://doi.org/10.1101/2023.11.06.23298101>.
28. Septyaningrias D.E., Susilowati R. Neurological involvement of COVID-19: From neuroinvasion and neuroimmune crosstalk to long-term consequences // *Rev. Neurosci.* 2021. Vol. 32, No. 4. P. 427–442.
29. Spence J.D., de Freitas G.R., Pettigrew L.C. et al. Mechanisms of Stroke in COVID-19 // *Cerebrovasc Dis.* 2020. Vol. 49, No. 4. P. 451–458. <https://doi.org/10.1159/000509581>.

30. Stein S.R., Ramelli S.C., Grazioli A. et al. SARS-CoV-2 infection and persistence in the human body and brain at autopsy // *Nature*. 2022. Dec. Vol. 612, No. 7941. P. 758–763. doi: 10.1038/s41586-022-05542-y. Epub 2022 Dec 14. PMID: 36517603; PMCID: PMC9749650.
31. Suzuki Y., Takeda M., Obara N. et al. Olfactory epithelium consisting of supporting cells and horizontal basal cells in the posterior nasal cavity of mice // *Cell Tissue Res*. 2000. Vol. 299, No. 3. P. 313–325.
32. Torices S., Cabrera R., Stangis M. et al. Expression of SARS-CoV-2-related receptors in cells of the neurovascular unit: implications for HIV-1 infection // *Journal of Neuroinflammation*. 2021. Vol. 18. P. 167. <https://doi.org/10.1186/s12974-021-02240-2>.
33. Valderrama E.V., Humbert K., Lord A. et al. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Infection and Ischemic Stroke // *Stroke*. 2020. Vol. 51, No. 7. P. 124–127. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.03045>.
34. Van den Berg B., Walgaard C. et al. Guillain-Barre syndrome: Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis // *Nat. Rev. Neurol*. 2014. Vol. 10, No. 8. P. 469–482.
35. Villarreal I.M., Morato M., Martinez-Ruiz Coello M. et al. Olfactory and taste disorders in health-care workers with COVID-19 infection // *Eur. Arch. Otorhinolaryngol*. 2021. Vol. 278, No. 6. P. 2123–2127.
36. Von Weyhern C.H., Kaufmann I., Neff F., Kremer M. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcome // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10241. e109.
37. Wang T., Town T., Alexopoulou L. et al. Toll-like receptor 3 mediates West Nile virus entry into the brain causing lethal encephalitis // *Nat. Med*. 2004. Vol. 10. P. 1366–1373.
38. Wang X., Huang K., Jiang H. et al. Long-term existence of SARS-CoV-2 in COVID-19 patients: Host immunity, viral virulence, and transmissibility // *Virologica Sinica*. 2020. Vol. 35, No. 6. P. 793–802. <https://dx.doi.org/10.1007/s12250-020-00308-0>.
39. Wolfel R., Corman V.M., Guggemos W. et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019 // *Nature*. 2020. Vol. 581, No. 7809. P. 465–469. <https://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2196-x>.
40. Wrapp D., Wang N., Corbett K.S. et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation // *Science*. 2020. Mar 13; Vol. 367, No. 6483. P. 1260–1263. doi: 10.1126/science.abb2507.
41. Yachou1 Y., El Idrissi A., Belapasov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurological Sciences*. 2020. Vol. 41. P. 2657–2669. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04575-3>.
42. Yu X., Ji C., Shao A. Neurovascular Unit Dysfunction and Neurodegenerative Disorders // *Frontiers in Neuroscience*. 2020. Apr 29. Vol. 14. P. 334. doi: 10.3389/fnins.2020.00334.



Монография посвящена теме взаимодействия биоценоза человека и окружающей среды. Организм индивидуума рассматривается как открытая биологическая система, которая находится в постоянной связи с внешним миром. Особое внимание уделено проблеме пребывания человека в чужеродной госпитальной среде, что в значительной мере сопряжено с риском возникновения психических расстройств, соматических и инфекционных осложнений. Авторы, основываясь на собственном и мировом опыте, с современной точки зрения освещают вопросы взаимодействия микро- и макромира. Внимание акцентируется на важных проблемах и нерешенных вопросах оказания амбулаторной и стационарной медицинской помощи с предложением основных путей их решения. Показаны необходимость и целесообразность улучшения качества госпитальной среды и ее опасность как источника инфекций, в том числе в период эпидемий.

Книга предназначена для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

## ГЛАВА 3

### КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА ПО МАТЕРИАЛАМ АНКЕТИРОВАНИЯ И УГЛУБЕННОГО ОБСЛЕДОВАНИЯ В ПЕРИОД С 2023–2025 ГГ.

*B. В. Рассохин, Е. В. Загальская, А. О. Норка, Н. Б. Халезова,  
А. А. Книжникова, Е. И. Виноградова, Я. Б. Кушнир, Н. А. Арсентьевая,  
Н. А. Томолян, Н. А. Беляков*

Постковидный синдром (ПКС), или «длительный COVID-19» (англ. Long COVID) во всем мире негативно повлиял на жизни миллионов людей и продолжает увеличивать нагрузку на системы здравоохранения и социального обеспечения [6]. Несмотря на то, что большинство пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, выздоравливают в течение нескольких недель, ПКС в среднем развивается в 10–20% случаев и поражает людей всех возрастов. И если ранее полагалось, что в группе риска в большей мере находятся пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой или крайне тяжелой форме, то в настоящее время долгосрочные последствия также наблюдаются у людей с легкой формой заболевания, которым не требовалась госпитализация [1]. Следствием этого является широко распространенный глобальный вред здоровью, благополучию и средствам к существованию людей — каждый десятый человек, у которого развивается ПКС, прекращает работать, что приводит к значительным экономическим потерям.

Согласно экспертным оценкам в мире более 65 млн человек испытывают последствия перенесенной новой коронавирусной инфекции в виде ПКС — изнурительного постинфекционного состояния с общими симптомами усталости, одышки и обострения хронических заболеваний [5]. Проявления НКС отличаются гетерогенностью и нередко мультисистемностью, могут меняться со временем. В числе основных последствий COVID-19 рассматриваются и психоневрологические нарушения, а в структуру ПКС наряду с общесоматическими симптомами включены тревожно-депрессивные расстройства, астения, когнитивные нарушения, нарушения сна и другие психические расстройства, что определяет необходимость углубленного исследования неврологических и психических нарушений с целью оптимизации ведения пациентов, перенесших COVID-19.

В патогенезе поражения органов, включая нервную систему, при ПКС рассматривают такие ключевые механизмы, как: наличие персистирующих вирусных резервуаров, иммунная дисрегуляция и воздействие воспалительных реакций [8], формирование аутоиммунных процессов, реактивация латентных герпесвирусов [7], микрососудистая и эндотелиальная дисфункция [9], дисбиоз микробиоты и др. Однако в настоящее время не существует общего мирового консенсуса о природе данного состояния и однозначных факторах риска его развития, что побуждает медицинское сообщество к дальнейшему исследование данной проблемы [2–4].

Настоящий научный проект был направлен на изучение структуры и особенностей поражений нервной системы при COVID-19 в зависимости от периода течения заболевания, локализации и степени тяжести клинических проявлений, индивидуальных характеристик человека с целью ранней диагностики, оптимизации комплексного лечения, включая противовирусную терапию, профилактики последствий и осложнений, реабилитации пациентов с полиморфными психоневрологическими нарушениями.

### **3.1. Материалы и методы исследования**

Сбор материала и обследование участников исследования проводились на клинических базах ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера Роспотребнадзора и ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова» Минздрава России при финансовой поддержке Российского научного фонда № 23-45-10017 в рамках российско-белорусского сотрудничества. Исследование было одобрено к проведению Этическим комитетом ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии имени Пастера № 84 от 16 февраля 2023 г. При включении в исследование лиц, перенесших новую коронавирусную инфекцию, было получено добровольное информированное согласие на участие и обработку персональных данных.

Настоящая работа представляет собой систематическое региональное клинико-эпидемиологическое исследование, первый этап которого предполагал проведение анкетирования людей, направленного на получение сведений о перенесенном COVID-19, субъективной оценке физического и психического здоровья респондентов как до заболевания, так в постковидном периоде. Второй этап включал в себя углубленное обследование людей, переболевших новой коронавирусной инфекцией, и был направлен на получение сведений о течении заболевания, наличии сопутствующей патологии, объективной оценке физического и психического здоровья в постковидном периоде.

Критериями включения в исследование были: возраст респондентов от 18 до 60 лет; факт перенесенной COVID-19, подтвержденный методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) SARS-CoV-2; наличие временной связи между перенесенным заболеванием и развитием основных жалоб на состояние соматического и ментального здоровья. Согласно общепринятым критериям, наличие ПКС определялось персистенцией комплекса психоневрологических и сомати-

ческих симптомов более 12 недель, которые развились во время или после COVID-19<sup>1</sup>.

С целью выполнения первого этапа исследования была разработана специальная анкета, вопросы которой были распределены на блоки: 1) общая информация, 2) сведения о перенесенной COVID-19 и профилактике, 3) состояние физического и психического здоровья до COVID-19. Конструкция вопросов была представлена открытыми и закрытыми вопросами, с возможностью выбора наиболее подходящего варианта и указания примечаний к некоторым ответам. Первый блок вопросов был направлен на определение социально-демографических характеристик. Сведения о профилактике и перенесенном заболевании акцентировали внимание на частоте выявления у пациента новой коронавирусной инфекции, тяжести заболевания, наличии случаев госпитализации в связи с тяжестью болезни, необходимости кислородной поддержки, выраженности психотравмирующего факта заболевания для пациента. Данный блок также содержал вопросы о проведении специфической профилактики и используемых препаратов. Цель следующего раздела была связана с оценкой повседневной физической активности до заболевания COVID-19, выявлением психических, когнитивных и неврологических нарушений в анамнезе. Дополнительно респонденту было предложено определить наличие и степень тяжести основных психопатологических, неврологических, когнитивных и общесоматических симптомов по шкале «Не беспокоит — Слабо — Умеренно — Чрезвычайно сильно». Всего было выделено 38 симптомов, которые включали: нарушение памяти, концентрации внимания, утомляемость, тревога, наличие панических атак, болей различных локализаций и др.

В рамках первого этапа исследования было проведено анкетирование 3500 респондентов. В группу углубленного обследования с 2022 по 2025 г. вошли 300 участников, у которых были оценены социально-демографические и клинико-лабораторные индивидуальные данные. Сбор анамнеза о жизни и заболевании пациента проводился следующими специалистами — врачом-инфекционистом, неврологом, психиатром-наркологом и медицинским психологом. Физикальный осмотр всех участников осуществлялся с измерением основных антропометрических показателей, артериального давления, температуры тела и уровня насыщения кислородом крови. В рамках неврологического обследования оценка таких когнитивных сфер, как внимание и концентрация, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию проводилась с использованием Монреальской шкалы оценки когнитивных функций (от англ. Montreal Cognitive Assessment, MoCA). Для оценки психоэмоционального состояния применялись методики «Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)» и «Симптоматический опросник SCL-90». Клинико-психологическая беседа учитывала жалобы на момент обследования, хронические заболевания и т.д.

<sup>1</sup> <https://www.england.nhs.uk/coronavirus/post-covid-syndrome-long-covid/>, дата обращения 30.09.2024 г.

Основными аспектами изучения стали:

- 1) кратковременная и долговременная механическая память;
- 2) кратковременная и долговременная логическая память;
- 3) психомоторный темп, устойчивость и врабатываемость внимания;
- 4) динамический, кинестетический и пространственный праксис;
- 5) зрительно-предметный, зрительно-пространственный, слуховой гноэзис и ориентировка в схеме тела;
- 6) скрининг выраженности тревожных и депрессивных тенденций, психо-патологической симптоматики и степени когнитивных нарушений.

Нейропсихологическая и патопсихологическая диагностика у лиц с постковидным синдромом проводилась с помощью: методики «10 слов» А. Р. Лурия, методики «Таблицы Шульте», субтеста из батареи «Тест памяти Векслера» на логическую память, нейропсихологических проб для исследования функций праксиса («Кулак — ребро — ладонь», «Проба праксиса позы пальцев», «Проба Хэда»), функций гноэзиса («Незаконченные изображения предметов», «Узнавание времени на схематичных часах», слуховые пробы и пробы на ориентировку в схеме тела), Госпитальной шкалы тревоги и депрессии (HADS). Участникам было предложено пройти опросник «Тип отношения к болезни» (ТОБОЛ), «Опросник качества жизни» (ВОЗКЖ-26).

В перечень выполненных лабораторных показателей вошли следующие исследования:

1) общеклинический и биохимический (n=300): общий анализ крови с лейкоцитарной формулой и скоростью оседания эритроцитов (СОЭ) с микроскопией мазка при патологических изменениях в лейкоцитарной формуле; общий билирубин, общий белок, ферритин, аланинаминотрансфераза (АЛТ), аланинаминотрансфераза (АСТ), гамма-глутамилтранспептидаза (ГГТП), щелочная фосфатаза (ЩФ), протромбиновый индекс (ПТИ), международное нормированное отношение (МНО), АЧТВ, D-димер, фибриноген, креатинин, креатинфосфоркиназа (КФК), про-калльцитонин; лактатдегидрогеназа (ЛДГ), глюкоза и общий холестерин крови, С-реактивный белок;

2) иммунологические исследования (n=152). Для оценки содержания субпопуляций лимфоцитов периферической крови применяли метод проточной цитометрии. Анализировали основные субпопуляции лимфоцитов: Т-лимфоциты-хеллеры (CD45+CD3+CD4+), Т-цитотоксические лимфоциты (CD45+CD3+CD8+), В-лимфоциты (CD45+CD3-CD19+), NK-клетки (CD3-CD16+CD56+), NKT клетки (CD3+CD16+CD56+) с использованием панели моноклональных антител: CD3-FITC/CD16-PE+CD56-PE/CD45-PerCP-Cy5.5/CD4-PE-Cy7/CD19-APC/CD8-APC-Cy7 в формате BD 6-color TBNK Multitest (BD Biosciences, США) на проточном цитометре FACS Canto II (Becton Dickinson, США). Для каждого из образцов анализировали не менее 10 000 лимфоцитов. Абсолютные значения субпопуляций лимфоцитов были получены с использованием результатов гематологического анализа, проведенного на гематологическом анализаторе Pentra 60 (HORIBA ABX, Франция).

Анализ данных проводили с использованием программ FACS Diva (Becton Dickinson, США).

Анализ цитокинового профиля в плазме крови проводился методом мультиплексного анализа по технологии xMAP (Luminex, США) с использованием наборов с магнитными частицами Bio-Plex Pro Human Chemokine Assay (Bio-Rad, США) согласно инструкции фирмы-производителя. В рамках анализа определяли концентрации (в пг/мл) следующих цитокинов и хемокинов: GM-CSF, IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-12, IL-13, IL-17, MCP-1, MIP-1 $\beta$ , TNF $\alpha$ . Регистрацию и анализ данных проводили на приборе Luminex MAGPIX (Luminex, США).

В качестве контрольных образцов использовался биологический материал, полученный от пациентов Медицинского центра Института Пастера, которые не предъявляли жалоб на симптомы, связанные с перенесенным COVID-19, не имели впервые выявленных соматических или неврологических нарушений. В исследование включено 30 человек; медиана возраста составила 39 (35; 45) лет, преобладали женщины — 74% (n=23), доля мужчин составила 23% (n=7).

Для диагностики иммунодефицитных состояний проведено количественное определение эксцизионных колец TREC и KREC (n=257) с использованием «Набора реагентов для количественного определения эксцизионных колец TREC и KREC методом ПЦР с детекцией в режиме реального времени (TREC-KREC Amp PS)» (ФБУН НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Пастера). Параметры реакции были установлены в соответствии с рекомендациями производителя. Детекция осуществлялась флуоресцентным методом по каналам HEX, FAM, ROX и Cy5 на амплификаторе CFX96 (Bio-Rad).

Определение маркеров аутоиммунных заболеваний (n=80) включало определение антинуклеарного фактора (АНФ) на клеточной линии HEp-2 с описанием 6 типов свечения, антинейтрофильных цитоплазматических антител (АНЦА) класса IgG, аутоантител к эндотелиальным клеткам пупочной вены человека (HUVEC) класса IgG для диагностики васкулитов крупных сосудов, антител к экстрагируемому нуклеарному антигену — ЭНА/ENA скрининг, скрининг папрапротеинов в сыворотке крови (иммунофиксация с поливалентной антисывороткой к IgG, IgA, IgM, каппа-, лямбда-цепям). При выполнении работ были использованы методы непрямой реакции иммунофлюoresценции (нРИФ) и иммуноферментного анализа (ИФА). Для выполнения исследований были использованы набор реактивов IIFT: Нер2 производства Euroimmun (Германия), Granulocyte Mosaic 13 Euroimmun (Германия), Huvec Euroimmun (Германия), с использованием антител FITC-меченых против IgG; ENAscreen, Orgentec Diagnostika (Германия), HYDRAGEL 9 IF производства Sebia (Франция), с использованием поливалентной антисыворотки к IgG, IgA, IgM, каппа-, лямбда-цепям PENTAVALENT.

Серологическая диагностика инфекционных заболеваний проведена у 257 пациентов. В перечень проведенных исследований вошли: HBsAg («ДС-ИФА-HBsAg»); Anti-HBs («ДС-ИФА-АНТИ-HBsAg»); Anti-HBc IgG (АО «Вектор-Бест»);

Anti-HCV («МилаЛаб-ИФА-АНТИ-HCV»); Anti-HDV («ИФА-АНТИ-HDV»); CMV IgM/G («ВектоЖМВ-IgM/G»); ВЭБ IgM, EA, NA («ВекторВЭБ-VCA-IgM», «ВекторВЭБ-EA-IgG», «ВекторВЭБ-NA-IgG»); ВПГ М и IgG («ВекторВПГ-IgM и IgG»); ВПГ-6 («HHV-6-IgG-ИФА-Бест»); Sars-CoV-2 IgG («SARS-CoV-2-IgG-ИФА-БЕСТ»). Ag/At HIV («МилаЛаб-ИФА-ВИЧ-АГ+АТ»), тест-система иммуноферментная для одновременного выявления антител к вирусам иммунодефицита человека 1 и 2 типов (ВИЧ-1 и ВИЧ-2), ВИЧ-1 группы О и антигена ВИЧ-1 (p24) «НПО «Диагностические системы»); микрореакция на сифилис («Антикардиолипин-ПР-Бест»).

Молекулярно-генетические исследования (n=257) были направлены на выявление РНК ВИЧ и вируса гепатита С, ДНК вируса гепатита В, ВПГ 1,2 типов, ВЭБ, ЖМВ, ВГЧ 6-го типа в крови методом ПЦР.

Экстракцию ДНК (n=130) осуществляли с использованием коммерческого набора «НК-Магно-UltraPure-A» (ООО «ЛабПэк», Россия) и автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот «Auto-Pure 96» («Allsheng», Китай), согласно инструкциям производителей. Концентрацию и чистоту исследуемой ДНК определяли по соотношению A260/A280 на приборе «NanoDrop One» (Thermo Scientific, США).

В исследовании первого года проекта выделение суммарной РНК из замороженных образцов осуществляли фенол-хлороформной экстракцией с последующей доочисткой образцов на колонках. Была измерена концентрация выделенной суммарной РНК во всех образцах, часть отобрана для синтеза комплементарной ДНК, остальной объем был заморожен и сохранен при –70° С для дальнейших анализов. Осужденжен синтез комплементарной ДНК с использованием случайных декамерных праймеров и ревертазы MMLV. Использованы пары праймеров для продуктов транскрипции двух генов, *sdhα* и *s100a12*. Первый ген был выбран в качестве референсного, тогда как второй может выступать маркером периферической крови при аутоиммунных, воспалительных и нейродегенеративных заболеваниях. Были подобраны селективные пары праймеров для постановки РТ-ПЦР.

Для определения полиморфных вариантов генов *IL-6*, *IL-10* проводили ПЦР с использованием набора реагентов «ПЦР-микс» (Синтол, Москва) на термоциклире CFX96 (Bio-Rad, США). Для проведения реакции были подобраны специфические олигонуклеотидные праймеры. Последовательности праймеров подбирали с помощью программы OligoAnalyzer (IDT, США)<sup>1</sup>.

В течение 2022 г. методами нейровизуализации (структурная МРТ, <sup>1</sup>Н-магнитно-резонансная спектроскопия) обследовано 20 пациентов, ранее перенесших COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, в возрасте 18–60 лет с жалобами на когнитивные или неврологические нарушения. Критериями исключения были: острые грубые неврологическая симптоматика (ОНМК,

<sup>1</sup> <https://www.idtdna.com/pages/tools/oligoanalyzer>. Специфичность праймеров проверяли в программе BLAST [<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>].

энцефалит, PRESS, аутоиммунное поражение головного мозга и т.д.), нахождение на ИВЛ во время лечения острой фазы заболевания, травмы головы и психоневрологические заболевания в анамнезе, употребление психоактивных веществ, злоупотребление алкоголем. МРТ выполнялась на томографе SIGNA Architect 3 Тл (GE HealthCare, General Electric, США) с использованием 16-канальной катушки для головы и шеи. Объем структурной МРТ в обоих случаях был стандартным и включал T2-ВИ, T2-FLAIR, DWI, SWAN, T1-ВИ. 1Н-МРС суправентрикулярных отделов белого вещества и медиальной коры лобных и теменных долей выполнялась с использованием метода объема-сélection PROBE с TE=35 мс с широким диапазоном метаболитов, TR=1700 мс, размер voxеля (10×10×15 мм). Поле интереса (FOV) было представлено не менее 10×8 voxелями, включая белое и серое вещество полушарий головного мозга.

Шесть полос REST применялись для подавления сигнала от жира костей черепа, протокол включал автоматические процедуры шиммирования и подавления сигнала доминирующего пика воды. Для анализа данных использовалось программное обеспечение FuncTool. Для оценки были выбраны voxели с FWHM <0,1 для пиков воды и целевых метаболитов.

Хранение результатов производилась с использованием программы MS Excel 2010. Статистическая обработка и анализ данных выполнялись с использованием программной среды Python 3.12 с применением следующих специализированных библиотек: pandas и numpy — для загрузки, очистки, трансформации и структурирования данных; scipy.stats — для реализации статистических методов, включая критерий Шапиро–Уилка (проверка нормальности распределения), непараметрические тесты Манна–Уитни и Краскела–Уоллиса (для межгрупповых сравнений), а также корреляционный анализ с оценкой p-значений; seaborn и matplotlib — для визуализации результатов в виде box-plot, тепловых карт корреляционных матриц и столбчатых диаграмм; scikit-learn — для стандартизации данных и кластерного анализа. Ввиду ненормального распределения большинства показателей, для сравнения групп применялись непараметрические критерии с поправкой на множественные сравнения. Корреляционный анализ включал построение матриц с указанием коэффициентов корреляции и их статистической значимости. Все вычисления были выполнены с уровнем значимости p=0,05.

### **3.2. Результат проведенного опроса участников исследования (n=3500)**

*Социально-демографическая характеристика.* Средний возраст опрашиваемых составил 39,3 года (медианный возраст 39,0 лет). Исследуемая когорта была представлена преимущественно женщинами (71,1%) в возрасте от 26 до 55 лет, что может быть обусловлено их большим вниманием к своему состоянию здоровья и обращаемостью за медицинской помощью.

На момент включения в исследования большинство участников были трудоустроены (71,3%), об отсутствии трудовой занятости сообщали 437 человек

(12,5%), проходили обучение в высших учебных заведениях 11,4% опрашиваемых, на долю пенсионеров пришлось 4,7%. Группа трудоустроенных людей являлась самой многочисленной и самой старшей по среднему возрасту. Также наблюдалась значительная доля медицинских работников (17,7% трудоустроенных).

**Анализ перенесенных случаев COVID-19.** Около  $\frac{2}{3}$  анкетированных сообщали об одном подтвержденном случае COVID-19, 214 (6,1%) — о трех и более случаях заболевания. Подавляющее большинство пациентов перенесли заболевание в легкой или среднетяжелой форме, не требующей госпитализации. Однако у каждого седьмого (14,9%) была диагностирована пневмония. Среди госпитализированных пациентов (9,3%) более половины нуждались в кислородной поддержке, 1,5% находились в ОРИТ, что подчеркивает серьезность течения болезни в этой подгруппе (табл. 3.1).

Таблица 3.1  
Характеристики перенесенного заболевания COVID-19

Параметр	Количество пациентов, абс. ч. (%)
<b>Количество перенесенных случаев COVID-19</b>	
1	2418 (69,1)
2	855 (24,4)
3 и более	214 (6,1)
<b>Развитие пневмонии</b>	
Нет	2979 (85,1)
Да	521 (14,9)
<b>Факт госпитализации</b>	
Нет	3176 ((90,7))
Да	324 (9,3)
<b>Показатели для госпитализированных пациентов (n=324)</b>	
Получали кислородную поддержку*	190 (58,6)
Находились в реанимации*	54 (16,7)

\* Показатели реанимации и кислородной поддержки рассчитаны от числа госпитализированных.

Опрашиваемые чаще сообщали, что заболевание, вызванное SARS-CoV-2, сопровождалось повышением температуры тела (74,1%), одышкой (50,9%), снижением показателей сатурации крови ниже нормальных значений (22,1%), признаками нарушения сознания (12,1%) (рис. 3.1).

Вакцинированы против коронавирусной инфекции 59,9% человек, при этом в исследуемой популяции «Гам-КОВИД-Вак» была наиболее часто используемой вакциной, большинство вакцинированных (90,2%) получили лишь одну

дозу, что может указывать на преобладание однокомпонентной схемы (например, «Спутник Лайт») (рис. 3.2).

Таким образом, выборка характеризовалась преобладанием нетяжелых форм COVID-19, что согласовалось с общей возрастной структурой (средний возраст 39 лет без представителей группы 60+). Охват вакцинацией в когорте был высоким, со значительным преобладанием векторных вакцин отечественных производителей.

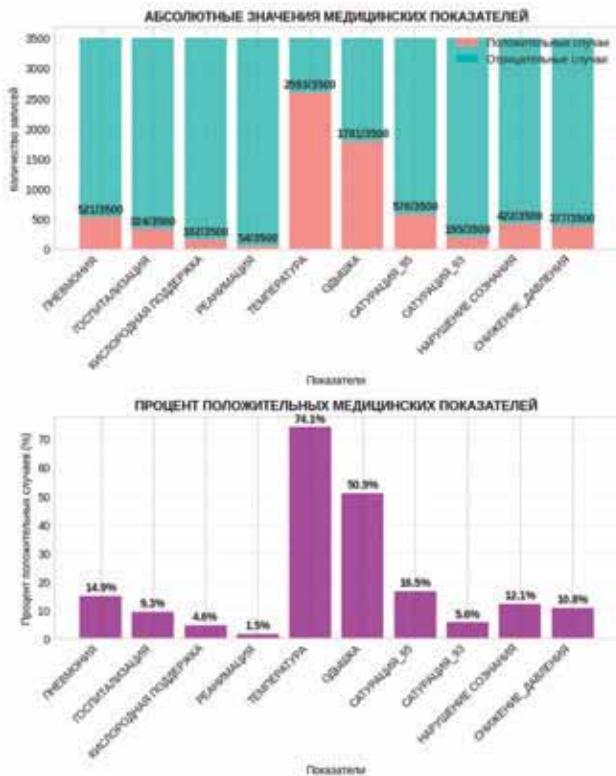
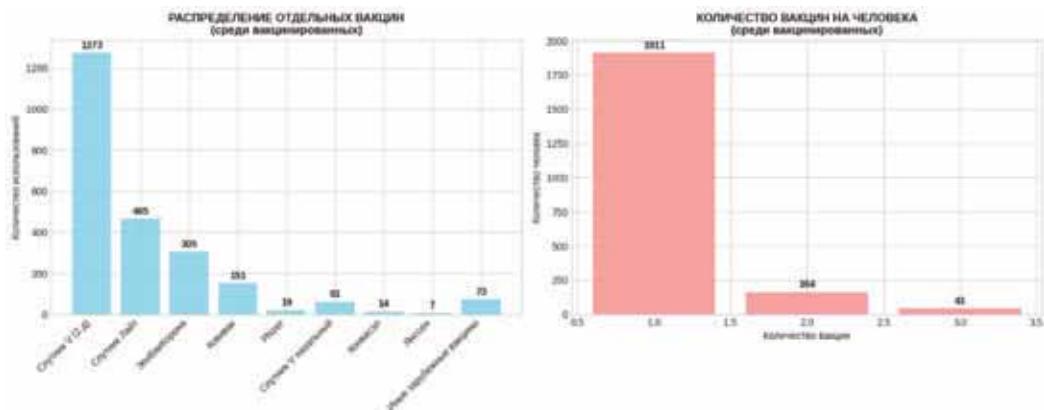


Рис. 3.1. Показатели тяжести течения COVID-19 у опрошенных (в абсолютных величинах)

**Уровень стресса в острой фазе.** Заболевание более чем у 48% пациентов сопровождалось средним и высоким уровнем стресса, что указывает на значительное психологическое воздействие как самой инфекции, так и пребывания в сложной стрессовой ситуации, обусловленной факторами пандемии COVID-19: страх за жизнь и неопределенность прогноза, госпитализация и пребывание в ОИТ с инвазивными вмешательствами (интубация, седация), одышка и другие угрожающие телесные симптомы, изоляция от близких, ограничение контактов, информационный поток и дезинформация в СМИ, стигматизация, страх заразить родных и др.

**Посещение специалистов до COVID-19: структура и причины.** Анализ обращений за медицинской помощью до перенесенного заболевания позволяет

оценить исходное состояние здоровья и наличие фоновой патологии в исследуемой группе. Для углубленного рассмотрения данного аспекта проведен анализ обращений к четырем специалистам: неврологу, психологу, психиатру и наркологу (табл. 3.2).



**Рис. 3.2.** Количество вакцинаций различными вакцинами (а) и количество вакцин на человека (б)

Таблица 3.2  
Структура обращаемости к специалистам до COVID-19

Характер обращения	Количество пациентов, абс. ч. (%)
Не обращались	1750 (50,0)
Обращались к одному специалисту	1353 (38,7)
Обращались к двум и более специалистам	397 (11,3)
Всего пациентов, обращавшихся к специалистам	1750 (50,0)

Данные показывают, что выборка разделилась поровну: 50% пациентов не имели задокументированных обращений к указанным специалистам, в то время как другие 50% — обращалась. Каждый третий пациент (35,8%) до COVID-19 обращался к неврологу. Среди всех, кто хоть раз посещал указанных специалистов, эта доля возрастает до 71,6%, что указывает на высокую распространенность неврологических жалоб в исходной рассматриваемой группе (рис. 3.3).

Характерна и значительная доля обращений за психиатрической помощью: комбинированно, психолога и/или психиатра посещало в сумме около 25%. Важно отметить наличие группы пациентов (11,3%), консультировавшихся у нескольких специалистов, и особенно группы с комбинацией трех и более специалистов (4,8%). При рассмотрении последней группы можно говорить о сложной сочетанной патологии, что требует отдельного внимания при сопровождении этих пациентов в постковидном периоде.

Обнаруженный выраженный «nevрологический» и «психический» статус выборки может рассматриваться в качестве потенциально значимого предиктора как в восприимчивости к инфекции, так и в характере выраженности постковидных симптомов. У пациентов с четко идентифицированными причи-

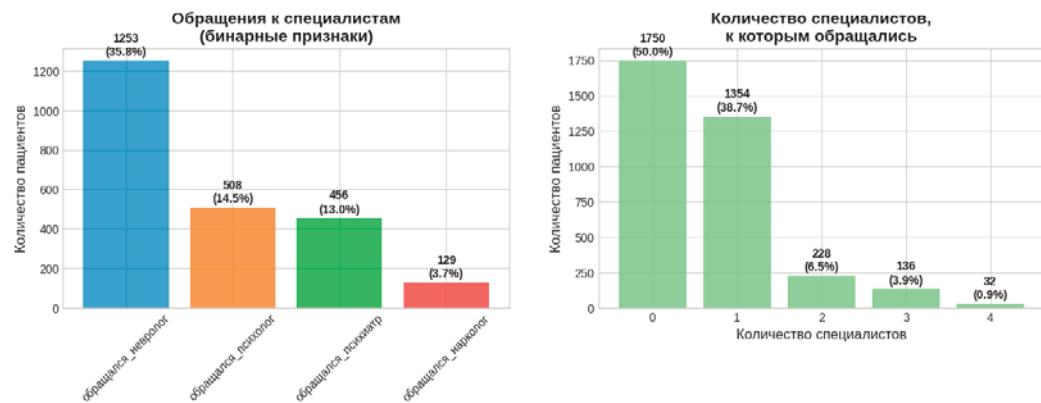


Рис. 3.3. Распределение обращений к специалистам

нами обращений преобладают проблемы, связанные с психическим здоровьем (10,2%), неврологическими (7,4%) и опорно-двигательными (6,4%) нарушениями (табл. 3.3).

Таблица 3.3

Причины обращений к специалистам до заболевания COVID-19

Причина обращения	Количество пациентов, абс. ч. (%)
Не обращался к специалистам	1251 (35,7)
Другие/неклассифицированные причины	1297 (37,1)
Психическое здоровье	358 (10,2)
Неврологические проблемы	258 (7,4)
Опорно-двигательные нарушения	223 (6,4)
Комбинированные причины (неврологические + психические)	29 (0,8)
Комбинированные причины (неврологические + опорно-двигательные)	20 (0,6)
Кардиологические проблемы	13 (0,4)
Общесоматические жалобы	7 (0,2)
Обследование	4 (0,1)

Характерна незначительная доля соматической патологии: на кардиологические и общесоматические жалобы приходилось менее 0,5% обращений, что

может быть связано как с низкой распространенностью данных патологий, так и с особенностями сбора данных.

Исходно для значительной части выборки (35,7%) не было зафиксировано обращений к другим специалистам, что характерно для относительно молодой трудоспособной популяции. Однако у каждого четвертого-пятого пациента имелись указания на нарушения в нервно-психической сфере, которые в дальнейшем требуют особого внимания в контексте анализа ПКС.

**Жалобы на состояние здоровья после COVID-19.** Для комплексной оценки состояния пациентов после перенесенного COVID-19 был проведен анализ 38 симптомов, на основе которых рассчитан ряд интегральных характеристик, позволяющих объективизировать тяжесть ПКС. Анализ показывает, что в среднем пациенты испытывали 16,4 симптома из 38 оцениваемых. Средняя выраженность каждого симптома находилась на уровне 1,52 балла из 3. Пациенты были распределены по категориям тяжести. В зависимости от используемого алгоритма распределение существенно варьирует, что подчеркивает важность выбранного критерия (табл. 3.4).

Таблица 3.4

#### Распределение пациентов по категориям тяжести постковидного синдрома

Категория тяжести	Критерий 1 (на основе количества и выраженности), абс. ч. (%)	Критерий 2 (на основе суммарной выраженности), абс. ч. (%)
Без симптомов/легкая	535 (15,3)	1584 пациента (45,3)
Умеренная	603 (17,2)	1299 (37,1)
Тяжелая	2362 (67,5)	600 (17,1)
Крайне тяжелая	—	17 (0,5)

Выявлены 10 наиболее выраженных симптомов, отражающих ключевые проявления ПКС:

- 1) быстрая утомляемость (средняя выраженность 1,38 при максимальном 3);
- 2) тревога за близких (1,35);
- 3) тревога за здоровье (1,14);
- 4) слабость, бессилие (1,13);
- 5) сонливость днем (1,13);
- 6) плохая память (1,12);
- 7) нарушения концентрации внимания (1,05);
- 8) общее недомогание (1,02);
- 9) низкая активность (1,00);
- 10) тревога за работу (0,98).

Таким образом, ПКС характеризуется преобладанием трех взаимосвязанных синдромов, которые охватывают 10 наиболее частых проявлений: астенического, тревожных явлений и когнитивных нарушений.

Астенический синдром (быстрая утомляемость (1,38), слабость, сонливость днем (1,13), общее недомогание (1,02), низкая активность (1,00)) проявляется хронической, изнуряющей усталостью, не проходящей после отдыха, ощущением бессилия и снижением физической и психической активности, что указывает на глубокую дисфункцию энергетического метаболизма и вегетативной нервной системы.

Тревожные явления (тревога за близких (1,35), тревога за здоровье (1,14), тревога за работу (0,98)) отражают психосоциальные и эмоциональные последствия болезни, выражаясь в гипертроированном беспокойстве о будущем, катастрофизации телесных ощущений и страхе потери социального и профессионального статуса.

Наконец, когнитивные нарушения (плохая память (1,12), нарушения концентрации внимания (1,05)) составляют суть «мозгового тумана», затрудняя обработку информации, обучение и выполнение сложных задач, что в совокупности с астенией и тревогой приводит к выраженной дезадаптации и значительному снижению качества жизни.

**Восстановление привычного образа жизни после COVID-19.** Среди пациентов, давших конкретный ответ (n=1924), подавляющее большинство (68,5%)

Таблица 3.5

## Агрегированные прогностические настроения пациентов

Прогностическая категория	Количество пациентов, абс. ч.	Доля от общей выборки, %	Доля пациентов, давших ответ, % (n=1924)
Оптимистичные прогнозы (восстановление до 3 мес)	1317	37,6	68,5
в том числе:			
быстро (до 1 мес)	1202	34,3	62,5
1–3 мес	115	3,3	6,0
Пессимистичные прогнозы (более 6 мес или «никогда»)	141	4,0	7,3
в том числе:			
более 6 месяцев	121	3,5	6,3
никогда	20	0,6	1,0
Неопределенные ответы	1820	52,0	—
в том числе:			
нет ответа	1576	45,0	—
затрудняюсь ответить	244	7,0	—

ожидают относительно быстрого возвращения к привычной жизни в срок до 3 месяцев после COVID-19. Лишь небольшая группа (8,5%) ожидает длительного (более 3 месяцев) восстановления или не верит в полное восстановление после болезни (табл. 3.5).

Полученные результаты свидетельствуют о наличии высокого уровня оптимизма относительно сроков восстановления, однако они могут не иметь отношения к объективной оценке реабилитационного прогноза, особенно учитывая, что ПКС часто длится 6 месяцев и более. Завышенные ожидания создают высокий риск фruстрации, разочарования и вторичной депрессии через 3 месяца, когда симптомы сохраняются. Несоответствие между ожиданием быстрого выздоровления и реальностью хронического течения может привести к ухудшению внутренней картины болезни (ВКБ), снижению мотивации к реабилитации и развитию или усилению тревожно-депрессивных расстройств.

Тот факт, что лишь 8,5% пациентов ожидают длительного восстановления (>3 месяцев), указывает на недостаточную информированность широкой круга людей и, возможно, даже части медицинского сообщества о феномене ПКС (Long COVID), который по определению включает симптомы, персистирующие более 12 недель. Результаты подчеркивают необходимость в разработке психообразовательных программ (таких как «Школа пациентов») и в индивидуальных консультациях, направленных на формирование реалистичной ВКБ и адекватных ожиданий от процесса реабилитации.

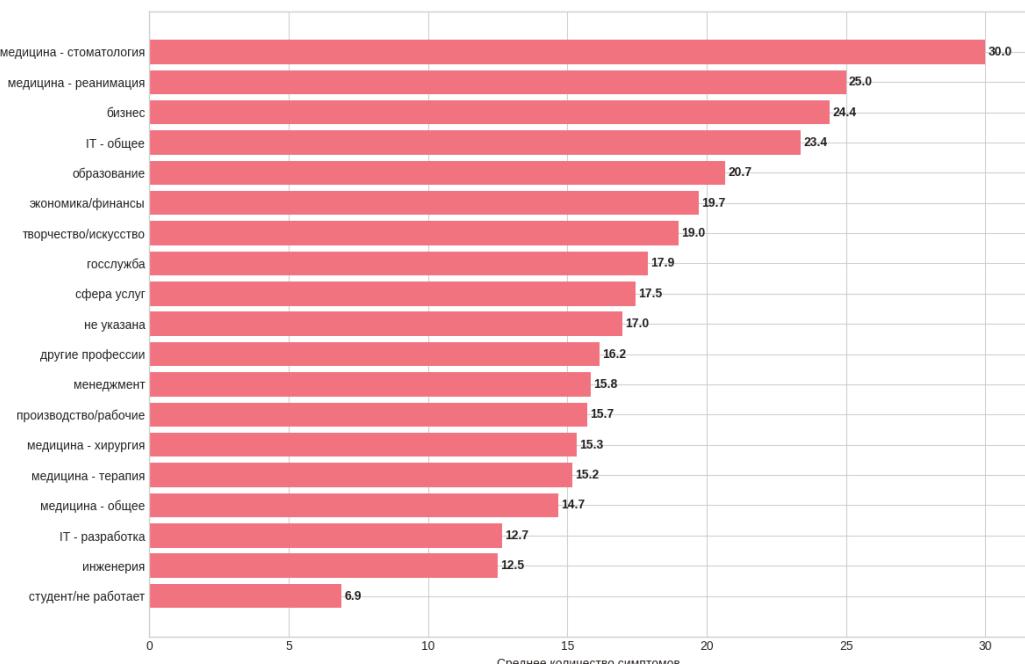
**Преморбидный фон и развитие ПКС.** У респондентов была обнаружена значимая связь между уровнем стресса, а также навязчивых мыслей/страхов до COVID-19 и тяжестью постковидных нарушений: в 52,2% случаев высокий уровень стресса ассоциировался с наличием выраженных симптомов в постковидном периоде. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что предшествовавшие психологические трудности являются основой тяжелых и длительных симптомов по причине не только психологической восприимчивости, но и биологических механизмов (дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, хроническое воспаление, иммунная дисфункция), влияния поведенческих факторов (ухудшение сна, низкая физическая активность, вредные копинг-стратегии), которые замедляют восстановление.

Полученные результаты оправдывают системный учет уровня предшествующего стресса при стратификации риска пациентов после COVID-19 — необходимость раннего скрининга психосоциальных факторов, приоритизации наблюдения и целевых интервенций (техники снижения стресса, когнитивно-поведенческая терапия, программы улучшения сна и физической активности) у людей с высокой исходной стрессовой нагрузкой.

На основе данных о состоянии здоровья до COVID-19 были выделены два устойчивых кластера пациентов: *кластер 0* (n=1412, 40,3%): средняя выраженность симптомов — 38,70%, интегральная тяжесть симптомов — 38,6%; *кластер 1* (n=2088, 59,7%): средняя выраженность симптомов — 21,94%, интегральная тяжесть симптомов — 24,1%; а также два постковидных кластера: *кластер 0* (n=1327, 37,9%): средняя выраженность симптомов — 52,40%, интегральная тяжесть — 51,1% (тяжелая); *кластер 1* (n=2473, 62,1%): средняя выраженность симптомов — 14,24%, интегральная тяжесть — 17,0% (легкая).

Анализ переходов между доковидными и постковидными кластерами выявил статистически значимую связь ( $\chi^2=255,654$ ,  $p\text{-value}=0,0000$ ), указывающую на наиболее вероятные переходы: пре-кластер 0 – пост-кластер 0: 53,9% и пре-кластер 1 – пост-кластер 1: 72,9%, что свидетельствует о подтверждении гипотезы о значимости преморбидного фона в развитии постковидных нарушений: исходное состояние пациента, в особенности его психоневрологический статус, является значащим предиктором тяжести ПКС. Выделен профиль высокого риска (прекластер 0), характеризующийся повышенными уровнями стресса, а также неврологическими и психиатрическими симптомами в анамнезе. Пациенты данного профиля имеют в 1,76 раза более высокий риск развития тяжелого постковидного состояния. Также следует отметить, что обращение к психиатру или наркологу в анамнезе более чем в 2 раза увеличивает вероятность тяжелого ПКС. При этом каждый последующий специалист, к которому обращался пациент, увеличивает долю тяжелых симптомов в клинической картине.

**Бремя COVID-19.** Для выявления отдельных групп, наиболее подверженных развитию ПКС, был проведен сравнительный анализ количества и выраженности



**Рис. 3.4.** Среднее количество постковидных симптомов по профессиональным категориям занятости

симптомов в различных профессиональных категориях. Наибольшая широта поражения (количество симптомов) наблюдалась среди работников стоматологии, реанимации и предпринимателей, в то время как инженеры, IT-разработчики и студенты демонстрировали наименьшее количество симптомов (рис. 3.4).

Практически во всех профессиональных группах подавляющее большинство работников испытывают хотя бы один умеренно или сильно выраженный симптом. Важно отметить, что среди работников сфер медицины, предоставления услуг, экономики и финансов в 100% случаев наблюдалось умеренно или сильно выражены симптомы ПКС. В большей степени они предъявляли жалобы на быструю утомляемость (64,5–66,7%), тревогу о здоровье (65,4%), тревогу за близких (60,7%), общее недомогание (54,2%), сонливость днем (66,7%). Проведенный анализ позволил выявить основные категории профессионального риска, отображенные в табл. 3.6. Таким образом, профессия является значимым фактором, влияющим на характер и выраженность симптомов ПКС: работники здравоохранения (стоматологи, реаниматологи — больше, врачи-терапевты и хирурги — меньше), а также предприниматели и работники

Таблица 3.6

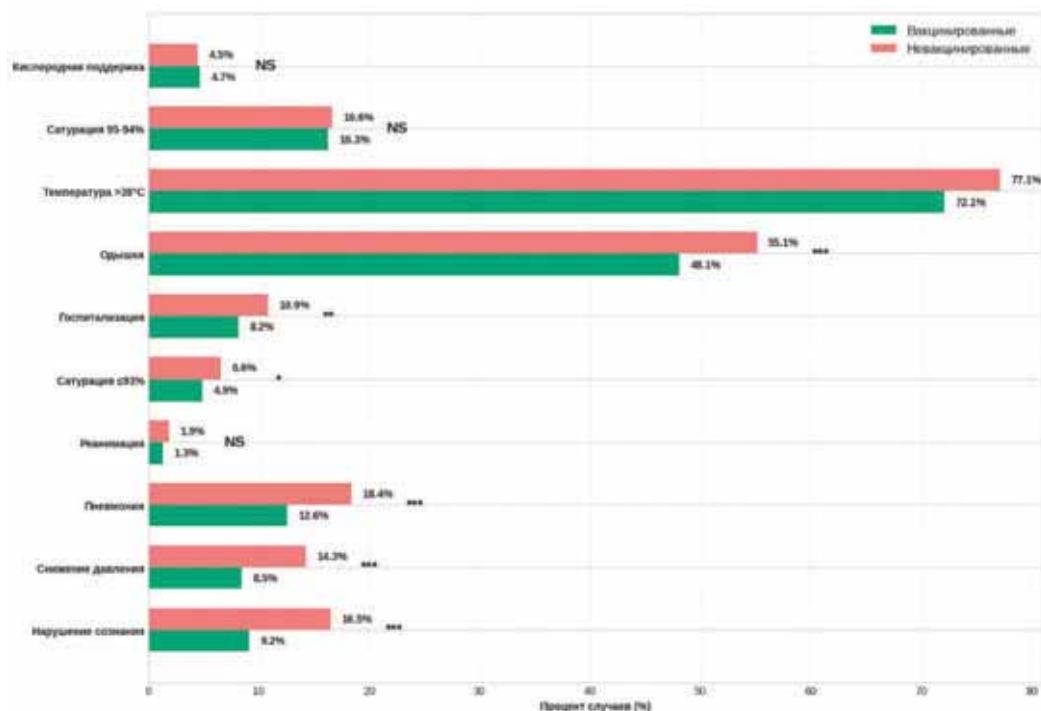
#### **Категории профессионального риска тяжелых проявлений постковидного симптомов**

Категория риска	Профессиональные группы	Характеристика
Высокий риск	Стоматология, реанимация, бизнес, ИТ-общее, экономика/финансы	Максимальные значения по количеству симптомов и высокой доле пациентов с выраженной симптоматикой
Средний риск	Образование, менеджмент, производство, терапия	Умеренное количество симптомов, но высокая распространенность хотя бы одного выраженного симптома
Относительно низкий риск	Инженерия, ИТ-разработка, студенты, хирургия	Наименьшее количество симптомов на пациента. Относительно низкая доля лиц с выраженным симптомами

сферах ИТ и финансов в большей степени подвержены риску развития выраженных проявлений ПКС. Даже в группах с «низким риском» доля пациентов со значимыми симптомами превышает 40%, что подчеркивает повсеместное и серьезное влияние ПКС на трудоспособность населения.

Сравнительный анализ ключевых показателей между вакцинированными ( $n=2118$ ) и невакцинированными ( $n=1382$ ) людьми позволил выявить важные различия. Наиболее выраженный эффект вакцинации наблюдался в отношении профилактики нарушения сознания ( $OP=1,80$ ), снижения АД ( $OP=1,68$ ). Также факт вакцинации был ассоциирован со снижением частоты госпитализаций на 24,8% (отсутствие вакцинации увеличивало вероятность госпитализации на 32,9%). Вакцинированные пациенты в среднем испытывали на  $\geq 3$  симптомов меньше, чем невакцинированные. При этом суммарная вы-

раженность симптомов у вакцинированных пациентов была значительно ниже, что особенно заметно в группе с повторными случаями инфекции (разница в 7,4 балла) (рис. 3.5).



**Рис. 3.5.** Наличие симптомов у вакцинированных и невакцинированных обследованных: p<0,05 — статистически значимое различие; \* p<0,05; \*\* p<0,01; \*\*\* p<0,001; NS — незначимо

### 3.3. Результаты углубленного клинико-лабораторного, неврологического и нейропсихологического обследования (n=300)

В группу вошло 300 пациентов, отобранных по результатам анкетирования со средним возрастом  $38,7 \pm 11,5$  лет: у  $\frac{2}{3}$  пациентов (69,0%) возраст составил от 18 до 45 лет, что указывает на охват молодого и трудоспособного населения, для которого и будут справедливы полученные результаты. Женщины составляли более двух третей от общего числа респондентов (78,3% против 21,7%).

**Клиническое обследование.** На момент проведения обследования среднее количество сопутствующих заболеваний оказалось <1, при этом примерно у  $\frac{2}{3}$  пациентов было хотя бы одно заболевание и лишь у 23% — их сочетание, что подтверждает вывод о в целом молодой и здоровой группе исследования (табл. 3.7).

Структура коморбидности являлась несколько нетипичной для последствий COVID-19, где обычно встречаются сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания. На первом месте — заболевания ЖКТ (27,7%). При этом болезни ЖКТ и ЛОР-органов совокупно составляют 44,7% всей коморбидности. Доли

**Общая характеристика коморбидного фона (n=300)**

Параметр	Значение
Пациенты с данными о коморбидности, абс. ч.	300
Пациенты с ≥1 сопутствующим заболеванием, абс. ч. (%)	202 (67,3)
Всего упоминаний заболеваний, абс. ч.	294
Среднее количество заболеваний на пациента	0,98
Пациенты с одним заболеванием, абс. ч. (%)	133 (44,3)
Пациенты с комбинацией заболеваний (≥2), абс. ч. (%)	69 (23,0)
Пациенты без указанных заболеваний, абс. ч. (%)	98 (32,7)

заболеваний, обычно ассоциированных с тяжелым течением COVID-19, относительно невелики (табл. 3.8).

Исследуемая группа пациентов в целом перенесла COVID-19 в более легкой или среднетяжелой форме, что, возможно, привело к иным долгосрочным последствиям. Это может указывать на то, что сердечно-сосудистые и эндокринные осложнения, хоть и являются частыми, но не всегда составляют большинство диагностированных коморбидностей в данной специфической группе, или что их проявления носят более скрытый характер.

Таблица 3.8

**Топ-10 наиболее распространенных классов сопутствующих заболеваний (n=300)**

Ранг	Класс заболеваний	Количество упоминаний, абс. ч. (%)
1	Болезни ЖКТ	83 (27,7)
2	Болезни ЛОР-органов	51 (17,0)
3	Болезни эндокринной системы	29 (9,7)
4	Болезни мочевыделительной системы	26 (8,7)
5	Болезни сердечно-сосудистой системы	20 (6,7)
6	Неврологические заболевания	20 (6,7)
7	Болезни дыхательной системы	17 (5,7)
8	Психические расстройства	9 (3,0)
9	Инфекционные заболевания	9 (3,0)
10	Болезни опорно-двигательной системы	8 (2,7)

Подавляющее большинство пациентов (>93%) перенесли острую fazу COVID-19 в легкой или среднетяжелой форме, при этом преобладающим симптомом являлась лихорадка (81,9%). При преобладании легких форм заболевания у значительной части пациентов отмечались симптомы, указывающие

на вовлечение нижних дыхательных путей и системные осложнения (рис. 3.6): одышка (41,3%), пневмония (16,0%), нарушения сознания (18,4%).

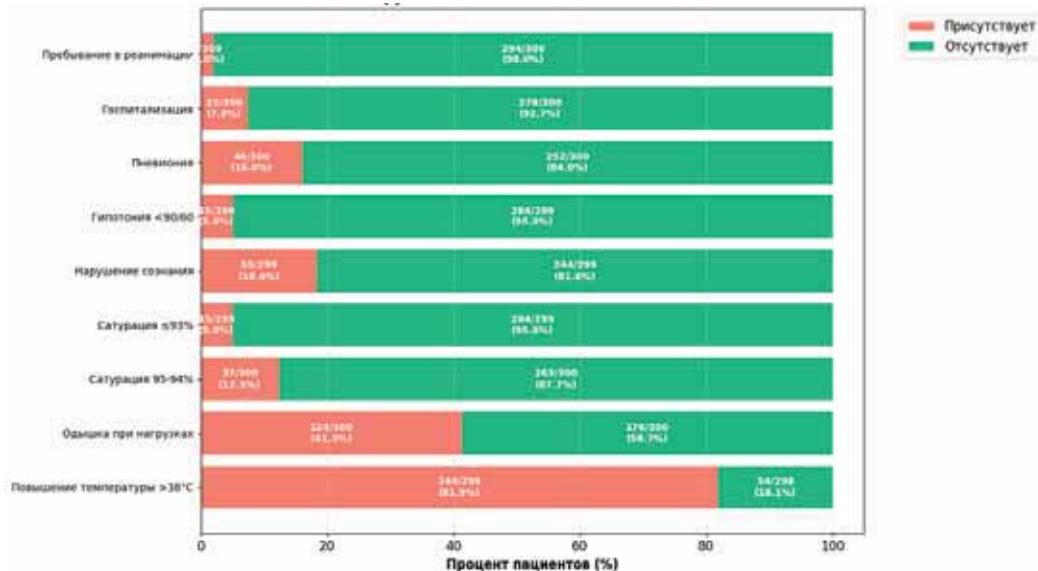


Рис. 3.6. Распределение клинических признаков в острой фазе COVID-19 (n=300)

Несмотря на классификацию как «легкие» или «среднетяжелые», значительные доли пациентов демонстрировали симптомы, указывающие на серьезное системное вовлечение, а не просто на локальную респираторную инфекцию верхних дыхательных путей. Это подчеркивает, что даже «нетяжелый» COVID-19 может оказывать глубокое влияние на различные системы организма.

Также оценены результаты анализа данных КТ легких (табл. 3.9). Следует отметить, что доля пациентов с пневмонией КТ-1 (10,0%) намного превышает долю

Таблица 3.9

**Распределение пациентов по степени поражения легких по данным КТ (n=300)**

Степень по КТ	Описание (объем поражения)	Количество пациентов, абс. ч. (%)
КТ-0	Отсутствие видимых поражений	250 (83,3)
КТ-1	Минимальное (<25%)	30 (10,0)
КТ-2	Умеренное (25–50%)	13 (4,3)
КТ-3	Выраженное (50–75%)	5 (1,7)
КТ-4	Критическое (>75%)	2 (0,7)
Итого		300 (100,0)

пациентов с КТ-2 и выше (6,7%). Доля пациентов с выраженным снижением сатурации крови ( $SaO_2 \leq 93\%$ ) составляет 5,0%, что почти соответствует доле пациентов с тяжелым течением (6,1%). Только 7,3% пациентов потребовалась

госпитализация, то есть часть пневмонии протекала в нетяжелой форме и лечилась амбулаторно.

Среди обследованных участников 54,2% в свое время прошли вакцинопрофилактику от COVID-19, при этом вакцины на основе вирусного вектора (Спутник V и Спутник Лайт) составляли абсолютное большинство — 76,3% всех упоминаний. Каждый пятый вакцинированный пациент (19,6%) получил комбинацию из разных препаратов. Наблюдалось 13 различных схем, большинство из которых являются малораспространенными. Доля зарубежных мРНК-вакцин (Pfizer, Moderna) в совокупности крайне мала — около 2,3% от всех упоминаний.

Анализ показал, что пациенты группы углубленного обследования в среднем испытывали 19 из 38 рассматриваемых симптомов в постковидном периоде, что характеризуется как полисимптомное состояние (табл. 3.10).

Таблица 3.10

#### Распределение пациентов по категориям тяжести постковидного синдрома (n=300)

Категория тяжести	Вариант 1 (на основе кол-ва и выраженности), абс. ч. (%)	Вариант 2 (на основе суммарной выраженности), абс. ч. (%)
Без симптомов /легкая	24 пациента (8,0)	102 пациента (34,0)
Умеренная	37 пациентов (12,3)	134 пациента (44,7)
Тяжелая	239 пациентов (79,7)	62 пациента (20,7)
Крайне тяжелая	—	2 пациента (0,7)

Средняя выраженность каждого симптома находилась на уровне 1,61 балла из 3, что свидетельствовало об умеренно высокой интенсивности. При оценке по первому варианту комплексной оценки (количество симптомов + их выраженность) к тяжелой форме относилось подавляющее большинство пациентов (79,7%). Систематизация по второму критерию (сумма всех симптомов) давала более дифференцированное распределение, где преобладала умеренная форма (44,7%), а на тяжелую приходилось 20,7%.

При оценке интегральных показателей наблюдалась сильная положительная корреляция (0,937) между количеством симптомов и суммарной выраженностью (чем больше у пациента наблюдалось различных симптомов, тем в среднем сильнее был выражен каждый из них), при этом у 78,7% пациентов наблюдалось >10 симптомов, а у 17% пациентов имелась средняя выраженность ненулевых симптомов >2,0 (что соответствует оценке «сильно» или «очень сильно» для большинства симптомов).

Структура наиболее выраженных симптомов практически соответствовала данным, полученным в ходе масштабного анкетирования (n=3500): преобладали быстрая утомляемость (82,0%), которая также имела наивысшую среднюю выраженность (1,69); симптомы, относящиеся к когнитивной сфере, такие как нарушение концентрации (74,0%), плохая память (70,7%), заторможенность

мышления (65,3%). Тревожные расстройства, сфокусированные на здоровье близких, собственном здоровье и работе, встречались у 64–80% пациентов, а нарушения сна были представлены двумя противоположными, но взаимосвязанными состояниями: дневная сонливость (72,7%) и ночная бессонница (57,3%).

**Неврологическое и нейropsихологическое обследование.** Неврологический осмотр выявил объективные и полиморфные признаки поражения нервной системы у значительной части пациентов с ПКС, даже при отсутствии в анамнезе тяжелого течения острого COVID-19. У 10,8% пациентов были обнаружены изменения функций черепных нервов (ослабление реакции зрачков, ухудшение аккомодации, птоз, паралич лицевого нерва). Асимметрия/изменение глубоких рефлексов отмечались в 11,3% случаев, истощение/отсутствие брюшных рефлексов — в 13,6%, патологические кистевые и стопные рефлексы — в 4,9% случаев. Мозгечковые нарушения (нистагм, неустойчивость, трепор), признаки поражения экстрапирамидной системы и эпилептический синдром выявлены с одинаковой частотой у 2,8% пациентов. Данные изменения достаточно серьезные, поскольку частота их выявления, превышающая 10% может указывать на возможное прямое вирусное повреждение нервных стволов или их ядер, наличие нейровоспаления или сосудистых микроизменений, затрагивающих эти структуры.

Изменения глубоких и брюшных рефлексов (наиболее часто отмечаемые), а также появление патологических кистевых и стопных рефлексов, свидетельствуют о нарушении проводящих путей в головном и/или спинном мозге (пирамидный и экстрапирамидный тракт) или периферической нервной системе. Менее частые, но крайне важные, мозгечковые нарушения — признаки поражения экстрапирамидной системы и эпилептический синдром, указывают на вовлечение более специфических и критически важных зон головного мозга. Их наличие даже у небольшой доли пациентов подтверждает потенциально тяжелые и разнообразные нейроинвазивные или поствирусные неврологические последствия. Выявленные нарушения представляют собой прочную органическую основу для многих субъективных жалоб пациентов с ПКС, включая когнитивные нарушения, усталость и другие психоневрологические симптомы.

У людей в постковидном периоде были наиболее распространены тревожно-депрессивные расстройства (30%), инсомнии (14,6%), головная боль напряжения (13,1%), амнестический синдром (6,2%), персистирующие перцептивные постуральные головокружения (3,1%), дистимия, мигрень, астенический синдром (по 2,3%), легкие когнитивные нарушения (1,5%) и др.

Оценка когнитивных функций по шкале MoCA показала, что средний балл соответствовал нормальным референсным значениям ( $27,6 \pm 1,4$ ) (табл. 3.11).

При этом наибольшие трудности в выполнении заданий были обнаружены в субтесте «Отсроченное воспроизведение» ( $4,03 \pm 0,99$ ), который оценивает состояние долговременной механической памяти. Стоит также отметить, что характер выполнения субтестов «Зрительно-конструктивные навыки» и «Абстрактное мышление» выявлял определенную инертность действий пациентов,

выраженную в явлениях «застревания», необходимости дополнительного времени на принятие решения и перепроверку полученного результата.

Таблица 3.14

**Результаты оценки состояния когнитивных функций по шкале MoCA (n=300)**

Домен MoCA	Средний балл±SD	Максимум
Общий балл MoCA	27,62±1,44	30
Ориентация	6,00±0,06	6
Называние	3,00±0,00	3
Внимание	5,71±0,73	6
Речь	2,73±0,50	3
Абстрактное мышление	1,78±0,61	2
Отсроченное воспроизведение	4,03±0,99	5
Зрительно-конструктивные навыки	4,40±0,77	5

Таким образом, по результатам неврологического обследования у большинства пациентов в постковидном периоде отмечались легкие когнитивные расстройства, свидетельствующие о картине нейродинамических нарушений.

Проведенное нейропсихологическое обследование позволило выявить следующие ведущие нарушения высших психических функций у людей в постковидном периоде: снижение механической и логической долговременной памяти, недостаточность процесса запоминания ( $9,2\pm1,1$  при норме 10), снижение объема внимания, значимые трудности при выполнении проб пространственного праксиса (ошибки были допущены у 43,6%) и оптико-пространственного гноэза (лишь 5,7% справились без ошибок).

Обращает на себя внимание выраженность симптомов астении (73,9%) и тревожно-депрессивной симптоматики (шкала HADS) на клиническом уровне: тревоги (25,7%) и депрессии (14,5%) (рис. 3.7).

В рамках оценки выраженности психопатологической симптоматики по методике «Симптоматический опросник SLR-90» обнаружено значимое превышение нормативных показателей по таким шкалам, как: «Соматизация» ( $1,03\pm0,76$ ) и «Обсессивность-компульсивность» ( $1,30\pm0,80$ ), демонстрирующие, что пациенты часто испытывают психологический дистресс, выражющийся через физические симптомы, такие как боли, дискомфорт в теле, сердцебиение, одышка или головные боли, даже если для них нет полного органического объяснения.

Выраженная склонность к обсессивно-компульсивным реакциям может проявляться в виде навязчивых мыслей о болезни, постоянных переживаний о своем здоровье, трудностей с концентрацией внимания, принятием решений.

При этом общий индекс тяжести симптомов, отражающий степень тяжести и интенсивность дезадаптирующих проявлений болезни, в 55,4% случаев выходил за рамки нормативных значений.

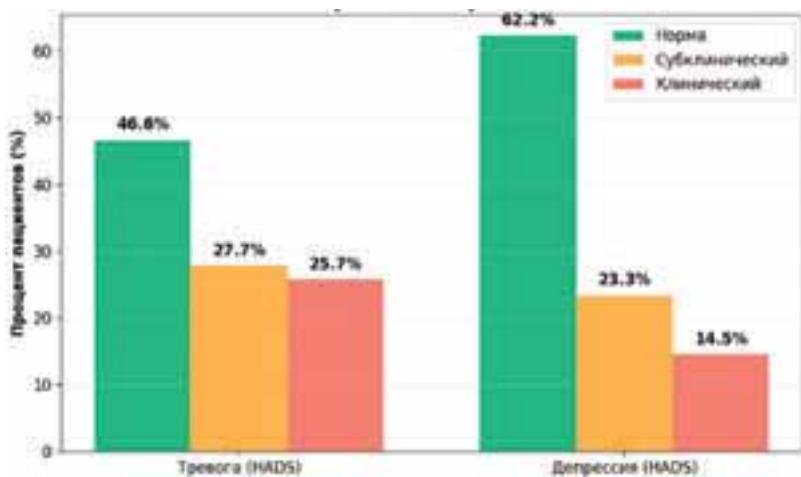


Рис. 3.7. Результаты тестирования по шкале HADS (n=300)

Результаты опросника ВОЗКЖ-26 для пациентов с постковидным синдромом свидетельствуют о значительном и многоаспектном ухудшении качества жизни, что является ожидаемым, но тревожным результатом (рис. 3.8).

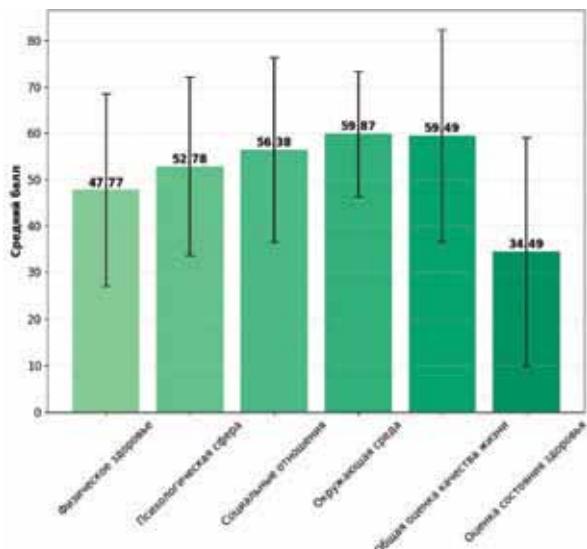


Рис. 3.8. Результаты оценки качества жизни по шкале ВОЗКЖ-26 (n=300)

Наиболее критичным является крайне низкий показатель «Оценки состояния здоровья» (34,49 балла). Это глобальный индикатор, отражающий общее восприятие пациентами собственного здоровья, и его низкое значение означает,

что подавляющее большинство чувствуют себя хронически нездоровыми, что может подорвать их мотивацию к восстановлению и усложнить адаптацию к повседневной жизни.

Второй по значимости проблемной областью является «Физическое здоровье» (47,77 балла), указывающей на существенные нарушения: усталость, боль, низкий энергетический уровень, плохой сон. Этот результат полностью согласуется с доминирующими физическими симптомами постковидного синдрома, такими как хроническая усталость, одышка, миалгии и другие соматизированные проявления.

Показатели по «Психологической сфере» (52,78 балла) также достаточно низки, подтверждая наличие тревоги, депрессии, снижения настроения и когнитивных затруднений. Несмотря на то, что «Социальные отношения» (56,38), «Окружающая среда» (59,87) и «Общая оценка качества жизни» (59,49) показывают более высокие баллы по сравнению с физическим и общим здоровьем, они все равно остаются значительно ниже оптимальных значений.

Результаты оценки типов отношения к болезни по методике «ТОБОЛ» у пациентов с постковидным синдромом свидетельствуют о наличии диффузного типа реагирования на болезнь со следующими ведущими чертами: сенситивность, ипохондричность, тревожность и эргопатичность.

Преобладающий сенситивный тип ( $15,71 \pm 10,64$ ) указывает на то, что большинство пациентов с чрезвычайно озабочены тем, как их болезнь и связанные с ней ограничения воспринимаются окружающими. Они могут испытывать сильный страх быть обузой, чувствовать себя неполноценными, стыдиться своих симптомов (особенно невидимых, таких как усталость или «мозговой туман») и избегать социальных контактов из-за опасений по поводу оценки или из-за невозможности соответствовать прежним социальным ролям. Это приводит к усилению социальной изоляции и снижению качества жизни, даже если прямые физические ограничения не так выражены.

Высокая вариабельность и значимость ипохондрического ( $14,15 \pm 39,50$ ) и тревожного ( $10,53 \pm 11,84$ ) типов свидетельствуют о том, что значительная часть пациентов демонстрирует чрезмерное внимание к своим телесным ощущениям, склонность катастрофизировать симптомы, искать у себя признаки новых или более тяжелых заболеваний. Это особенно актуально для постковидного синдрома с его полиморфной, часто флюктуирующей и труднообъяснимой симптоматикой. Сопутствующий значимый тревожный тип усиливает эту тенденцию, выражаясь в постоянных опасениях за свое здоровье, страхе рецидива или развития осложнений. Эти два типа отношения способствуют хронизации психологического дистресса, снижают доверие к врачам и могут приводить к чрезмерному поиску терапевтических стратегий.

Наличие эргопатического компонента ( $13,10 \pm 12,62$ ) указывает на то, что для многих пациентов работа или профессиональная деятельность являются центральной ценностью, а болезнь воспринимается как угроза для их трудоспособности и социальной значимости. Такие пациенты могут игнорировать или пре-

уменьшать свои симптомы, пытаться «перетерпеть» их, продолжая работать на износ, что часто приводит к усугублению усталости, когнитивных нарушений и замедлению восстановления. Это создает риск выгорания и хронизации симптомов из-за отсутствия адекватного отдыха и восстановления.

Полученные результаты подчеркивают, что психологический аспект постковидного синдрома глубоко укоренен в дезадаптивных моделях отношения к болезни. Для эффективной реабилитации крайне важно не только купировать физические симптомы, но и проводить целенаправленную психокоррекционную работу, направленную на снижение тревоги, переосмысление телесных ощущений, помочь в принятии новой жизненной ситуации и формировании реалистичных ожиданий, а также на поддержку возвращения к профессиональной деятельности.

Таким образом, данные в рамках неврологического и нейропсихологического обследования указывают на наличие поражения преимущественно модально-неспецифического мозгового фактора, то есть изменений в процессах активации/инактивации мозговых структур, способствующих, в том числе, возникновению вышеупомянутых тревожно-депрессивных, астенических состояний, снижению качества жизни. Описанные расстройства свидетельствуют о ведущей роли поражения структур первого блока мозга по А. Р. Лурия, что находит свое подтверждение в результатах МРТ-исследований, которые будут описаны далее. Затронутыми оказались и некоторые корковые структуры второго блока мозга, связанные с реализацией пространственного фактора — теменно-затылочные зоны коры, что также согласуется с радиологическими исследованиями.

**Общеклинические и биохимические показатели.** Практически все показатели клинического анализа крови у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией демонстрировали статистически значимое отклонение от нормального распределения ( $p<0,05$ ). В большей степени эти изменения затрагивали относительное содержание лимфоцитов ( $31,94\pm7,37\%$ ). была обнаружена ожидаемая положительная корреляция между уровнем эритроцитов и гемоглобином ( $\rho=0,725$ ;  $p=0,0000$ ), а также сильная отрицательная корреляция между сегментоядерными нейтрофилами и лимфоцитами ( $\rho=-0,883$ ;  $p=0,0000$ ).

Лейкопения наблюдалась у 13,7% участников, признаки анемии различной степени тяжести были выявлены у 7,3%, тромбоцитопения встречалась в 3% случаев. У четверти пациентов показатель СОЭ превышал нормальные значения.

Наиболее значимым биохимическим маркером ПКС являлось повышение уровня ЛДГ, обнаруженное у 73,7% пациентов, что может являться индикатором продолжающегося тканевого повреждения и клеточного стресса. Также отмечалось умеренное повышение содержания щелочной фосфатазы у 41%, что может указывать на нарушения костного и печеночного метаболизма. Анализ системы гемостаза выявил умеренные нарушения у четверти пациентов, преимущественно в виде отклонений АЧТВ (33,3%) и ПТИ (24,3%).

**Иммунологические данные.** У пациентов с неврологическими нарушениями при ПКС выявлены изменения субпопуляционного состава лимфоцитов значительное снижение уровня В-лимфоцитов, НК- и ТНК-клеток (табл. 3.12).

Сниженное содержание данных клеток может свидетельствовать об истощении иммунной системы в следствие длительной воспалительной реакции.

Анализ иммунологических показателей в динамике показал, что наиболее выраженные изменения были у пациентов, принявших участие на второй год исследования, особенно в отношении В-клеточного звена иммунитета. Показатели В-лимфоцитов статистически значимо ниже не только по сравнению с контролем, но и по сравнению с группой, первого года проекта ( $p<0,001$ ).

Содержание в крови IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , характерных для классической воспалительной реакции, у людей с ПКС не отличалось от уровня условно здоровых доноров. Следует отметить, что в первый год исследования наиболее значимое повышение уровня было характерно для IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 и MCP-1, при этом при контрольном определении во второй год исследования повышенные уровни сохранялись для IL-5, IL-13 и IL-17, тогда как содержание IL-8 и MCP-1 демонстрировало сниженные значения относительно группы контроля (рис. 3.9).

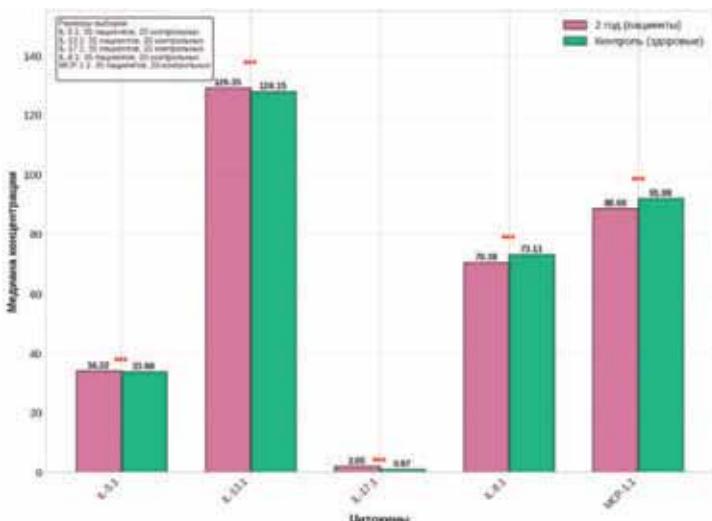


Рис. 3.9. Сравнение медиан содержания цитокинов в крови, 2-й год, vs контроль: \* $p<0,05$ ;  
\*\* $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$

Известно, что IL-5 и IL-13 являются участниками иммунного ответа, опосредованного Th2 (Т-хелперами 2-го типа). При аллергических заболеваниях (например, при атопическом дерматите и бронхиальной астме) эти цитокины активно секретируются в ответ на продукцию гистамина и стимулируют эозинофилы к созреванию и выходу из костного мозга [23]. Роль этих цитокинов

Таблица 3.12

## Сравнение иммунных клеток между группами

Параметр	Методика 1, медиана (IQR)	Методика 2, медиана (IQR)	Контроль, медиана (IQR)	p-value	Стат. значимость
CD3+, %	76,62 [71,77–79,45]	76,52 [73,96–79,65]	73,60 [70,05–77,50]	0,2024	Нет
NK, %	10,23 [7,64–13,93]	11,29 [9,25–14,40]	13,00 [10,75–15,85]	0,0847	Нет
TNK, %	4,41 [2,51–8,00]	0,54 [0,42–0,76]	4,10 [2,95–4,55]	0,0000	Да
B, %	11,39 [8,94–13,66]	6,54 [5,25–8,02]	10,60 [9,45–13,70]	0,0000	Да
CD3+, абсолют. ч.	1,21 [1,06–1,44]	1,36 [1,12–1,59]	1,39 [1,49–1,60]	0,0835	Нет
NK, абсолют. ч.	0,17 [0,12–0,23]	0,20 [0,14–0,24]	0,26 [0,20–0,29]	0,0040	Да
TNK, абсолют. ч.	0,08 [0,03–0,13]	0,01 [0,01–0,01]	0,07 [0,07–0,10]	0,0000	Да
B, абсолют. ч.	0,17 [0,13–0,26]	0,11 [0,09–0,14]	0,24 [0,17–0,25]	0,0000	Да
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	5,40 [4,43–6,18]	5,27 [4,83–6,49]	5,03 [4,67–6,07]	0,8749	Нет
Лимфоциты, %	32,00 [28–36]	34,00 [27,00–38,00]	37,00 [30,50–38,50]	0,1167	Нет
Лимфоциты, абсолют. ч.	4,62 [1,39–4,93]	4,75 [1,50–2,05]	4,89 [1,65–2,08]	0,0761	Нет

\* Значения представлены как медиана [межквартильный размах]. При сравнении использовался критерий Краскела–Уоллиса.

при постковидных осложнениях не изучена, но при COVID-19 их уровни статистически достоверно повышались при более тяжелом течении заболевания, однако лишь на более поздних этапах заболевания, следующих за «цитокиновым штормом». В целом же иммунный ответ, опосредованный Th2, реже преvalирует у пациентов с тяжелым течением заболевания, а пациенты с астмой, несмотря на персистирующее воспаление в бронхиальном дереве, не являются уязвимой группой для COVID-19 [25].

Поскольку постковидные изменения часто сопровождаются неврологической симптоматикой, важно рассмотреть роль специфических маркеров, отмеченных нами при постковидном синдроме, с позиции их воздействия на нервную систему. В исследовании Lins и Bogojevic показано, что гены, кодирующие IL-5 и его рецепторы, экспрессируются в астроцитах нервной системы [18]. В недавних исследованиях было показано, что IL-5 является участником патогенеза такого нейровоспалительного заболевания, как боковой амиотрофический склероз [22], при котором возникает дисбаланс между Th1/Th2. Также повышенные уровни этого цитокина в сыворотке крови отмечались у пациентов с депрессивными расстройствами [10]. Несмотря на синергичность действия с IL-5, IL-13 в этом же исследовании не был отмечен как маркер усиления симптомов депрессивного расстройства. Однако в недавних исследованиях было показано, что IL-13 является синаптическим медиатором и обладает нейропротективными свойствами при черепно-мозговой травме [17].

На мышиных моделях ишемического инсульта было показано, что IL-13 индуцирует противовоспалительный ответ, уменьшая объем очага поражения и клеточную гибель [14]. При этом IL-13 предположительно реализует и нейротоксические эффекты, хотя до сих пор преимущественно говорилось о его участии в переключении фенотипов макрофагов в микроглии с M1 на M2 [21]. Также было показано, что у пациентов с тяжелыми депрессивными эпизодами и попытками суицида в анамнезе уровни IL-13 значительно выше, чем у пациентов без суицидальных наклонностей. В исследовании Leff Gelman и соавт. было показано, что концентрации цитокинов Th2 пула значительно выше у беременных с тяжелой депрессией, чем у здоровых женщин без жалоб на психическое здоровье [16]. IL-17 в литературе называют «незаметным усилителем» COVID-19 [20] ввиду того, что субпопуляция хелперных лимфоцитов Th17 часто активируется при COVID-19 и способствует усилиению «цитокинового шторма». В исследовании M. A. F. Quieroz и соавт. показано, что концентрации IL-17 значительно повышены как в острой фазе заболевания, так и при ПКС [27]. При этом Th17, основные продуценты и мишени для IL-17, выделяют в качестве участников органоспецифических аутоиммунных реакций, в том числе в ЦНС [28]. В отличие от IL-5 и IL-13, для которых более характерно нейропротективное действие, IL-17 способствует нарушению проницаемости ГЭБ, что может стимулировать развитие нейровоспаления [13]. Присутствие IL-17 в головном мозге и сыворотке крови было отмечено при болезни Паркинсона, болезни Альцгеймера, деменции с тельцами Леви. Показано, что уровни

сывороточного IL-17A выше у людей с генерализованным тревожным расстройством, чем у здоровых доноров.

Хемокины CCL2/MCP-1 и IL-8, также известный как CXCL8, выделяются как так называемые «константные» маркеры иммунного ответа при COVID-19 — их уровни повышены у пациентов в острой фазе вне зависимости от геноварианта вируса [14].

Первопричиной развития неврологических расстройств в ПКС является нейротропность SARS-CoV-2, и его взаимодействие с клетками нервной системы. Полученные в рамках нашей работы данные дополнительно подтверждают, что иммунная дисрегуляция может способствовать развитию неврологической симптоматики, особенно за счет изменений в цитокиновом звене иммунитета как важной составной части ПКС.

**Результаты иммуноферментного анализа и молекулярно-генетического обследования в отношении основных возбудителей инфекционных заболеваний.** Методом ИФА было установлено наличие антител к SARS-CoV-2 у 91,1% обследуемых. Результаты исследований показали в исследуемой выборке высокую распространённость маркеров герпесвирусных инфекций: спектр антител класса IgG к ВЭБ и ЦМВ наблюдался в 92% и 95% случаев соответственно, ВПГ-1,2 IgG — в 82,5%, HHV-6 IgG — в 21,8% случаев. Иммуноферментные признаки реактивации ВЭБ были выявлены у 7 пациентов, ЦМВ IgM у 9 и ВПГ-1,2 IgM — у 10 обследованиях. Anti-HBc были обнаружены у 31 участников, у 54,8% на этом фоне присутствовали Anti-HBs в защитном титре, что свидетельствовало о перенесенном вирусном гепатите В. Отмечен недостаточный охват специфической вакцинопрофилактикой против гепатита В, только 1/3 пациентов (34,2%) титр антител к поверхностному антигену вируса был выше 10 мМЕ/мл. Средний титр Anti-HBs составил 41,3 мМЕ/мл. В 10 образцах методом ИФА были обнаружены Ag/At к ВИЧ, в четырех случаях обнаружены маркеры вируса гепатита С.

В результате молекулярно-генетических исследований в образцах крови 257 участников не было обнаружено РНК ВИЧ, ДНК ВГВ и ЦМВ, зафиксирована репликативная активность вируса гепатита С у двух пациентов. У 4 участников была обнаружена ДНК ВЭБ крови, при этом отсутствовала корреляция с результатами ИФА-исследований: во всех случаях Ig класса M были отрицательными, у 4 — обнаружены EBV EA IgG. У двух пациентов отмечена реактивация ВГЧ 6-го типа (только у двух пациентов). Проведенный анализ показал отсутствие сильных или умеренных статистически значимых зависимостей между полученными результатами вирусологических исследований и тяжестью течения COVID-19, а также различными нарушениями в постковидном периоде.

**Аутоиммунные показатели.** При определении АНФ на клеточной линии НЕр-2 АС-3 центромерный тип свечения выявлен в двух случаях (титр 1280), АС-5 ядерный крупногранулярный гомогенный, АС-21 митохондриальный, центромерный (АС-3) и ядрышковый типы свечения (АС-8,9,10) в одном слу-

чае (640, 1280, 2560, 1280, 640 соответственно), АС-2,4 ядерный гранулярный тип свечения в 30 (от 160 до 2560) случаях.

Результаты исследования АНЦА класса IgG были положительными в двух случаях (титр 320) с цитоплазматическим и перинуклеарным типом свечения для каждого. У 3 пациентов были обнаружены АНЦА класса IgG в титре 80, у 5 — пограничные показатели (титр 40). Антитела к ЭНА/ENA в сыворотке крови обнаружены в 6, парапротеин — в 2 случаях (1,43; 3,92 г/л). Таким образом, пациенты в постковидном периоде могут быть подвержены риску манифестации аутоиммунных процессов (системных васкулитов и других заболеваний соединительной ткани).

Методом ИФА было установлено наличие антител к SARS-CoV-2 у всех обследуемых, IgG к ВЭБ и ЦМВ — в 93,8%, ВПГ-1,2 IgG — в 82,4%, ННВ-6 IgG — в 46,6% случаев. Признаки реактивации ВЭБ были выявлены у 3 пациентов, ЦМВ IgM и ВПГ-1,2 IgM — у 5 пациентов. Anti-HBs были обнаружены у 10 участников. У 4 пациентов на фоне Anti-HBs отсутствовали Anti-HBs. Anti-HBs IgG выявлен в 32 образцах (24,4%). Средний титр Anti-Hbs составил 109,75 мМЕ/мл. В 9 образцах методом ИФА были обнаружены Аг/Ат к ВИЧ, в одном случае обнаружены маркеры вируса гепатита С (коинфекция с ВИЧ).

**Генетическое обследование.** У 130 участников исследования был изучены особенности аллельного распределения некоторых полиморфных локусов генов *IL-6* (интерлейкин-6), *IL-10* (интерлейкин-10), определяющих дифференциальную экспрессию этих медиаторов воспаления и, как следствие, вариабельность интенсивности воспалительного каскада, который играет определяющую роль в патогенезе COVID-19 (табл. 3.13).

Таблица 3.13

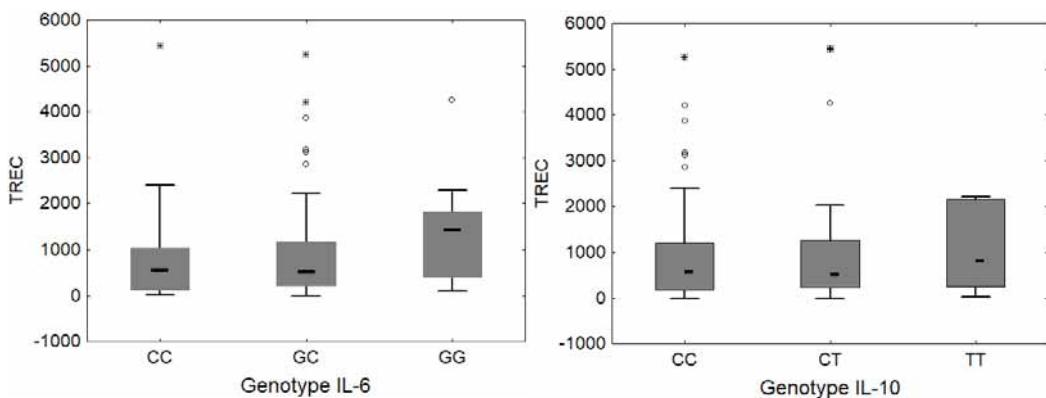
#### Изучаемые полиморфные варианты *IL-6* и *IL-10*

Ген	Генетический вариант	Частота встречаемости минорного аллеля по данным gnomAD, %	ClinVar
<i>IL-6</i>	NC_000007.14:g.22727026 G > C	46	rs1800795
<i>IL-10</i>	NC_000001.11:g.206773289T > C	24	rs1800871

Генетический анализ выявил выраженную ассоциацию полиморфных вариантов гена *IL-6* с тяжестью клинических проявлений: генотип CC демонстрировал четкую корреляцию с легкими и среднетяжелыми формами заболевания, тогда как генотип GG обнаруживает исключительную ассоциацию с тяжелыми случаями ( $p<0,001$ ). Сниженная экспрессия *IL-6*, характерная для генотипа GG, может оказывать негативное влияние на ранние этапы формирования иммунного ответа, приводя к его дисрегуляции и неадекватному противовирусному ответу. Однако в контексте нейроковидных осложнений данный генотип, по-видимому, проявляет протективные свойства, что свидетельствует о вовлечении альтернативных патогенетических механизмов в развитие неврологических последствий. При исследовании полиморфного варианта (-819C>T) гена *IL-10* было отмечено

отсутствие гомозиготного генотипа ТТ среди пациентов с тяжелым течением заболевания, однако статистическая значимость данного наблюдения не достигла порогового уровня ( $p>0,05$ ). Этот факт может указывать на потенциальную, но не подтвержденную в текущем исследовании, связь между сниженной экспрессией *IL-10* (ассоциированной с аллелем Т) и тяжестью заболевания.

У обследуемых людей с признаками ПКС – зависимости от генотипов были оценены уровни TREC (рис. 3.10).



**Рис. 3.10.** Взаимосвязь полиморфных вариантов (-174G>C) гена *IL-6* и (-819C>T) гена *IL-10* с уровнем TREC у пациентов с постковидным синдромом. \*  $p>0,05$  (критерий Манна–Уитни)

Выявлена роль полиморфных вариантов (-174G>C) *IL-6* (rs1800795) и (-819C>T) *IL-10* (rs1800871) в модуляции иммунного ответа и патогенезе постковидного синдрома, что согласуется с центральным положением цитокиновой регуляции в SARS-CoV-2-индукции воспалении.

Также по результатам РТ-ПЦР у 40 пациентов в 97,5% случаев зарегистрировано снижение уровня экспрессии транскриптов гена *s100a12*. В двух случаях уровень экспрессии снижался не более чем в 1,5 раза ( $|\Delta Ct|<0,8<0,5$ ). Снижение в клетках белой крови уровня экспрессии продуктов гена *s100a12* коррелировало с риском формирования когнитивных нарушений.

Полученные данные позволяют рассматривать упомянутые генетические маркеры как потенциальные детерминанты риска развития и тяжести отдаленных последствий COVID-19, однако их клиническая значимость определяется сложным взаимодействием в рамках гаплотипов и контекстом других генетических и эпигенетических факторов.

**Радиологическое обследование.** Методами нейровизуализации (структурная МРТ,  $^1\text{H}$ -магнитно-резонансная спектроскопия) обследовано 20 пациентов, ранее перенесших COVID-19, подтвержденный методом ПЦР, в возрасте 18–60 лет с жалобами на когнитивные или неврологические нарушения. У 13 пациентов (65%) были выявлены очаговые изменения в головном мозге.

Преобладающая локализация — лобные доли (85%), которые связаны с реализацией процессов активации/инактивации мозговых структур, а также

неспецифических функций памяти и внимания. Нарушения в данной области сопровождаются нарастанием астенических проявлений, нарушений сна, что также было выявлено и в рамках психоневрологических обследований данной группы пациентов. Расширение наружных субарахноидальных пространств обнаружено у 16 пациентов с преобладающей локализацией в теменной области (все 16), отвечающей за реализацию пространственного фактора: ориентировка на местности, «лево-право», «верх-низ», способность определять расстояние между предметами и т.п. Полученный результат согласуется с данными нейропсихологического обследования, где были выявлены значимые трудности при выполнении проб пространственного праксиса (ошибки допущены у 43,6%) и оптико-пространственного гнозиса (лишь 5,7% справились без ошибок).

При проведении МР-спектроскопии результаты аналогично указывают на преимущественное поражение медиальных лобных долей (снижение показателя NAA/Cr у 45%) и правой теменной доли (повышение mI/NAA в правой теменной доле — 10%). Изменения области гиппокампа, функции которого связаны с реализацией процессов запоминания, хранения и воспроизведения информации, выявлены у 9 человек (45%), что также согласуется с данными обследования, где ведущими расстройствами когнитивных функций выступили снижение долговременной памяти и недостаточность процесса запоминания.

**Клинико-демографические профили пациентов с ПКС**, выделенные на основе кластерного анализа, представлены в табл. 3.14.

К основным характеристикам представителей *кластера 0* можно отнести: умеренное преобладание женщин (66,7%), самый старший средний возраст — 47,9 лет, COVID-19 в тяжелой форме (в анамнезе) — 71,4%, наличие наиболее выраженных эмоциональных нарушений (6,92%) при умеренных когнитивных расстройствах в постковидном периоде.

Тяжелое течение острой фазы означает, что эти пациенты испытывали выраженные системные гипоксию и воспаление, имели осложнения со стороны различных органов и систем, а также могли нуждаться в интенсивной терапии, что само по себе является мощным фактором риска для развития долгосрочных физических и психоневрологических последствий. В постковидном периоде в данной группе отмечается специфический паттерн изменений: наиболее выраженными являются эмоциональные нарушения (средний балл 6,92), в то время как когнитивные дефициты представлены в умеренной степени. Высокий уровень эмоциональных нарушений, вероятно, включает симптомы тревоги, депрессии, посттравматического стресса и эмоциональной лабильности, что вполне ожидаемо после тяжелого и угрожающего жизни заболевания. Данный профиль указывает на комплексную картину последствий, где эмоциональный дистресс играет центральную роль, требуя целенаправленного психологического и психиатрического вмешательства.

К основным характеристикам представителей *кластера 1* можно отнести: абсолютное преобладание женщины молодого среднего возраста (38,4 года) — 100%; высокая частота встречаемости легких форм острой фазы COVID-19

Таблица 3.14

## Демографические и клинические характеристики кластеров

Параметр	Кластер 0 (n=24)	Кластер 1 (n=216)	Кластер 2 (n=6)	Кластер 3 (n=57)
Доля выборки, %	7,0	72,0	2,0	19,0
Средний возраст	47,9±10,6	38,4±11,3	41,7±13,5	36,4±11,0
Женщины, %	66,7	100,0	83,3	0,0
Тяжесть острой фазы COVID-19, (%)	Тяжелая (71,4)	Легкая (64,4)	Легкая (50,0)	Легкая (72,2%)
Интегральные нарушения	8,40±1,53	8,72±1,74	7,45±0,97	8,46±1,72
Когнитивные нарушения	9,88	11,41	11,00	11,15
Эмоциональные нарушения	6,92	6,31	3,90	5,78

(64,4%); наиболее выраженные когнитивные нарушения (11,11) при значительных эмоциональных последствиях в постковидном периоде.

В группу вошли молодые женщины, у которых острое, преимущественно легкого течения заболевание в постковидном периоде привело к значительным и хроническим когнитивным и эмоциональным нарушениям, в основе которых могут лежать существенные метаболические и гормональные предикторы, непосредственно взаимосвязанные с женским полом. Такое предположение является важным, поскольку оно смешает фокус с тяжести острого заболевания как единственного предиктора ПКС, указывая на внутренние биологические особенности женского организма. Вероятно, речь идет о роли эстрогенов, которые известны своими иммуномодулирующими, нейропротекторными и противовоспалительными свойствами. С одной стороны, они могли способствовать более легкому течению острой фазы у молодых женщин, но с другой — их дисрегуляция или нестабильность (например, связанные с менструальным циклом, использованием гормональных контрацептивов или индивидуальной чувствительностью) могли стать причиной хронического низкоуровневого воспаления, митохондриальной дисфункции, дисбаланса нейротрансмиттеров или активации аутоиммунных процессов, которые лежат в основе когнитивных и эмоциональных нарушений. Это также согласуется с общей тенденцией более высокой распространенности аутоиммунных заболеваний и некоторых хронических болевых синдромов у женщин.

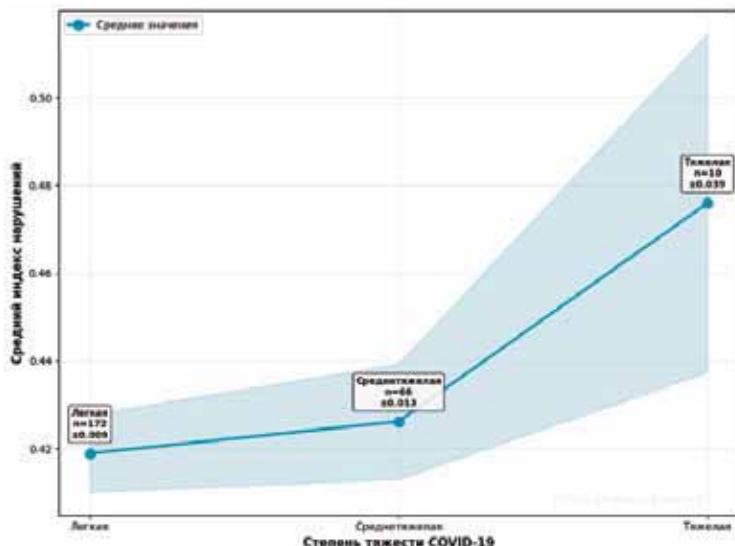
К основным характеристикам представителей *клUSTERа 2* можно отнести: малочисленность группы людей (2%) смешанного пола и среднего возраста; преобладание легких форм острой фазы COVID-19; выраженность когнитивных нарушений (11,00) при минимальных эмоциональных последствиях (3,90).

Данный фенотип ПКС специфический (малочисленность группы, встречается нечасто), однако внимание привлекают такие проявления, как как когнитивный дефицит в виде «мозгового тумана», проблемы с вниманием, памятью и скоростью обработки информации, несмотря на то что эмоциональный фон остается относительно стабильным, с крайне низким уровнем тревоги, депрессии или эмоциональной лабильности. Такой паттерн предполагает, что когнитивная дисфункция у этих пациентов, возможно, имеет органическое происхождение, менее опосредованное психологическим дистрессом, что указывает на потенциально различные нейробиологические механизмы развития по сравнению с группами, где когнитивные и эмоциональные нарушения сильно коррелируют, и требует особого внимания при разработке персонализированных реабилитационных стратегий, с акцентом на нейропсихологические вмешательства.

К основным характеристикам представителей *клUSTERа 3* можно отнести: абсолютное преобладание мужчин молодого возраста (36,1 года) — 100%; высокую долю встречаемости легких форм острой фазы COVID-19 (72,2%); умеренные нарушения, касающиеся всех групп расстройств. Вероятно, это наименее пораженная группа людей, однако все же имеющая значимые

постковидные нарушения. Такой равномерный профиль умеренных нарушений указывает на системное, но не катастрофическое воздействие вируса или проявление поствирусных патологических процессов. Несмотря на то, что ни в одной из областей (когнитивная, эмоциональная, интегральные нарушения) экстремальные последствия не проявляются, мужчины из этой группы сталкиваются с общим снижением качества жизни и функционирования.

*Метаболические, структурные и молекулярно-генетические факторы развития психоневрологических нарушений у людей в постковидном периоде.* Тщательный анализ полученных результатов показал наличие значимых различий в выраженности психоневрологических нарушений между группами пациентов с разной степенью тяжести перенесенной острой фазы COVID-19 ( $p=0,027$ ). Средние значения психоневрологического индекса прогрессивно увеличивались от легкой (0,419) к среднетяжелой (0,426) и тяжелой (0,476) формам заболевания (рис. 3.11).



**Рис. 3.11.** Тренд зависимости нейропсихиатрических нарушений от степени тяжести острой фазы COVID-19

Отмечено влияние степени тяжести перенесенного заболевания на выраженность последующих психоневрологических нарушений в постковидном периоде (Cohen's  $d=0,983$ ). У пациентов, нуждавшихся в стационарном лечении острого COVID-19, развивались достоверно более высокие показатели психоневрологических нарушений ( $0,468 \pm 0,058$ ) по сравнению с пациентами, перенесшими заболевание в амбулаторных условиях ( $0,421 \pm 0,059$ ). Относительное увеличение выраженности нарушений в группе госпитализированных пациентов составило 11,0%. Полученные данные позволяют предположить существование критического порога тяжести заболевания, превышение которого

существенно увеличивает риск развития когнитивных и эмоциональных последствий. Корреляционный анализ выявил 13 статистически значимых взаимосвязей между иммунологическими параметрами и показателями психоневрологического статуса (табл. 3.15).

Таблица 3.15

#### Сила корреляций по категориям иммунных параметров

Категория	Количество корреляций	Средняя сила $ r $	Клиническая значимость
Цитокины	6	0,386	Наиболее значимая категория
Иммунные клетки	3	0,332	Умеренные ассоциации
Другие показатели	4	0,319	Слабоумеренные связи

Преобладали корреляции умеренной силы, что свидетельствует о наличии устойчивых, но не абсолютных ассоциаций между иммунными процессами и психическими функциями. Цитокины демонстрировали наибольшую среднюю силу корреляций с нейропсихиатрическими показателями ( $r=0,386$ ).

### Заключение

Полученные результаты исследования в определенной степени подтвердили уже накопленные сведения и знания, а также позволили приобрести авторам данной монографии уникальный опыт по наблюдению за людьми, перенесшими COVID-19, и новым медико-социальным явлением — постковидным синдромом, который у миллионов людей во всем мире оставил свой негативный след.

Трехлетнее анкетирование, охватившее 3500 человек, показало, что само заболевание и его последствия сопровождались появлением стресса у половины социально-адаптированных людей молодого возраста без анамнеза значимой соматической патологии и большого опыта лечения каких-либо серьезных заболеваний. Тем не менее, важной отмеченной нами особенностью явилась высокая частота обращаемости за помощью к неврологу и психологу или психиатру до заболевания COVID-19, что, несомненно, нужно рассматривать в определенной степени преморбидным фоном для развития постковидных неврологических нарушений. И если ранее полагалось, что в группе риска в большей мере находятся пациенты, перенесшие COVID-19 в тяжелой или крайне тяжелой форме, то в настоящее время долгосрочные последствия также наблюдаются у людей с легким течением заболевания, которым не требовалась госпитализация.

Определены наиболее значимые проявления ПКС, к которым отнесены быстрая утомляемость, тревога за близких, здоровье и работу, слабость, бессонница, инсомния, плохая память, нарушения концентрации внимания, общее недомогание, низкая активность. Также на их основе были выделены три взаимосвязанных синдрома: астенический, тревожных явлений и когнитивных нарушений.

Нами отмечено, что профессия человека может быть связана с характером и выраженностью симптомов ПКС: работники здравоохранения (стоматологи, реаниматологи — больше, врачи-терапевты и хирурги — меньше), а также предприниматели и работники сферы ИТ и финансов в большей степени подвержены риску развития выраженных проявлений ПКС.

Выявлено положительное влияние вакцинации против COVID-19 по нескольким показателям, что подчеркивает значение данного метода профилактики: значимо реже нарушались сознание и показатели гемодинамики у пациентов в остром периоде заболевания, снижалась частота госпитализаций и количество симптомов, которые испытывали вакцинированные пациенты по сравнению с невакцинированными.

ПКС рассматривается нами как полисимптомное состояние, поскольку пациенты группы углубленного обследования в среднем испытывали 19 из 38 рассматриваемых проявлений умеренно высокой интенсивности, а в неврологическом статусе, даже при отсутствии в анамнезе тяжелого течения острого COVID-19, у пациентов выявлялись изменения функций черепных нервов, глубоких рефлексов, мозжечковые нарушения, признаки поражения экстрапирамидной системы и эпилептический синдром, что может указывать на возможное прямое вирусное повреждение нервных стволов или их ядер, наличие нейровоспаления или сосудистых микроизменений, затрагивающих структуры периферической и центральной нервной системы — основы для многих расстройств у пациентов. Среди них преобладали тревожно-депрессивные нарушения, инсомния, головная боль, астенический синдром, головокружения, а также легкие когнитивные нарушения, свидетельствующие о картине нейродинамических нарушений.

На сохраняющуюся мозаичность и полиморфизм иммуновоспалительных и метаболических нарушений в рамках ПКС указывают подробно описанные в этой и других главах данной монографии результаты проведенных исследований, включая лабораторные и нейрорадиологические. Следует особо отметить палитру изменений звеньев иммунитета (снижение количества В-клеток, динамические изменения в составе цитокинов и др.), подчеркивающую персистирующую иммунную дисрегуляцию, которая может способствовать развитию неврологической симптоматики как важной составной части ПКС, повышать риск манифестации аутоиммунных процессов (системных васкулитов и других заболеваний соединительной ткани).

Полученные результаты подчеркивают важность всех аспектов психоневрологических последствий COVID-19 и проявлений ПКС в ассоциации с результатами углубленного обследования, требующих оптимизации клинико-диагностических и реабилитационных подходов в данной группе пациентов, когда важным является не только купирование физических проявлений, но и целенаправленная комплексная индивидуализированная (основанная на выявленных фенотипах ПКС) восстановительная работа, направленная на восстановление полноценного соматического и когнитивного потенциала и улучшение качества жизни человека, возвращение к профессиональной деятельности.

**Список литературы**

1. Агафонова Т.Ю., Еловикова Н.Н., Бронникова О.В., Голядинец Д.А. Постковидный синдром: персистенция симптомов и факторы риска (продолжение обсервационного исследования) // *Архивъ внутренней медицины*. 2024. Т. 14, № 2. С. 108–115. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2024-14-2-108-115>.
2. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 359 с.: ил.
3. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил.
4. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.: ил.
5. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Тотолян Н.А. и др. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. С. 53–62. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-4-53-62>.
6. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Симакина О.Е., Рассохин В.В. Динамика пандемии COVID-19 и формирование постковидного периода в России // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2021. Т. 13, № 2. С. 7–19. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-2-7-19>.
7. Боева Е.В., Рассохин В.В., Норка А.О. и др. Роль реактивации вирусов герпеса человека в патогенезе последствий коронавирусной инфекции COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2025. Т. 17, № 2. С. 7–23. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2025-17-2-7-23>.
8. Рассохин В.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р. и др. Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде может способствовать развитию неврологических нарушений за счет действия цитокинового звена // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 7–16. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.
9. Трофимова Т.Н., Богдан А.А., Крюкова Е.В. и др. Метаболизм головного мозга у пациентов с COVID-19 по данным мультивоксельной <sup>1</sup>H-MPC: проспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия*. 2023. Т. 14, № 1. <https://doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-1-15-25>.
10. Elomaa A.P., Niskanen L., Herzig K.H. et al. Elevated levels of serum IL-5 are associated with an increased likelihood of major depressive disorder // *BMC Psychiatry*. 2012. Vol. 12. P. 2. Published 2012 Jan 9. doi: 10.1186/1471-244X-12-2.
11. Greenfeder S., Umland S.P., Cuss F.M. et al. Th2 cytokines and asthma. The role of interleukin-5 in allergic eosinophilic disease // *Respir. Res.* 2004. Vol. 2, No. 2. P. 71–79. doi: 10.1186/rr41.
12. Greenhalgh T. et al. Long COVID: a clinical update // *The Lancet*. Vol. 404, Iss. 10453. P. 707–724.
13. Kebir H., Kreymborg K., Ifergan I. et al. Human Th17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation // *Nat. Med.* 2007. Vol. 13. P. 1173–1175. <https://doi.org/10.1038/nm1651>.
14. Kolosowska N., Keuters M.H., Wojciechowski S. et al. Peripheral Administration of IL-13 Induces Anti-inflammatory Microglial/Macrophage Responses and Provides Neuroprotection in Ischemic Stroke // *Neurotherapeutics*. 2019. Vol. 16, No. 4. P. 1304–1319. doi: 10.1007/s13311-019-00761-0.

### Глава 3. Клинико-эпидемиологическая характеристика постковидного...

15. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E. et al. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 16. P. 9058. Published 2022 Aug 13. doi: 10.3390/ijms23169058.
16. Leff Gelman P., Mancilla-Herrera I., Flores-Ramos M. et al. The cytokine profile of women with severe anxiety and depression during pregnancy // *BMC Psychiatry*. 2019. Vol. 19, No. 1. P. 104. Published 2019 Apr 3. doi: 10.1186/s12888-019-2087-6.
17. Li S., Olde Heuvel F., Rehman R. et al. Interleukin-13 and its receptor are synaptic proteins involved in plasticity and neuroprotection // *Nat. Commun.* 2023. Vol. 14, No. 1. P. 200. Published 2023 Jan 13. doi: 10.1038/s41467-023-35806-8.
18. Lins C., Borojevic R. Interleukin-5 receptor alpha chain expression and splicing during brain development in mice // *Growth Factors*. 2001. Vol. 19, No. 3. P. 145–152. doi: 10.3109/08977190109001082.
19. Long COVID: 3 years in // *Lancet*. 2023. Mar 11, Vol. 401, No. 10379. P. 795. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00493-2. PMID: 36906338; PMCID: PMC9998094.
20. Maione F., Casillo G.M., Raucci F. et al. Interleukin-17A (IL-17A): A silent amplifier of COVID-19 // *Biomed. Pharmacother.* 2021. Vol. 142. P. 111980. doi: 10.1016/j.bioph.2021.111980.
21. Mori S., Maher P., Conti B. Neuroimmunology of the Interleukins 13 and 4 // *Brain Sci.* 2016. Vol. 6, No. 2. P. 18. Published 2016 Jun 13. doi:10.3390/brainsci6020018.
22. Moțăianu A., Andone S., Stoian A. et al. A Potential Role of Interleukin-5 in the Pathogenesis and Progression of Amyotrophic Lateral Sclerosis: A New Molecular Perspective // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25, No. 7. P. 3782. Published 2024. Mar 28. doi: 10.3390/ijms25073782.
23. Nikoloulis E., Mommert S., Dawodu D.M. et al. The stimulation of TH2 cells results in increased IL-5 and IL-13 production via the H<sub>4</sub> receptor // *Allergy*. 2024. Vol. 79, No. 8. P. 2186–2196. doi: 10.1111/all.16182.
24. O'Mahoney L.L., Routen A., Gillies C. et al. The risk of Long Covid symptoms: a systematic review and meta-analysis of controlled studies // *Nat. Commun.* 2025. Vol. 16. P. 4249. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-59012-w>.
25. Pala D., Pistis M. Anti-IL5 Drugs in COVID-19 Patients: Role of Eosinophils in SARS-CoV-2-Induced Immunopathology // *Front. Pharmacol.* 2021. Vol. 12. P. 622554. Published 2021. Mar 9. doi:10.3389/fphar.2021.622554.
26. Park S.O., Nanda N. Long COVID: A Systematic Review of Preventive Strategies // *Infectious Disease Reports*. 2025. Vol. 17, No. 3. P. 56. <https://doi.org/10.3390/idr17030056>.
27. Queiroz M.A.F., Neves P.F.M.D., Lima S.S. et al. Cytokine Profiles Associated With Acute COVID-19 and Long COVID-19 Syndrome // *Front. Cell Infect. Microbiol.* 2022. Vol. 12. P. 922422. Published 2022 Jun 30. doi:10.3389/fcimb.2022.922422.
28. Sie C., Korn T., Mitsdoerffer M. Th17 cells in central nervous system autoimmunity // *Exp. Neurol.* 2014. Vol. 262 Pt A. P. 18–27. doi: 10.1016/j.expneurol.2014.03.009.



Монографии подготовлены в виде избранных лекций по отдельным направлениям как информационно-аналитическое издание для непрерывного медицинского образования с использованием первого клинического опыта. На основании анализа публикаций ведущих клиник и лабораторий, работающих в области изучения новой коронавирусной инфекции COVID-19, освещены природа вируса, патогенез и клинические проявления заболевания. Дан анализ применяемых методов лечения и профилактики. Введены элементы анализа течения инфекции в различных регионах и странах мира, представлено осмысление авторами эпидемического процесса и организации помощи больным. В ряду диагностических методов описаны клинические, лабораторные и инструментальные, включая молекулярно-биологические, биохимические, радиологические исследования возможных изменений. Уделено особое внимание иммунной системе и органам пищеварения при COVID-19.

Издания подготовлены для врачей и клинических ординаторов различного профиля, работающих в период развития эпидемии коронавирусной инфекции, аспирантов и студентов медицинских вузов.

## ГЛАВА 4

### ВАКЦИНАЦИЯ КАК КОМПОНЕНТ ПРОФИЛАКТИКИ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЕ ПСИХОПАТОЛОГИЧЕСКИЕ И НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

*B. B. Рассохин, С. М. Харит, И. М. Улюкин, К. К. Тихомирова*

В настоящее время во всем мире для профилактики коронавирусной инфекции продолжают использоваться различные типы вакцин. Несмотря на общепризнанную эффективность, остаются нерешенными вопросы, связанные с безопасностью их введения, риском развития нежелательных поствакцинальных последствий. Неврологические расстройства, связанные с сосудистыми, иммунными, инфекционными, функциональными и иными факторами после вакцинации против COVID-19, частота и механизмы их возникновения, клинические проявления, течение и прогноз значительно различаются и не до конца изучены, некоторые из них могут представлять собой рецидив ранее перенесенных неврологических расстройств или впервые возникшие заболевания. Частота тяжелых неврологических расстройств относительно низка, большинство из них обратимы или поддаются лечению.

Таким образом, преимущества вакцинации перевешивают риск заражения COVID-19, особенно среди уязвимых групп населения.

В главе представлены обобщенный анализ информации о нервно-мышечных и психоневрологических нарушениях, выявлявшихся в поствакцинальном периоде после вакцинации против инфекции COVID-19, оценка возможной причинно-следственной связи, а также подходы к дифференциальной диагностике, предотвращению и терапии последствий, как связанных, так и не связанных с применением наиболее распространенных вакцин.

#### 4.1. Вакцинация и формирование иммунитета при COVID-19

Фундаментальная концепция вакцинации основана на принципе формирования «иммунной памяти», и в данном случае вакцину можно рассматривать как биологический/биохимический продукт, который может быть введен для «безопасного» вызывания иммунного ответа, обеспечивающего «защиту» от инфекции и/или заболевания при последующем контакте с патогеном. Термин

«защита» относится к состоянию, при котором у человека не разовьется заболевание после контакта с патогеном. Вакцина содержит определенные антигены, которые либо получены из патогена, либо синтезированы синтетически и представляют собой его компоненты. Данные антигены способны вызывать иммунный ответ у хозяина, который иммунная система затем запоминает, и, следовательно, защищает хозяина от последующих контактов с этими патогенами. Адаптивный иммунный ответ опосредуется В-клетками, вырабатывающими антитела (гуморальный иммунитет), и Т-клетками (клеточный иммунитет).

Таким образом, все вакцины, используемые в повседневной практике, обеспечивают защиту посредством индукции антител.

Рассматриваемые антигены обычно представляют собой различные белковые компоненты патогена, но в редких случаях против бактериальных инфекций также использовались полисахаридные вакцины. Эффективность вакцины измеряется с точки зрения защиты, которую она обеспечивает, и может быть оценена по конечным точкам клинического применения, таким как предотвращение инфекции, снижение тяжести заболевания или снижение частоты госпитализаций и/или смертей, а также безусловной безопасности применения в различных клинических ситуациях.

### ***Вакцины против COVID-19 и механизмы их действия***

Новая коронавирусная инфекция, являясь серьезной глобальной проблемой здравоохранения, побудила к применению широкого арсенала методов первичной и вторичной профилактики, направленных на снижение заболеваемости и смертности, а также новых средств терапии (противовирусные препараты, сыворотки, моноклональные антитела). Было разработано более 300 вакцин, основанных на различных принципах: традиционных (инактивированные и аттенуированные коронавирусы, рекомбинантные субъединичные белки), а также достаточно новых для массовой вакцинации. Вакцины против COVID-19 включают в себя матричную РНК (мРНК), вектор, белковую субъединицу и инактивированные/ослабленные цельные вирусные вакцины. Вакцины против COVID-19 запускают иммунную систему для выработки антител против SARS-CoV-2. Вакцины используют структуру, схожую со спайковым белком (S), который присутствует на поверхности SARS-CoV-2 и используется для эндоцитоза вируса в клетки-хозяева.

Сконструированные мРНК-вакцины против COVID-19, а именно Pfizer-BioNTech (BNT162b2) и Moderna (мРНК-1273), предоставляют клеткам «инструкции» по синтезу S-белка, что затем приводят к выработке защитных антител. После доставки инструкций введенная мРНК разрушается и не проникает в ядро клеток-хозяев. В векторных вакцинах против COVID-19, таких как Ad26.COV2.S, Спутник V (rAd26-S и rAd5-S) и ChAdOx1 nCoV-19 SARS-CoV-2 (AstraZeneca/Covishield), генетический материал встраивается в вирусный вектор. Вектор доставляет генетический материал в клетки-хозяева, которые производят копии белка S на своей поверхности. Иммунная система реагирует, вырабатывая антитела и защитные мононуклеарные лейкоциты,

такие как лимфоциты и плазматические клетки. Вакцины против COVID-19 на основе белковых субъединиц, такие как Novavax (NVX-CoV2373), содержат только безвредный белок S, который стимулирует иммунную систему. Инактивированные или ослабленные вакцины против COVID-19 не вызывают заболевание, но тем не менее стимулируют иммунную систему, например, Covaxin (Индия), а также CoronaVac и Sinopharm (Китай). Не так давно были представлены двухвалентные вакцины против COVID-19 (Moderna и Pfizer-BioNTech), которые включают компонент исходного штамма вируса для обеспечения широкой защиты от COVID-19 и компонент варианта омикрон для обеспечения лучшей защиты от COVID-19, вызванного вариантом SARS-CoV-2 омикрон, и разрешены для использования в качестве однократной бустерной дозы не менее чем через 2 месяца после завершения первичной или бустерной вакцинации у лиц старше 12 лет.

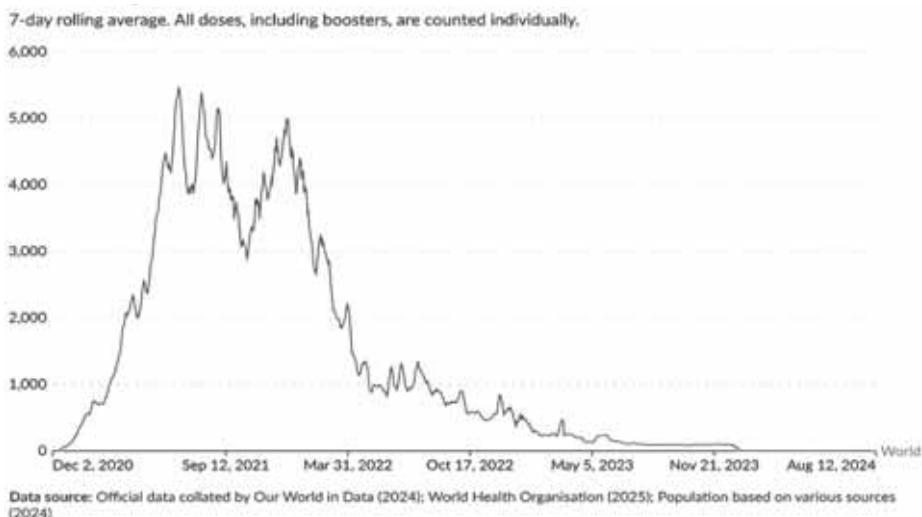
Массовое применение вакцин началось практически сразу после II или III фазы исследования после утверждения национальными регулирующими органами страны производителя. Вакцинация от новой коронавирусной инфекции в РФ активно начата 05.12.2020 г., а с 06.12.2021 г. иммунизация уже была включена в календарь профилактических прививок по эпидемическим показаниям. По данным анализа, проведенного в Санкт-Петербурге в 2021 г., установлено, что у привитых людей кумулятивная инцидентность новой коронавирусной инфекцией в 9 раз ниже по сравнению с невакцинированными, а риск развития форм заболевания, требующих лечения в условиях стационара, и частота летального исхода также статистически значимо ниже у привитых по сравнению с непривитыми.

По состоянию на 01.03.2024 г. в РФ против COVID-19 было вакцинировано 89 081 596 человек, при этом 79 702 396 получили полный курс вакцинации. Однако только  $\frac{1}{4}$  привитых (20 829 310) ревакцинирована. Вероятно, одной из причин является то, что в 2023 г. число зарегистрированных заболевших снизилось по сравнению с 2022 г. (по данным Роспотребнадзора за 2022 г.— 12 048 431 случай, а за 2023 г.— 2 067 704). Это обусловлено рядом факторов: изменением патогенности и инвазивности возбудителя, что привело к менее тяжелым формам заболевания, меньшей обращаемости к врачам, снижением диагностики, а также созданной в предшествующие годы иммунной прослойкой за счет переболевших и привитых.

Стали высказываться мнения, что вакцинация уже не актуальна. Однако заболевание не исчезло, так, в период 12–18.02.2024 г. было зарегистрировано 28 257 новых случаев. Надзор за респираторными вирусными инфекциями, проводимый во всем мире, подтверждает, что коронавирусная инфекция встраивается в структуру сезонных возбудителей, следовательно, остается важным решением вопроса о необходимости прививок, как первичной вакцинации, так и ревакцинации.

Охват вакцинацией против коронавирусной инфекции в последние два года во всем мире существенно меньше, чем в период пандемии (рис. 4.1).

Однако вопросы, касающиеся эффективности, безопасности и необходимости продолжения иммунизации, в частности включения в сезонный вариант вакцинации остаются актуальными. На основании проведенных многочисленных исследований можно констатировать, что на сегодняшний день заболеванию COVID-19 подвержены как вакцинированные, так и неиммунизированные люди, при этом риск заболеть у неиммунизированных в 1,5 раза выше, чем у вакцинированных, риск госпитализации в связи с тяжестью состояния у неиммунизированных, не имеющих в анамнезе сопутствующих заболеваний, более чем в 3 раза выше, чем у вакцинированных.



**Рис. 4.1.** Данные о еженедельном применении вакцин против COVID-19 в мире с 02.12.2020 по 12.08.2024 (<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>)

Важно также отметить, что удельный вес умерших вакцинированных в структуре летальности в 1,5–2 раза меньше, чем неиммунизированных людей, у которых максимальный риск летального исхода сохраняется в возрасте 65–75 лет, а также при наличии 3–7 сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной систем, болезней обмена веществ или злокачественных новообразований.

Негативное или настороженное отношение к вакцинации против COVID-19 можно объяснить рядом причин:

- снижением риска тяжелых форм заболеваний;
- быстрой изменчивостью возбудителя, что может влиять на эффективность прививок;
- психологической усталостью от интенсивной массовой вакцинации в период пандемии;
- боязнью постvakцинальных осложнений в целом;

— настороженным отношением к вакцинам в целом, которое по данным социологических исследований после пандемии выросло не только среди общей популяции, но и среди медицинских работников;

— рекомендациями ВОЗ и профессиональными организациями во многих странах проведения вакцинации против коронавирусной инфекции в первую очередь для групп риска (постепенно такой же подход формируется и к профилактике гриппа).

В США охват взрослых вакцинацией против коронавируса к началу 2025 г. остановился примерно на уровне 21%, что было самым низким показателем с момента появления этих вакцин и составляло половину охвата вакциной против гриппа (42%) за тот же период. Это определило проведение исследования для получения современных данных для обоснования политики вакцинации в сезоне 2025–2026 гг. Изучали эффективность вакцины против COVID-19 и гриппа введенных в один день (164 132 участника), в сравнении с группой, получивших только вакцину против гриппа (131 839 участников), в период с 3 сентября по 31 декабря 2024 г. Наблюдение за участниками проводилось в течение 180 дней.

Через 6 месяцев наблюдения расчетная эффективность составила 29,3% (95% доверительный интервал [ДИ] от 19,1 до 39,2) в отношении обращений в отделение неотложной помощи, связанных с COVID-19 (разница риска на 10 000 человек: 18,3; 95% ДИ от 10,8 до 27,6), в отношении госпитализаций 39,2% (95% ДИ от 21,6 до 54,5) и 64,0% (95% ДИ от 23,0 до 85,8) в отношении смертей, связанных с COVID-19. Эффективность вакцины в отношении совокупности этих исходов составила 28,3% (95% ДИ 18,2–38,2). Снижение риска ассоциировалось с возрастом (<65 лет, 65–75 лет и >75 лет), наличием или отсутствием основных сопутствующих заболеваний и статуса иммунокомпетентности.

В рекомендациях международной ассоциации по иммунодефицитным состояниям, опубликованным в октябре 2025 года, указывается, что вакцинация от COVID-19 среди лиц с ослабленным иммунитетом обеспечивает снижение числа госпитализаций от 33 до 56%, частоты критических заболеваний (VE 40%, 95% ДИ 26–51; средняя степень достоверности данных) и смертности (VE 61%, 95% ДИ 36–77), а также числа обращений в отделения неотложной помощи/скорой помощи (VE 34%, 95% ДИ 22–45) и амбулаторных посещений (VE 40%, 95% ДИ 19–55; средняя степень достоверности данных). В документе говорится, что все лица с иммунодефицитом в возрасте  $\geq 6$  месяцев должны получить как минимум одну дозу вакцины против COVID-19 текущего сезона, а дополнительные дозы — на основе истории вакцинации и клинической оценки. Члены семьи и близкие контакты должны быть своевременно вакцинированы от COVID-19 для снижения риска передачи инфекции. Даются подробные рекомендации периодов проведения вакцинации в зависимости от заболевания и терапии.

## 4.2. Нерешенные и противоречивые вопросы вакцинации на фоне мутаций SARS-CoV-2

Усилия по созданию безопасных и эффективных вакцин против SARS-CoV-2 уже в самом начале пандемии COVID-19 были беспрецедентными. К июлю 2021 г. на стадии доклинических испытаний находились 184 вакцины-кандидата от COVID-19, 105 — на стадии клинических исследований, а 18 вакцин одобрены для экстренного использования по крайней мере одним регулирующим органом. Среди них — инактивированные, субъединичные вакцины, а также вакцины на основе вирусных векторов и нуклеиновых кислот. Это первый случай в истории вакцинологии, когда вакцины на основе нуклеиновых кислот были одобрены для использования в программах общественного здравоохранения. К середине 2021 г. по всему миру было использовано для вакцинации 3 млрд доз вакцины против COVID-19, в основном в странах с высоким уровнем доходов.

Разнообразие вакцин и поспешность их применения, обусловленная высокой летальностью пациентов, инфицированных вирусом SARS-CoV-2, вызвали многочисленные споры об обязательной вакцинации, ревакцинации, опасности осложнений и др. В динамике наблюдения за мутацией вируса показано, что в течение короткого времени от вируса отошли штаммы альфа, бета, дельта, омикрон и др., а выпускаемые вакцины были ориентированы на выделенный первичный штамм, что ставило под сомнение целесообразность вакцинации. Этот вопрос до настоящего времени не решился как со знаком плюс, так и минус. К этой проблеме добавились судебные разбирательства в ряде стран по поводу осложнений и смертей на фоне вакцинации.

Консультативная группа ВОЗ продолжает следить за генетической и антигенной эволюцией вариантов SARS-CoV-2, в том числе XBB.1.5, JN.1, KP.2, XEC, LP.8.1, NB.1.8.1, XFG и потенциально новых вариантов SARS-CoV-2, включая BA.3.2, иммунным ответом на инфекцию и эффективностью вакцин против COVID-19 в отношении циркулирующих вариантов.

В Российской Федерации, как и в мире в целом, в 2020–2022 гг. циркулирующие штаммы коронавируса вируса менялись. В 2020 г. до проведения вакцинации преобладал исходный «уханьский» штамм коронавируса, в 2021 г.— штамм дельта, в этот период большая часть включенных в исследование получили первичную вакцинацию, а ревакцинации проведены в конце 2021 г. и в 2022 г., в это время циркулировали варианты вируса омикрон. Систематические обзоры и метаанализы, проведенные 2022–2023 гг., выявили, что риск повторного заражения, начиная с июля-августа 2022 г., когда начали циркулировать новые варианты омикрон (BQ.1 и XBB), был значительно выше, чем при предыдущих штаммах COVID-19, как у ранее болевших лиц, так и у ранее привитых и ревакцинированных. Заболевание протекало легче, но заболевших было больше. В этот период обсуждался вопрос эффективности повторных ревакцинаций препаратами на основе исходных вариантов вируса, в частности, необходимость ревакцинаций каждые 6 месяцев для достаточно большой

группы людей, а также важность смены антигена вакцины. В марте 2023 г. стратегическая консультативная группа экспертов ВОЗ по иммунизации (SAGE) на основании степени риска тяжелого течения COVID-19 и смерти, несмотря на отсутствие пока новых вариантов вакцин, подтвердила важность повторных иммунизаций «старыми» вакцинами людей с факторами риска, выделив группы высокой, средней и низкой приоритетности.

Проведенное группой ученых (Тихомирова К.К., Харит С.М. и др., 2024), исследование показало, что действительно даже при смене возбудителя для снижения заболеваемости коронавирусной инфекцией необходимы вакцинация и ревакцинации. Согласно полученным результатам, заболеваемость привитых людей в тот же эпидемический период времени в 2,8 раза меньше, чем у непривитых, а у получивших 2-ю и 3-ю ревакцинацию — в 4 раза ниже, чем у людей, получивших только вакцинацию, и в 2 раза ниже, чем у тех, кто получил первую ревакцинацию. Особенно это оказалось актуальным для тех, кто имеет хроническое заболевание: у получивших первичную вакцинацию и две ревакцинации отмечалось снижение заболеваемости в 6,1 раза по сравнению с теми, кто был привит только первичным комплексом прививок, никому из привитых не потребовалось лечение в условиях ОРИТ при развитии COVID-19. Несмотря на то, что тяжесть течения, смертность и серьезные исходы среди лиц старше 60 лет были одной из ведущих проблем в мире, заражение этих людей во многом обусловлено контактом с родственниками среднего возраста. Это необходимо учитывать при разработке показаний к ревакцинации против коронавирусной инфекции в будущем — прививать не только тех, кто болеет тяжелее, но и тех, кто может быть источником инфекции, в частности, медицинских работников.

К этому же выводу пришли в 2023 г. эксперты SAGE, пересматривая свою позицию по перспективам вакцинации против коронавирусной инфекции и рекомендуя проводить ревакцинацию лицам высокого приоритета. Это пожилые люди; молодые люди с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой, эндокринной, дыхательной систем; люди с иммунодефицитными состояниями, включая детей в возрасте 6 месяцев и старше; беременные; а также медицинские работники, работающие с коронавирусной инфекцией.

Важно проведение дальнейших исследований, чтобы подтвердить и проанализировать рассмотренные клинические наблюдения, определить их причинно-следственную связь, изучить механизмы патогенеза и изучить влияние других препаратов вакцины против инфекции COVID-19, используемых в разных странах мира, так как появляются новые штаммы вируса SARS-CoV-2, более или менее опасные для медико-психологической и санитарной безопасности. Так, в апреле 2024 г. появилась группа новых штаммов этого вируса, известных как варианты FLiRT (на основе технических названий двух мутаций вируса SARS-CoV-2, которые являются подвариантами штамма омикрон). Указанные и более поздние штаммы с тех пор стали преобладающими в большинстве стран мира, в том числе и в России, очевидным остается тот факт, что поскольку все люди разные, у человека клинические симптомы и тяжесть

заболевания инфекцией COVID-19 обычно меньше зависят от того, каким вариантом вируса он был поражен, а больше — от его иммунного статуса и общего состояния здоровья.

Оценка эффективности вакцинопрофилактики в последние годы стала включать и неспецифический эффект вакцин. Оказалось, что тренировочный эффект на иммунную систему за счет эпигенетического перепрограммирования клеток, в первую очередь системы врожденного иммунитета, характерен не только для «рутинных» вакцин против туберкулеза, кори, полиомиелита, АКДС, но и для вакцин против коронавируса. Исследования воздействия одной из вакцин на иммунную систему показало, что помимо ожидаемой индукции гуморального иммунитета, инактивированная вакцина против коронавирусной инфекции индуцировала множественные комплексные иммунные ответы, включая значительное увеличение доли CD16+ моноцитов, активацию путей презентации антигена моноцитами; повышение активации CD8+ Т-клеток, наряду с усилением активации CD4+; значительное усиление межклеточных коммуникаций между врожденными адаптивным иммунитетом; а также индукцию регуляторных CD4+ Т-клеток и коингибиторных взаимодействий для поддержания иммунного гомеостаза.

Появились результаты исследования о позитивном влиянии вакцин против коронавируса на основе мРНК при онкологических заболеваниях. Известно, что ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) увеличивают выживаемость многих онкологических пациентов. Персонализированные мРНК-вакцины против рака сенсибилизируют опухоли к ИКТ, направляя иммунные атаки на предварительно выбранные антигены, но персонализированные вакцины ограничены сложными и длительными производственными процессами. Авторы показали, что мРНК-вакцины, нацеленные на SARS-CoV-2, также сенсибилизируют опухоли к ИКТ. В доклинических моделях мРНК-вакцины против SARS-CoV-2 привели к значительному повышению уровня интерферона I типа, что позволило клеткам врожденного иммунитета активировать CD8+ Т-клетки, нацеленные на антигены, ассоциированные с опухолью. Аналогичные корреляты ответа на вакцинацию обнаружены у людей, включая повышение уровня интерферона I типа, миелоидно-лимфоидную активацию у здоровых добровольцев и экспрессию PD-L1 в опухолях. Более того, введение мРНК-вакцин против SARS-CoV-2 в течение 100 дней связано со значительным улучшением медианной и трехлетней общей выживаемости пациентов с немелкоклеточным раком легкого или метастатической меланомой, получавших лечение ИКТ, которые получили мРНК-вакцину COVID-19 в течение 100 дней после начала лечения в нескольких крупных ретроспективных когортах. Эти результаты демонстрируют, что клинически доступные мРНК-вакцины, таргетирующие неопухолевые антигены, являются мощными иммуномодуляторами, способными сенсибилизировать опухоли к иммунотропной терапии ИКТ.

Вакцинация индуцирует синтез провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, поддерживая иммунный гомеостаз. Помимо защиты от целе-

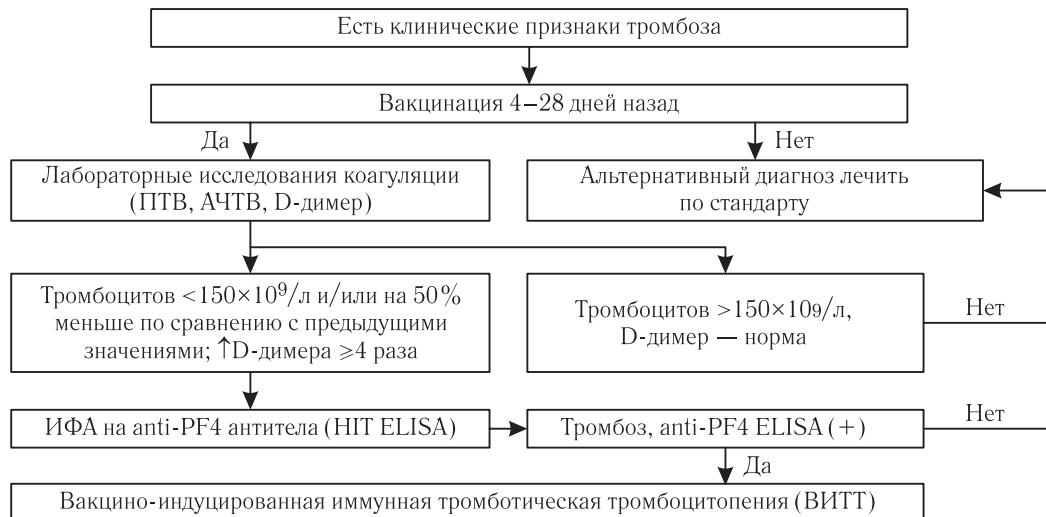
вого патогена, вакцины могут обеспечивать защиту от близкородственных патогенов, имеющих консервативные антигенные эпитопы. Вакцины также показали параспецифические эффекты, которые являются неспецифическими или гетерологичными и защищают или снижают восприимчивость хозяина к несвязанным инфекционным и неинфекционным заболеваниям. Необходимо исследовать и пожинать плоды многих вторичных преимуществ вакцин с помощью соответствующих клинических исследований.

В то же время с момента начала массовой вакцинации против коронавирусной инфекции начали регистрировать побочные проявления, из которых миокардит после применения м-РНК-вакцин и вакциноиндуцированная тромбопатическая тромбоцитопения после введения аденоекторных вакцин, признаны ВОЗ серьезными связанными с вакцинами побочными проявлениями (осложнениями).

Тромбоз с синдромом тромбоцитопении редкое нежелательное явление, о котором сообщалось у привитых вакцинами на основе нереплицирующихся адено-вирусных векторов (вакцина AstraZeneca COVID-19 ChAdOx-1 и Johnson & Johnson (J&J) Janssen COVID-19 Ad26.COV2-S). Кумулятивная заболеваемость от 0,5 до 6,8 случаев на 100 000 для вакцины ChAdOx-1 выше у женщин и пациентов в возрасте <60 лет в течение 3–30 дней после вакцинации.

Термин «вакцинальная иммунная тромботическая тромбоцитопения» (ВИТТ) введен в классификацию и ВОЗ рекомендует использовать его, когда обнаружены антитела против фактора тромбоцитов 4 (PF4), активирующие тромбоциты, и альтернативного диагноза не существует. Предложенная схема диагностики ВИТТ представлена на рис. 4.2.

Высказываются гипотезы по механизму развития ВИТТ. Аденовирусы могут непосредственно взаимодействовать с PF4 и вызывать агрегацию тром-



**Рис. 4.2.** Схема дифференциального диагноза вакциноиндуцированной иммунной тромботической тромбоцитопении

боцитов. Двуцепочечная ДНК аденовируса отрицательно заряжена и взаимодействует с PF4, образуя комплексы ДНК-PF4. Эти комплексы усиливают продукцию TLR9 и интерферона- $\alpha$  (IFN- $\alpha$ ), тем самым способствуя иммунотромбозу. РНК-вакцины используют TLR7 в качестве рецептора распознавания образов. Важно отметить, что не только ДНК, но и РНК могут транспортироваться к тромбоцитам посредством эндоцитоза и образовывать комплексы с PF4, что приводит к индукции антител к PF4/гепарину у мышей.

Гипотеза предполагает, что взаимодействие ДНК-PF4 может быть компонентом противовирусной системы врожденного иммунитета, которая в редких случаях может приводить к аутоиммунным реакциям и тромбозу. Другая гипотеза предполагает, что для возникновения тромбоза необходимо выполнение трех условий:

- 1) «утечка» аденовируса из места инъекции и высокая продукция шиповидного белка;
- 2) наличие специфических и перекрестно-реагирующих антител;
- 3) высокий титр гликозилированных антител (гликозилирование анти-SARS-CoV-2 IgG является протромботическим стимулом для тромбоцитов).

Рядом исследователей проведены анализы связи и других серьезных состояний с введенными вакцинами. Опубликованы данные анализов по трем электронным базам на предмет наличия отчетов о случаях и сериях случаев с описанием сердечных и/или неврологических осложнений у реципиентов вакцины от COVID-19. В общей сложности было включено 698 вакцинированных, из которых у 259 (37,1%) были сердечные осложнения, а у 439 (62,9%) — неврологические. Воспалительные заболевания были наиболее распространеными среди сердечных осложнений; в то время как полинейропатия, демиелинизирующие заболевания и цереброваскулярные нарушения были более распространенными неврологическими осложнениями. Средний возраст лиц с сердечными осложнениями (33,8 года) был значительно меньше, чем у лиц с неврологическими осложнениями (49,7 года).

Протромбиновое время (ПТВ) и активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) — это два лабораторных анализа крови, которые измеряют разные части системы свертывания крови. ПТВ — анализ, измеряющий время свертывания крови в определенной системе; АЧТВ измеряет время свертывания, когда в жидкую кровь добавляется активатор для ускорения процесса. Оба показателя важны для оценки общей системы гемостаза и выявления нарушений свертываемости, таких как дефицит факторов свертывания: ИФА — иммуноферментный анализ; PF4 — тромбоцитарный фактор 4 — небольшой цитокин, принадлежащий к семейству хемокинов CXC, также известный как хемокиновый лиганд 4 (CXCL4). Этот хемокин высвобождается из альфа-гранул активированных тромбоцитов во время агрегации и способствует свертыванию крови, ослабляя действие гепариноподобных молекул. Благодаря этим функциям предполагается его участие в заживлении ран и воспалении. Обычно он находится в комплексе с протеогликаном.

M. Zuin и соавт. (2022) оценили частоту возникновения миокардита в 0,21 на 1000 пациентов с COVID-19 по сравнению с 0,09 на 1000 контрольных субъектов, которые не были инфицированы, но у которых развился миокардит в тот же период времени. Отношение рисков было 5,15 в течение одного года — значительно повышенный риск развития миокардита при инфекции. Сравнение частоты миокардита у 55,5 млн вакцинированных от COVID-19 и 2,5 млн пациентов с COVID-19 выявило, что вероятность миокардита выше у пациентов с COVID-19 (относительный риск 14,8; 95% ДИ 11,1–19,8) по сравнению с вакцинированными от COVID-19 (относительный риск 2,0; 95% ДИ 1,4–2,7). Это было признано обоснованием важности вакцинации.

Были предложены различные гипотезы возникновения сердечных осложнений после вакцинации от COVID-19. Среди них гипотеза молекулярной мимикрии, которая утверждает, что антитела, вырабатываемые против вакцины, перекрестно реагируют с сердечными антигенами. Механизм, лежащий в основе данной гипотезы, окончательно не был доказан, при этом альтернативная теория заключалась в том, мРНК-компонент вакцин, вызывает активацию и нарушение регуляции иммунологических ответов, что приводит к развитию миокардита как части системной реакции. Обе гипотезы предполагали, что эти аномальные реакции чаще возникают у лиц с генетической предрасположенностью.

#### **4.3. Невро-мышечные и психоневрологические нарушения у людей вследствие профилактической вакцинации от инфекции COVID-19**

В условиях эпидемии вакцинопрофилактика является одной из наиболее важных мер общественного здравоохранения для защиты людей от этого инфекционного заболевания. Любая вакцина характеризуется тремя основными показателями: эффективность, реактогенность и безопасность.

Об эффективности, оцениваемой по клиническим и иммунологическим показателям, динамике формирования коллективного иммунитета, а также реактогенности (частотой реакций общих и местных, которые возникают у привитых) вакцин по мере их разработки и расширения охвата применения на практике возникли более или менее общие представления, зафиксированные в нормативных документах и инструкциях к применению. Безопасность вакцинации с высоким уровнем охвата имеет решающее значение для реагирования на пандемию COVID-19. На сегодняшний день вопросы, связанные с безопасностью вакцинации против COVID-19 — частотой развития поствакцинальных осложнений и серьезных заболеваний, обусловленного введенной вакциной, остаются предметом оживленных дискуссий. Согласно данным ВОЗ, поствакцинальные осложнения (ПППИ) разделяют на значительные и незначительные. Незначительные рассматриваются как нормальные реакции на вакцинацию. К ним относят боль, отек, небольшое покраснение в месте инъекции. К серьезным нежелательным реакциям (постvakцинальным осложнениям)

относят тяжелые и стойкие нарушения состояния здоровья, такие как анафилаксия, судороги, паралич и некоторые другие.

**Побочное проявление после иммунизации** — любое неблагоприятное с медицинской точки зрения проявление, возникшее после иммунизации, при том, что оно может не иметь причинно-следственную связь с вакциной или процессом вакцинации. ПППИ разделяют на связанные или несвязанные с введенной вакциной.

Несерьезные (незначительные) реакции, связанные с введенной вакциной, часто рассматриваются как обычные (нормальные) вакцинальные реакции — местные (боль, отек, покраснение в месте инъекции, не превышающее 8 см в диаметре) и общие (повышение температуры тела, дискомфорт, мышечная, головная боль, потеря аппетита, при введении живых вакцин симптомы со стороны тропных органов). Серьезные реакции, связанные с проведенной вакцинацией, называются поствакцинальными осложнениями, к ним относятся тяжелые и (или) стойкие нарушения состояния здоровья вследствие профилактических прививок.

Если связь с вакцинацией доказана, то и серьезные, и несерьезные ПППИ определяют как связанные с вакциной. Побочные проявления также оценивают как частые или редкие, такой подход является стандартным при определении нежелательных явлений после лекарственных препаратов (вакцины относят к иммунобиологическим лекарственным препаратам).

Для решения вопроса, является ли данное событие в поствакцинальном периоде осложнением, важно учитывать характер клинических проявлений и время развития. «После прививки» — не означает — «вследствие прививки»: необходимо исключить другие виды патологии, особенно инфекционные процессы, требующие иногда незамедлительного решения. По предполагаемой причине развития выделяют пять категорий ПППИ:

- 1) обусловленные действием вакцины;
- 2) обусловленные нарушением качества вакцины;
- 3) обусловленные ошибками при проведении иммунизации;
- 4) психологические (обусловленные страхом, беспокойством по поводу иммунизации);
- 5) ПППИ, совпавшее по времени со случайным заболеванием или обострением фоновой патологии.

**ПППИ, обусловленные действием вакцины**, связаны со свойствами вакцины (при условии, что вакцина была надлежащим образом изготовлена, с ней правильно обращались и правильно применяли) и индивидуальной реакцией привитого. Например, развитие анафилактического шока при повторном введении той же вакцины или ее компонентов, вакциноассоциированного заболевания при введении живой вакцины человеку с иммунодефицитом и т.п.

**ПППИ, обусловленные нарушением качества вакцины**, связаны с дефектами препарата (или устройства для его введения), возникшими в процессе производства. Подобные дефекты могут увеличить риск развития побочного действия вакцины. Примером является исторический факт нарушения техно-

логии производства инактивированной вакцины против полиомиелита, когда в вакцине оказался живой «дикий» вирус, что привело к развитию параличей у привитых и к летальным исходам. Другим примером является контаминация вакцины невакцинными вирусами сред во время процесса производства.

**ПППИ, обусловленные ошибками в процессе иммунизации**, — нарушение техники проведения иммунизации, в том числе при хранении, транспортировке, назначении. Например, внутримышечное введение вакцин, предназначенных для перорального применения (ротавирусной, оральной полиомиелитной). Эти случаи, к счастью, закончились благополучно, без развития абсцессов или общих реакций.

**ПППИ, обусловленные эмоциональными реакциями**, связаны со страхом инъекции, болевым синдромом, стрессом. Описано развитие состояния всеобщей нервозности вакцинируемых при проведении массовых прививок (например, в школе), особенно если у одного из привитых наблюдается обморок или другие реакции. Реакции эмоционального характера могут протекать в виде: синкопальных состояний, предобмороочных состояний. Значительно реже возникает обморок с судорогами.

**ПППИ, заболевания, совпавшие по времени с поствакцинальным периодом**, — разнообразие случайных острых заболеваний велико, но чаще всего это острые респираторные или кишечные инфекции как наиболее частые в структуре заболеваний в целом. Для того чтобы оценить связь тех или иных состояний с проведенной прививкой, проводятся мониторинг, расследование и анализ с использованием критериев Бредфорда Хилла, критериев установления причинности (взаимосвязи двух факторов, в случае иммунизации — заболевание в поствакцинальном периоде и вакцинация).

Для единства оценки ПППИ в мире рекомендуется применение определения случая того или иного заболевания, представленного ВОЗ и Брайтонским содружеством. Многочисленные исследования и практический опыт показывают, что практически все люди при индивидуальном подходе могут быть вакцинированы. Пациенты с хроническими заболеваниями подвержены наибольшему риску заражения инфекционными заболеваниями, тяжелому их течению и развитию осложнений, поэтому должны быть иммунизированы в первую очередь.

Все вакцины до внедрения в практику, как любой лекарственный препарат, проходят доклинические и клинические исследования, в которых можно выявить частоту реакций (реактогенность вакцины) и некоторые осложнения, развивающиеся с частотой не реже 1 на 1000–10 000 привитых. Однако такие осложнения, как, например, анафилактический шок или вакциноассоциированный энцефалит при коревой вакцинации, вакциноассоциированный полиомиелит при применении живой вакцины возникают с частотой примерно 1 на 1 000 000 доз, поэтому для их выявления необходим мониторинг безопасности вакцин после внедрения их в практику. Общий принцип такого мониторинга состоит из учета:

- всех тяжелых заболеваний, развившихся в течение месяца у привитого;
- случаев рождения детей с аномалиями, если во время беременности женщина получала вакцинацию;
- всех случаев смерти в течение месяца.

Тем не менее важно помнить, что возникновение этих ситуаций не означает, что они вызваны вакциной. Сбор информации важен для оценки возможной связи, выявления одного из первых признаков — увеличения частоты какого-то заболевания у привитых по сравнению с непривитыми. Постмаркетинговый надзор за вакцинами проводят все страны мира, данные аккумулируются в международном центре ВОЗ (в Упсале). В нашей стране в соответствии с методическими рекомендациями по выявлению, расследованию и профилактике побочных проявлений после иммунизации все случаи, подозрительные на осложнения, должны представляться в Роспотребнадзор, Росздравнадзор и Минздрава России. Важно помнить, что **после вакцинации** — не означает **следствие**. Причиной развития заболевания в поствакцинальном периоде может быть не вакцина или программные нарушения, а случайное заболевание, совпавшее по времени, эмоциональная реакция; описан такой феномен, как ноцебо.

Глобальное внедрение новых вакцин, в частности, профилактических вакцин против COVID-19, сопровождается тщательным мониторингом их безопасности на основании регистрации редких побочных проявлений, которые не могут быть выявлены даже в крупных клинических исследованиях (таким образом были идентифицированы сначала частота анафилактических реакций, затем вакциноиндуцированная иммунная тромботическая тромбоцитопения и миокардит).

На сегодняшний день ряд вакцин против SARS-CoV-2 получили условное разрешение на применение от Европейского агентства по лекарственным средствам (European Medicines Agency / EMA, Амстердам, Нидерланды) и 11 — на основании системы EUL ВОЗ (<https://extranet.who.int/prequal/vaccines/covid-19-vaccines-who-emergency-use-listing>). Наиболее распространенными вакцинами, разрешенными к применению в мире, являются следующие:

- BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) (мРНК-вакцина);
- mRNA-1273 (Moderna) (мРНК-вакцина);
- ChAdOx1 nCoV-19 (Oxford-AstraZeneca) (вирусная векторная);
- Ad.26.COV2.S (Janssen/Johnson & Johnson) (вирусная векторная);
- rAd.26 and rAd.5. Sputnik-V (Gam-COVID-Vac, НИЦ эпидемиологии и микробиологии имени Н. Ф. Гамалеи) (вирусная векторная);
- NVX-CoV2373 (Novavax) (адьювантная вакцина на основе рекомбинантных шиповидных белков).

Все они показали высокую эффективность в предотвращении тяжелого течения инфекции COVID-19 и приемлемый профиль безопасности в клинических испытаниях. Однако неоднократно сообщалось о потенциальных побочных эффектах, связанных с этими новыми вакцинами, в том числе и об иммуноопосредованных неврологических расстройствах, что требует постоянного надзора

за безопасностью вакцин, поскольку остаются определенные рекомендации по иммунизации против инфекции COVID-19. Так, регулирующие органы, такие как Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов в США (Food and Drug Administration / FDA, USA) и EMA в Европе, а также такие организации, как Брайтонское сотрудничество (Brighton Collaboration — международная научная организация независимых экспертов, работает в области гармонизации базовых понятий безопасности вакцин находится в г. Декейтер, Джорджия, США), определили иммунноопосредованые неврологические расстройства как нежелательные явления, представляющие особый интерес, и они тщательно отслеживались во время всех кампаний иммунизации. Некоторые тяжелые неврологические расстройства были зарегистрированы как редкие нежелательные явления еще во время первых клинических испытаний практических всех типов вакцин против COVID-19. Причинно-следственная связь на сегодняшний день для большинства из них не доказана, сохраняется необходимость дальнейшего мониторинга, что определило появление публикаций о таких случаях.

В дальнейшем с момента экстренного одобрения различных вакцин стали поступать сообщения о связанных с ними заболеваниях, при этом неврологические осложнения вследствие их значимости и продолжительности представляли серьезную озабоченность. Несмотря на то, что связь между этими вакцинами и неврологическими осложнениями пока не ясна, попытки объяснить ее выдвинуты в нескольких гипотезах. Многие из этих гипотез основаны на предыдущих исследованиях других вакцин, а в нашей стране был утвержден перечень заболеваний в постvakцинальном периоде, подлежащих обязательной регистрации (Постановление Правительства Российской Федерации от 2 августа 1999 г. № 885). В него включены тяжелые заболевания и состояния, в том числе и неврологические, развившиеся в постvakцинальном периоде (как являющиеся постvakцинальными осложнениями, так и связанные с иммунизацией лишь временным фактором). Данная мера позволяет улучшить контроль над безопасностью иммунизации, при этом развитие тяжелого постvakцинального осложнения дает людям право на существенную социальную и финансющую поддержку.

Говоря об общих побочных эффектах после вакцинации от COVID-19, следует упомянуть наиболее частые лихорадку, озноб и дрожь, утомляемость, боли в мышцах и суставах, тошноту, диарею и сыпь. Также часто сообщалось о местных реакциях, включая боль и болезненность, местное ощущение тепла, зуд, синяки и подмышечную лимфаденопатию. Могут возникать местные и системные аллергические реакции. J. Pillay и соавт. (2022) провели систематический обзор развития миокардита и перикардита после применения мРНК-вакцинации COVID-19. Относительная частота миокардита была самой высокой среди молодых мужчин в возрасте от 12 до 29 лет после второй дозы, а также при использовании мРНК-вакцины Moderna, чем после вакцины Pfizer-BioNTech. Риск миокардита/перикардита ниже, если вторая доза вводится через 30 дней после

первой дозы. Наконец, исследование пришло к выводу, что миокардит после вакцинации встречается редко, у большинства пациентов наблюдался благоприятный исход, а смертность после этих сердечных осложнений была низкой.

Неврологические побочные эффекты после вакцинации от COVID-19, как правило, легкие и преходящие. Наиболее частыми являются головная боль, утомляемость, боли в мышцах и суставах. Как и при введении любой другой инъекционной вакцины, также хорошо известны местные реакции в месте инъекции, такие как отек, покраснение и боль. Эти легкие неврологические эффекты наблюдаются при применении всех видов вакцин от COVID-19.

Большинство случаев значимых неврологических расстройств после вакцинации против COVID-19 были немногочисленными, и необходим более глубокий анализ для осмыслиения их причин, механизмов развития, потенциальной тяжести клинических проявлений, прогноза.

Во многих аналитических обзорах и исследованиях, посвященных данной теме, все поствакцинальные неврологические расстройства суммируются по их основным характеристикам, и в первую очередь на те, которые влияют на центральную нервную систему (ЦНС), и те, которые влияют на периферическую нервную систему (табл. 4.1).

Систематизация последствий подразумевает разделение по степени тяжести клинических проявлений: на серьезные/тяжелые и незначительные. Тяжелая или серьезная побочная реакция после вакцинации определяется как поствакцинальное событие, которое представляет угрозу для жизни человека, требует госпитализации или приводит к тяжелой инвалидизации. ВОЗ к серьезным неврологическим побочным реакциям относит синдром Гийена–Барре, судороги, обмороки, энцефалит, паралич Белла и инсульты. Они могут быть причиной недоверия к вакцинации, и важно сообщать о таких случаях и анализировать их, чтобы лучше понять, существует ли между ними четкая взаимосвязь.

С точки зрения патогенетического и клинического осмыслиения актуально разделение неврологических нарушений после вакцинации от COVID-19 на четыре группы: связанные с сосудистыми нарушениями, иммунными, инфекционными факторами и функциональными расстройствами (рис. 4.3).

### **Неврологические расстройства, связанные с сосудистыми нарушениями**

Цереброваскулярные заболевания среди вакцинированных против COVID-19 нередки. Они могут варьироваться от легкой транзиторной церебральной ишемии до фатальных цереброваскулярных событий. В последнее время большое внимание привлекают сосудистые события, связанные с ВИТТ, с определяющей патогенной ролью комплексов тромбоцитарного фактора-4 (PF4)/полиамиона. Определенные ингредиенты вакцины вызывают сильный иммунный ответ против PF4, что приводит к тромбозу с синдромом тромбоцитопении. Сосудистые события, связанные и не связанные с ВИТТ, имеют различные клинические проявления, наиболее частыми из которых являются тромбоз краниальных венозных синусов (ТКВС), ишемический инсульт (ИИ) и геморрагический инсульт (ГИ).

**Неврологические побочные эффекты, связанные с вакцинацией против COVID-19**

Область поражения	Характер поражения, нозология
Центральная нервная система	Головная боль Сосудистые: тромбоз краниального венозного синуса, ишемический инсульт, внутричерепное и субарахноидальное кровоизлияние (геморрагический инсульт) Энцефалопатия Энцефалит Припадки, обмороки Острый диссеминированный энцефаломиелит Параличи черепных нервов Поперечный миелит Неврит зрительного нерва Обонятельная дисфункция Нейролептический злокачественный синдром Функциональные неврологические расстройства
Периферическая нервная система	Синдром Гийена–Барре Паралич Белла Миозит Рабдомиолиз Синдром Парсонажа–Тернера Реактивация герпесвируса человека (Herpes zoster) Кохлеопатия Глазные проявления Сенсорная нейропатия Обострение/рецидив ранее существовавшего неврологического заболевания

ТКВС — цереброваскулярное заболевание, характеризующееся блокировкой кровотока вследствие тромбоза венозных синусов. После вакцинации от COVID-19 >70% случаев ТКВС связаны с ВИТТ, который возникает у реципиентов вакцин на основе аденоовирусных векторов.

Несмотря на его низкую заболеваемость (0,00009% на дозу, 0,0005% на человека), он имеет высокий уровень смертности (47%).

Патогенез многих неврологических расстройств остается неясным. Уровень заболеваемости относительно низок, а польза от вакцинации перевешивает риск заражения COVID-19, особенно среди уязвимых групп населения.

Большинство случаев возникает у лиц моложе 60 лет, причем женщины страдают чаще, нередко возникают тромбозы в других частях тела. Пик наступает между 4 днями и 4 неделями после вакцинации. К клиническим проявлениям следует отнести постоянную головную боль, наряду с сенсорными нарушениями, нарушением зрения и др. Анализы крови обычно показывают снижение количества тромбоцитов, повышение уровня D-димера и наличие антител к PF4.

При диагностике ТКВС, связанного с вакцинацией от COVID-19, необходимо установить временную связь (в течение 30 дней после вакцинации) и исключить

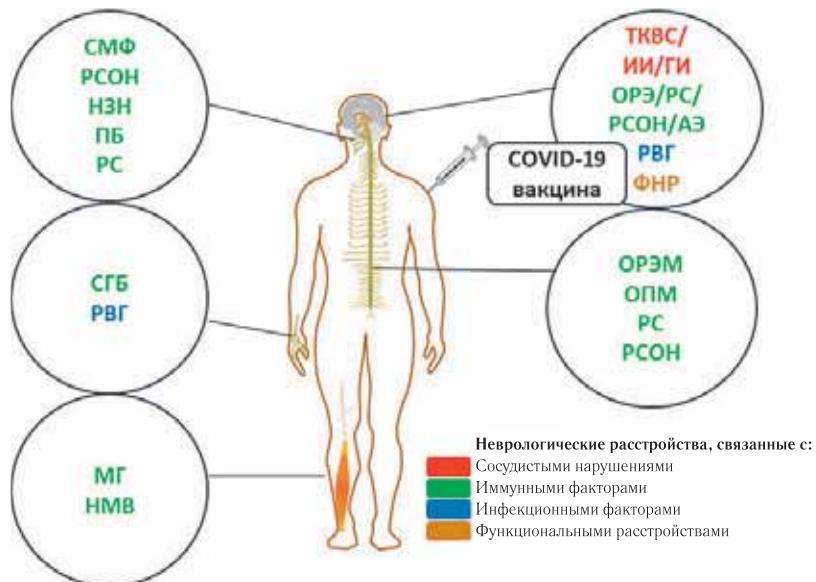


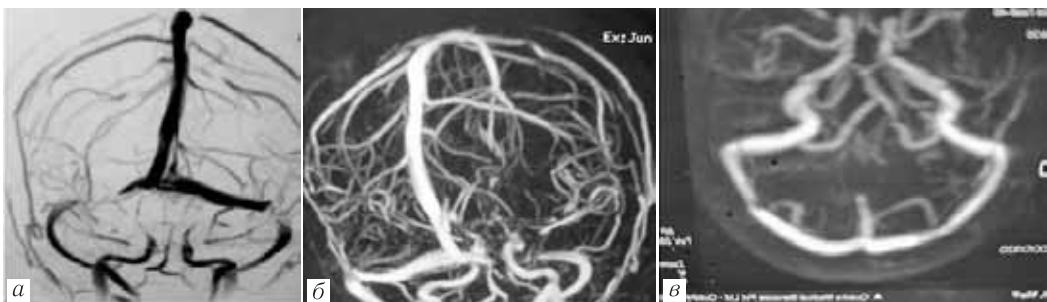
Рис. 4.3. Неврологические нарушения после вакцинации от COVID-19 (Yang Y. et al., 2023).

АЭ — аутоиммунный энцефалит; ГИ — геморрагический инсульт; ИИ — ишемический инсульт; МГ — миастения гравис; НЗН — неврит зрительного нерва; НМВ — нейропатия мелких волокон; ОПМ — острый поперечный миелит; ОРЭМ — острый рассеянный энцефаломиелит; ПБ — паралич Белла; РВГ — реактивация вируса герпеса; РС — рассеянный склероз; РСОН — расстройство спектра оптического нейромиелита; СГБ — синдром Гийена–Барре; СМФ — синдром Миллера–Фишера; ТКВС — тромбоз краниального венозного синуса; ФНР — функциональное неврологическое расстройство

другие протромботические состояния. Однако не установлено, играют ли вакцины роль в провоцировании тромбоза у восприимчивых лиц с уже имеющимися протромботическими состояниями. Таких пациентов также следует обследовать на наличие свежей инфекции COVID-19 методом ПЦР, поскольку ТКВС может возникать и у инфицированных пациентов. В подозрительных случаях в диагностике может помочь МРТ головного мозга в сочетании с венозной магнитно-резонансной ангиографией с контрастным усилением (рис. 4.4).

Основной подход терапии — введение высокой дозы внутривенного иммуноглобулина (ВВИГ) в сочетании с назначением антикоагулянтов (не гепарин), возможно — в сочетании с глюкокортикоидами (ГКС) для повышения уровня тромбоцитов.

После вакцинации против COVID-19, тем не менее также регистрируются случаи ТКВС, не относящиеся к спектру ВИТТ-ассоциированных ТКВС (ВИТТ-ТКВС), — не ассоциированные с ВИТТ-ТКВС (не ВИТТ-ТКВС), которые имеют свои клинические особенности (табл. 4.2).



**Рис. 4.4.** МРТ-признаки ТКВС после вакцинации против COVID-19. Пациентка 60 лет с анамнезом мигрени, госпитализирована с жалобами на усиливающиеся головные боли, сохраняющиеся в течение 3 недель, начавшиеся примерно через 2 недели после второй дозы вакцины AstraZeneca (вакцина COVISHIELD). Отсутствовали признаки тромбоцитопении или повышенного уровня D-димера, отмечен низкий уровень протеина S, что указывало на ранее существовавшее протромботическое состояние: *а, б* — МР-венография: сегментарная частичная окклюзия обоих поперечных синусов. Назначен апиксабан в дозе 2,5 мг два раза в день. Головные боли уменьшились. Повторная МР-венография выполнена >6 месяцев спустя (*в*): реканализация тромбированных сегментов. Уровень протеина S оставался постоянно низким, было рекомендовано продолжать постоянный прием апиксабана. После третьей бустерной дозы той же вакцины проблем не возникло (сообщение о случае ТКВС у женщины после вакцинации Covisheild от COVID-19. У пациентки имелся дефицит протеина S, поэтому ей была назначена пероральная антикоагулянтная терапия на неопределенный срок (Chakravarty A., 2021))

#### Таблица 4.2

##### Клинические характеристики тромбоза краинального венозного синуса (ТКВС) после вакцинации против COVID-19

Показатель	ВИТТ-ТКВС	неВИТТ-ТКВС
Возраст	Молодые	Пожилые
Тип вакцины	Аденовекторные	Невекторные
Время начала после вакцинации	Короткий интервал	Длительный интервал
Тромбоцитопения	Да	Обычно нет
Наличие PF4 антител	Обычно положительный	Отрицательный
D-димер	>2000 мкг/л	<2000 мкг/л
Другие факторы риска тромбозов	Обычно нет	Обычно есть
Внутримозговые кровоизлияния	Более распространены	Менее распространены
Тромбозы в других местах	Более распространены	Менее распространены
Смертность	Высокая	Низкая
Лечение	Негепариновые антикоагулянты и ВВИГ	Гепариновые антикоагулянты

Ишемический инсульт — цереброваскулярное заболевание, характеризующееся развитием инфаркта мозга вследствие окклюзии мозговых артерий (около 41,1% случаев) и вен (около 58,9% случаев), или церебрального венозного тромбоза (ЦВТ). На исследовательской платформе TriNetX COVID-19 ([www.trinetx.com](http://www.trinetx.com)), которая используется для сравнения распространенности ЦВТ у пациентов с COVID-19 и у неинфицированной популяции отношение шансов для ЦВТ у пациентов с COVID-19 составило 41,0. Кроме того, ретроспективное когортное исследование показало, что частота ЦВТ в течение двух недель после постановки диагноза COVID-19 составила 42,8 на 1 млн человек, что было значительно выше, чем в соответствующей когорте людей, получивших мРНК-вакцину (1,87–21).

Инсульт занимает второе место по частоте причин смерти в мире, составляя 11% всех случаев смерти. В 2019 году ИИ составили 62,4% всех случаев инсульта. Частота ИИ среди вакцинированных от COVID-19 составляет от 0,29 до 1,76 на 1 млн прививок.

У пациентов с COVID-19 риск ИИ значительно выше, чем у пациентов без COVID-19. Общая доля острого ИИ после введения любой вакцины против COVID-19 составила 4,7 случая на 100 000 вакцинаций. ИИ является вторым по распространенности осложнением после вакцинации от COVID-19. На его долю приходится около 90% всех случаев инсульта, а летальность составляет 27,6%, он чаще встречается у женщин (60,7%) и в основном (78,1%) связан с вакцинами на основе вирусных векторов.

Случаи развития ИИ были выявлены после введения различных типов вакцин, при этом в многих исследованиях были сделаны выводы о том, что вакцинация не увеличивает риск ИИ. Все случаи ИИ по мнению исследователей были обусловлены ранее существовавшими факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний, а не вакцинацией. Однако в исследовании J. Hippisley-Cox и соавт. (2021) было отмечено, что после вакцинации мРНК-вакцинами ChAdOx1 nCoV-19 и BNT162b2 приблизительно 30 млн людей в Великобритании значительно увеличился риск гематологических и сосудистых событий, приведших к госпитализации или смерти в течение коротких промежутков времени после первых доз. Тем не менее риск большинства этих событий был значительно выше и более продолжительным после заражения SARS-CoV-2, чем после вакцинации в той же популяции. ИИ после вакцинации чаще развивались в пожилом возрасте (средний возраст 68–71 год), преимущественно у мужчин, у многих из этих пациентов до вакцинации имелись факторы высокого риска инсульта: пожилой возраст, артериальная гипертензия, гиперлипидемия, сахарный диабет, заболевания сердца, ожирение, курение, мерцательная аритмия (только у пациентов женского пола) и т.д. Средний интервал от вакцинации до появления симптомов составляет 9 дней. ИИ с поражением сосудов крупного диаметра является наиболее распространенным подтипов, при этом часто вовлекается передний круг кровообращения. Терапевтические подходы подразумевают стандартизированную помощь, включая реваскуляризирующую терапию (внутривенный тромболизис и механическую тромбэктомию).

Не было никакой разницы в показателях смертности между вакцинированными и невакцинированными пациентами с ИИ. Стоит отметить, что некоторые случаи ИИ связаны с ВИТТ (3,1%) (ВИТТ-ИИ), которые чаще развиваются у женщин, в более молодом возрасте, после вакцинации на основе аденоовирусных векторов, часто сопровождаются тромбозом в других местах. У большинства таких пациентов отсутствуют предшествующие факторы сердечно-сосудистого риска и внутривенный тромболизис противопоказан. Лечение с введением высоких доз ВВИГ следует начинать немедленно, антикоагулянтную терапию (не гепарином) — через 24 часа после начала инсульта. Механическая тромбэктомия считается эффективным методом лечения. ВИТТ-ИИ в сочетании с ГИ склонны к развитию злокачественной эмболии (до 41%) и характеризуются высоким уровнем смертности (до 20,8%).

Геморрагический инсульт — цереброваскулярное заболевание, характеризующееся разрывом сосудов головного мозга и кровотечением, частота которого после COVID-19 составляет 364,7 событий на миллион человеко-лет. ГИ развивается после введения различных типов вакцин против COVID-19, особенно мРНК-вакцин, более высокий риск ГИ характерен для женщин, азиатского населения. Патогенез заболевания до конца не изучен. Поскольку в большинстве случаев тромбоцитопения отсутствует, механизмы развития ГИ могут отличаться от механизмов развития ВИТТ-ГИ. Вопрос о том, увеличивает ли вакцинация от COVID-19 риск ГИ, остается спорным, а результаты исследований разноречивыми. Так, в исследовании M. Patone и соавт. (2021) было показано, что после вакцинации BNT162b2 риск ГИ увеличился, зарегистрировано 60 дополнительных случаев ГИ на 10 млн человек в течение 1–28 дней. Однако в исследовании N. P. Klein и соавт. (2021) среди реципиентов BNT162b2 не было обнаружено никакой связи с ГИ. Уровень смертности от ГИ довольно высок, по данным J. Botton и соавт. (2022) среди определенной группы людей во Франции моложе 75 лет достигал 23%. Уровень смертности от COVID-19 среди пациентов с предшествующим ГИ увеличился, что делает вакцинацию крайне необходимой, однако безопасность и эффективность вакцины против COVID-19 в этой группе населения остаются неясными из-за отсутствия достаточного количества исследований.

### **Неврологические расстройства, связанные с иммунными факторами**

Существуют различные виды неврологических расстройств, связанные с нарушением нормальной функции иммунной системы, так называемыми иммунными факторами, которые наблюдаются после вакцинации от COVID-19. До сих пор их патогенез изучен недостаточно, ученые пытаются делать выводы на основе предшествующего опыта введения других вакцин.

Наиболее популярной гипотезой является молекулярная мимикия. Сходство между пептидами, полученными из патогенов в вакцинах, и нервной системой человека позволяет предположить возможность запуска иммунного ответа, направленного на нервную систему. Например, у мышей, иммунизированных вакцинами против гриппа, вырабатывались специфические антитела, что подтверждает связь

между вакцинами против гриппа и синдромом Гийена–Барре. Вакцины против COVID-19 теоретически также могут вызывать перекрестную реакцию с тканью головного и спинного мозга, нервыми волокнами и нервно-мышечными соединениями, вызывая иммуноопосредованные неврологические нарушения. Наличие различных антител у пациентов с иммуноопосредованными неврологическими нарушениями после вакцинации против COVID-19 дополнительно подтверждает эту гипотезу. Однако исследование, проведенное S. Keddie и соавт. в Великобритании (2021), показало отсутствие структурного сходства между белком COVID-19 и белком периферических нервов, хотя нельзя исключать возможность того, что посттрансляционная модификация привела к появлению сходства. Вторая гипотеза — это активация свидетеля, которая означает, что адаптивные иммунные клетки активируются цитокинами, индуцированными негомологичными антигенами как в присутствии, так и в отсутствие адъюванта вакцины. Активации свидетеля достаточно, чтобы вызвать аутоиммунное заболевание, и она, по-видимому, лучше объясняет короткий интервал некоторых неврологических расстройств после вакцинации от COVID-19. Кроме того, компоненты вакцины от COVID-19 могут активировать врожденный иммунитет через активацию толл-подобных рецепторов 3, 7 и 9, а также продукцию интерферона- $\alpha$  (паралич Белла).

**Паралич Белла (ПБ)** — это острый периферический паралич лицевого нерва, на который приходится до 35,7% всех неврологических расстройств, зарегистрированных после вакцинации против COVID-19, с заболеваемостью от 42,8 до 106 случаев на 100 000 человеко-лет. Чаще всего он развивается после использования мРНК-вакцин, но может наблюдаться и при использовании инактивированных или аденоизвестных векторных вакцин против COVID-19. Исследователи делают разные выводы о корреляции между ПБ и типом вакцин против COVID-19, и, к счастью, избыточный риск ПБ низок, не превышает 4,5 дополнительных случая на 100 000 человек в самой высокой ассоциированной группе. ПБ возникает после 1-й (чаще) или 2-й дозы вакцины, наблюдаются ригидность лица, трудности в выражении эмоций, затруднения в закрытии одного глаза, повышенное слюноотделение, слезоточивость, потеря вкусовых ощущений на передних двух третях языка (агевзия). Имеются сообщения о рецидивах заболевания у пациентов с ПБ в анамнезе. Интервал между вакцинацией и развитием паралича составляет 6–14 дней, чаще возникает у женщин после мРНК-вакцин, у мужчин — после инактивированных вакцин, при среднем возрасте 49,7–62,6 лет, левая сторона поражается чаще, чем правая. Основой 1-й линии лечения ПБ является применение ВВИГ, ГКС и плазмафереза, при этом большинство пациентов выздоравливают.

**Синдром Гийена–Барре (СГБ)** — оструя иммуноопосредованная полирадикулоневропатия, поражающая миелинизированные нервы, которое часто проявляется перенесенными вирусными или бактериальными инфекциями, является тяжелым осложнением вакцинации против COVID-19 и частой причиной госпитализации в отделение интенсивной терапии. Синдром распространен во всем мире с общей глобальной заболеваемостью 0,81–1,89

на 100 000 человек в год. COVID-19 связан с повышенным риском СГБ со скорректированным отношением шансов 3,27 (95% ДИ 1,32, 8,09). Суммарная заболеваемость СГБ среди вакцинированных от COVID-19, оценивалась в 8,1 на 1 000 000 вакцин, также значительно выше зарегистрированной годовой заболеваемости среди населения в целом. Что касается связи с вакцинацией, в большинстве случаев (61%) сообщалось о применении вирусных векторных вакцин. Когортное исследование в США (Hanson K.E. et al., 2022) показало, что частота возникновения СГБ в течение 1–21 дня после Ad.26.COV2.S составила 32,4/100 000 человеко-лет, что значительно выше фонового уровня. Atzenhoffer M. с коллегами (2022) по результатам своего исследования показали, что в течение 42-дневного окна частота выявления СГБ после вакцин на основе аденоизвирусного вектора составила 5,57/100 000 человеко-лет (фоновая частота — 1,2–3,1/100 000 человеко-лет).

Случаи заболевания наблюдались преимущественно у пациентов мужского пола. Большинство случаев СГБ были зарегистрированы после 1-й дозы вакцины. Многие исследования подтверждают высокий рисксиндрома, вызванного вакцинами на основе аденоизвирусного вектора. СГБ развивается в определенное время после вакцинации, поскольку вакцинация стимулирует выработку Т-клеток и антител, которые могут перекрестно реагировать со структурами нервных корешков (рис. 4.5).

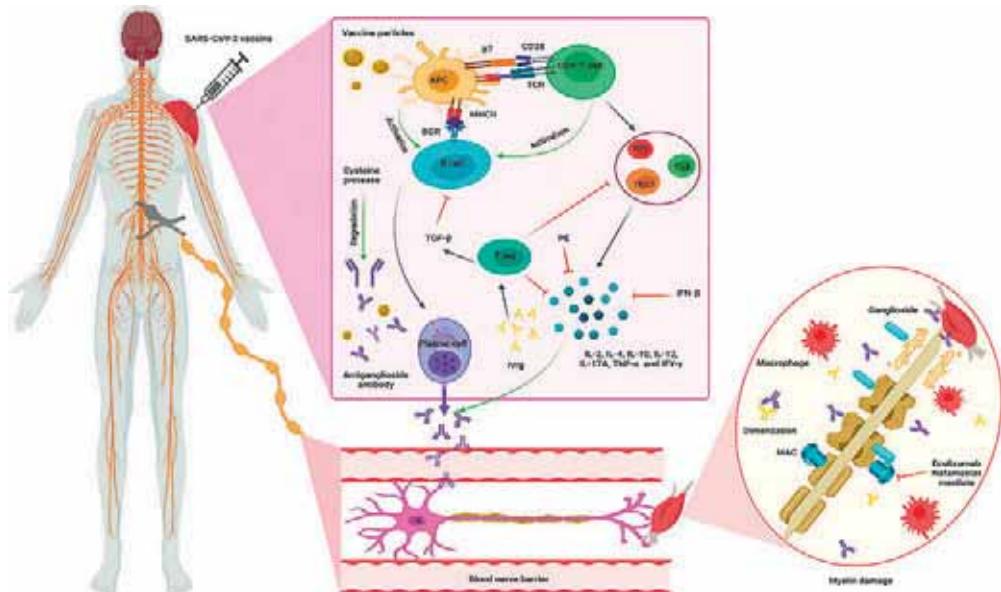


Рис. 4.5. Синдром Гийена–Барре, вызванный вакциной против COVID-19

Следует отметить, что молекулярная мимикия требует гуморального ответа, развитие которого занимает 10–14 дней, в этой связи начало обычно наступает в течение 2 недель после вакцинации, с сильной вариабельностью от нескольких

часов до нескольких недель ( $\approx 6$  недель). Возраст заболевших колеблется в широких пределах — от 20 до 90 лет (средний возраст — 40–60 лет), и частота заболеваемости увеличивается с возрастом. Классический СГБ является наиболее распространенным клиническим фенотипом, с острой воспалительной демиелинизирующей полинейропатией (ОВДП) в качестве наиболее распространенного нейрофизиологического подтипа. Для этих пациентов характерно отсутствие антиганглиозидных антител, частая альбуминоцитарная диссоциация в спинномозговой жидкости (СМЖ) и паттерн ОВДП.

Лечение обычно включает использование ВВИГ и плазмафереза у тяжелых пациентов, при этом прогноз заболевания сильно варьирует. Chua S.K.K. с коллегами (2022) при анализе 57 опубликованных случаев СГБ сообщили об улучшении в начале лечения у 60% пациентов, однако результаты после лечения показали, что у 33% был балл по шкале инвалидности СГБ составил  $\geq 4$ , что указывает на то, что они либо были прикованы к постели, нуждались в искусственной вентиляции легких или умерли. Риск рецидива заболевания у пациентов с СГБ в анамнезе после вакцинации от COVID-19 у до сих пор неясен, но результаты некоторых исследований свидетельствуют о безопасности, рецидив после вакцинации наблюдался только у 3,5% пациентов.

После введения вакцины против COVID-19 частицы вакцины попадают в организм и активируют APC, которые могут вызвать активацию В-клеток и Т-клеток CD4+. Наивные Т-клетки CD4+ затем дифференцируются в три подгруппы: Th1, Th2 и Th17, продуцируя цитокины, такие как IL-2, IL-4, IL-10, IL-12, IL-17A, TNF- $\alpha$  и IFN- $\gamma$ . Более того, В-клетки преобразуются в плазматические клетки, секрецирующие антиганглиозидные антитела. Эти антитела затем проходят через ГЭБ, связываясь с ганглиозидами миелинизированных двигательных нейронов или прикрепляясь к нервно-мышечному соединению. В результате образования комплексов ганглиозидов с антиганглиозидными антителами активируются МАК и макрофаги, которые атакуют и разрушают миелин. Такая демиелинизация может снизить скорость проведения потенциала действия по этим нервам, вызывая воспалительную восходящую полирадикулоневропатию. Введение ВВИГ может обратить вспять эти механизмы двумя основными путями: активируя Treg-клетки, ингибируя В-клетки и воспалительные цитокины, а также димеризуясь с антиганглиозидными антителами. Более того, ПП может облегчить симптомы, активно снижая уровень воспалительных цитокинов в кровотоке пациентов. Более того, цистеиновые протеазы могут разрушать антиганглиозидные антитела, подавляя эту воспалительную нейропатию. Экулизумаб и нафамостат мезилат также будут ингибировать МАК, ослабляя демиелинизацию. APC — Antigen-presenting cell; TCR — T cell receptor; MHC II — Major histocompatibility complex II; BCR — B cell receptor; Th — T helper cell; IL-2 — Interleukin-2; IL-4 — Interleukin-4; IL-10 — Interleukin-10; IL-12 — Interleukin-12; IL-17A — Interleukin-17A; TNF- $\alpha$  — Tumor necrosis factor- $\alpha$ ; IFY- $\gamma$  — Interferon- $\gamma$ ; GBS — Guillain-Barré syndrome; ВВИГ — внутривенные иммуноглобулины; IVIg — Intravenous immune globulin; Treg — regulatory T cell; TGF- $\beta$  — Transforming growth

factor- $\beta$ ; PP — Plasmapheresis; IFN- $\beta$  — Interferon- $\beta$ ; MAC — Membrane attack complex; ПП — плазмаферез; ГЭБ — гематоэнцефалический барьер (Mohseni Afshar Z. et al., 2023).

*Синдром Миллера–Фишера* (СМФ) после вакцинации от COVID-19 встречается редко, характеризуется появлением атаксии, аметропии, офтальмоплегии и триадой аметропии. Сообщалось, что большинство пациентов с СМФ после вакцинации от COVID-19 были мужчинами, а медиана возраста составляла 65 лет. Были зарегистрированы различные фенотипы СМФ, включая типичный СМФ, частичный СМФ и даже поражение конечностей и дыхательных мышц. Анализ СМЖ показывает типичную альбуминоцитарную диссоциацию и положительный результат теста на антитела к ганглиозидам GQ1b. ВВИГ является основным методом лечения, и прогноз для большинства пациентов благоприятный. Считается, что СМФ является вариантом синдрома Гийена–Барре, он отличается от СГБ во многих аспектах (табл. 4.3).

*Неврит зрительного нерва* (НЗН) — воспалительное заболевание, поражающее зрительный нерв, причем демиелинизация является распространенным подтипов патологии. НЗН относительно часто встречается после вакцинации различными вакцинами против COVID-19, включая инактивированные вакцины, вакцины на основе адено-вирусных векторов и мРНК-вакцины. Описаны случаи НЗН, связанные с вакцинацией, как после 1-й, так и после 2-дозы с интервалом от 0 до 19 дней, чаще у женщин и пожилых людей. Поражается одна или обе стороны зрительного нерва, что обычно проявляется нарушением зрения и болью в глазах, редко — только отеком диска зрительного нерва. 73% случаев относились к тяжелым, и только 11% пациентов полностью выздоровели после лечения, прогноз заболевания как правило благоприятный. У некоторых пациентов обнаруживается миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин (МОГ) IgG. Пациенты обычно получают терапию ГКС, в тяжелых случаях проводится комбинированный плазмаферез.

*Острый поперечный миелит* (ОПМ) — приобретенное демиелинизирующее заболевание спинного мозга, после вакцинации против COVID-19 встречается редко, с частотой примерно 1–4 случая на 1 млн человек, возникают после различных типов вакцин против COVID-19, при этом наиболее распространенной является вакцина на основе адено-вирусного вектора. Имеется довольно много сообщений о подтипе, называемом продольно распространенным трансферным миелитом, который поражает  $\geq 3$  позвоночных сегментов. Средний возраст пациентов обычно составляет 40–50 лет, у значительной части в анамнезе уже имелись аутоиммунные заболевания. По сравнению с ОПТ, связанными с COVID-19, поствакциные ОПМ характеризуются более короткими интервалами появления и более мягкими клиническими проявлениями. Проявления заболевания характеризуются квадриплегией или параличом нижних конечностей, поперечным уровнем чувствительности и дисфункцией прямой кишки или мочевого пузыря. Чаще всего поражается грудной отдел позвоночника. У некоторых пациентов в СМЖ может наблюдаться увеличение количества



Таблица 4.3

## Аутоиммунные заболевания, связанные с вакциной от COVID-19 Спутник-V (n=28)

Синдром или заболевание	N случаев	Пол	Возраст, лет	Коморбидность	Аутоантитела	1-я/2-я доза	Время до клинической манифестации, дни
1	2	3	4	5	6	7	8
<b>Неврологическая манифестация</b>							
Синдром Гийена–Барре	6	Ж: 2 М: 4	32±40,5	Нет: 4 АГ: 2	ANA: 2, 1:80 (Полож.)	1-я: 2 2-я: 4	11 (1–30)
Оптиконевромиелит (Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder)	2	Ж: 2	37±45,6	Нет	AQP-4: 2 Полож. Anti-NMDAR: Отр. Anti-GABA: Отр. Anti-GADAb: Отр. AChR: 2; Полож. *	2-я: 2	7 (5–10)
Миастения гравис	2	М: 1 Ж: 1	56±20	Нет	ANA: 1:80 (Полож.)	2-я	30
Поперечный миелит	1	Ж: 1	55	Нет	ANA: Отр.	2-я	7
Синдром опсоклонуса-миоклонуса-атаксии	1	Ж: 1	45	Нет	ANA: Отр.	2-я	24
Хроническая иммунная демиелинизирующая полинейропатия	1	М: 1	45	АГ	ANA: Отр.	2-я	45
<b>Гематологическая манифестация</b>							
Глубокий венозный тромбоз	6	Ж: 4 М: 2	73±18	АГ: 4 РМЖ: 1	APL: не сделано	1-я: 3 2-я: 3	32 (10–90)
Множественный венозный тромбоз	2	М: 2	54±41	АГ	APL: не сделано	1-я: 2	45 (5–90)

Продолжение таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
ТЭЛА	2	M: 2	85±6	RНГ	APL: не сделано	1-я: 2	33
Аутоиммунная гемолитическая анемия	2	M: 2	54±11	Нет	APL: не сделано	1-я: 2	7
Ревматологическая манифестация							
Дерматомиозит	1	Ж: 1	40	None	ANA: 4:80 (Полож.) Anti-Jo1: 10 AU/мл (Огр.) Anti-SSA: 12 AU/мл (Огр.) Anti-SSB: 15 AU/мл (Огр.)	2-я	60
Болезнь Стила взрослых, начало	1	Ж: 1	20	None	Ferritin: 1000 ng/мл (Полож.) RF: 9 IU/мл (Огр.) Anti-CCP: 9 AU/мл (Огр.) Anti-Jo1: 8 AU/мл (Огр.) Anti-SSA: 10 AU/мл (Огр.) Anti-SSB: 10 AU/мл (Огр.)	2-я	60
Эндокринологическая манифестация							
Болезнь Грейвза	1	M: 1	28	None	ATSH-R & TPO: Полож.* ATG: Огр.* Своб. Т3 = 15 пг/мл (2,04–4,1) Своб. Т4 = 4,01 нг/дл (0,93–4,74) Anti TSH-R = 49 УиЛ (0,475) {????} TSI = 340% Baseline (<140)	2-я	6

Окончание таблицы 4.3

1	2	3	4	5	6	7	8
---	---	---	---	---	---	---	---

Ж — женщины; М — мужчины; АГ — артериальная гипертензия; РМЖК — рак молочной железы; РПЖК — рак предстательной железы; ANA — антинуклеарные антитела; AQP-4 — анти-aquaporin-4 antibody; Anti-NMDA — anti-N-methyl-D-aspartate; Anti-GABA — анти-GABA antibody; Anti-GADAb — anti-glutamic acid decarboxylase antibodies; AChR — antibodies against receptors for acetylcholine; APL — Antiphospholipid antibodies; ATSH-R — Anti-TSH receptor antibodies; TSI — thyroid-stimulating immunoglobulin; ATG — antithyroglobulin antibodies; \* Our laboratory reports positive or negative results.

лейкоцитов и белка, могут появляться специфические олигоклональные полосы, а антитела к МОГ и аквапориновому белку-4 (AQP4) обычно отсутствуют. Основой инструментальной диагностики ОПМ является МРТ спинного мозга, которая позволяет выявить специфические признаки заболевания (отек спинного мозга), определить его границы и исключить другие причины симптомов, такие как компрессия. При ОПМ на МРТ обычно обнаруживается зона воспаления в СМ, которая может быть ограничена одним или несколькими сегментами и имеет характерный вид повышенного сигнала в Т2-режиме. Также может быть проведена МРТ головного мозга, чтобы исключить рассеянный склероз и другие демиелинизирующие заболевания, которые могут быть причиной миелита. Для лечения пациентов с ОПМ назначаются высокие дозы ГКС, а в тяжелых случаях требуется комбинация ВВИГ, иммунодепрессантов или плазмафереза. У большинства пациентов прогноз благоприятный, зафиксировано лишь несколько летальных исходов, при этом пожилой возраст, введение второй дозы вакцины и модифицированный индекс Рэнкина  $\geq 3$  являются показателями неблагоприятного прогноза.

*Острый рассеянный энцефаломиелит* (ОРЭМ) — это острое или подострое аутоиммунное демиелинизирующее заболевание, поражающее несколько отделов ЦНС и сопровождающееся энцефалопатией. По имеющимся данным, частота ОРЭМ после вакцинации от COVID-19 составляет 0,36 случая на 1 млн человек. Случаи этого заболевания описаны после применения вакцин компаний AstraZeneca, Pfizer (BioNTech), Moderna, Sin Pharma, Sputnik, Sino Vac, Vero Cells и Covaxin, но преобладают вакцины на основе аденоизируемых векторов.

В отличие от ранее имевшихся предыдущих ОДЭМ, ОДЭМ после вакцинации от COVID-19 преимущественно поражает взрослых женщин, и у большинства пациентов нет сопутствующих заболеваний или приема иммуносупрессивных препаратов в анамнезе. У большинства пациентов клинические симптомы проявляются в течение 1–35 дней после вакцинации от COVID-19, что быстрее, чем при других демиелинизирующих заболеваниях (после 1-й дозы у 80% больных, после 2-й — у 20%). ОДЭМ может проявляться как единственное клиническое состояние или быть частью множественных аутоиммунных синдромов. В среднем в течение 14 дней после иммунизации развивались такие неврологические клинические симптомы, как усталость, проблемы с мочеиспусканием, со зрением, потеря сознания, судороги, лабораторные исследования подтвердили диагноз). Ключевая терапия для тяжелых пациентов включает ВВИГ, инъекции ГКС и плазмаферез. ОДЭМ обычно протекаетmonoфазно, хотя сообщалось о нескольких рецидивирующих случаях. В 80% случаев на фоне комплексного лечения клиническое состояние этих людей улучшалось, тем не менее оставались сомнения по поводу эффективности и безопасности методов лечения у пожилых пациентов. Отсутствие улучшения симптомов ОРЭМ может быть связано с другими факторами, помимо эффективности лечения, такими как основное состояние здоровья или индивидуальная реакция на лекарства. Кроме того, понимание потенциальных факторов

риска или триггеров заболевания может привести к более персонализированным и эффективным стратегиям лечения, что в итоге улучшит результаты для пожилых людей с ОРЭМ.

*Рассеянный склероз (РС) — это хроническое иммуновоспалительное демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое может привести к необратимой инвалидности. Пациенты с РС подвержены большему риску и имеют худшие исходы инфекции COVID-19, повсеместно считаются уязвимой группой населения, и во многих странах были опубликованы заявления о том, что такие пациенты нуждаются в вакцинации против COVID-19. Опубликованы сообщения о случаях появления новых заболеваний и рецидивах РС после вакцинации против COVID-19. Рассеянный склероз обычно возникает после вакцинации на основе аденоизируемых векторов и мРНК. Различные выводы были сделаны из исследований о том, увеличили ли вакцины от COVID-19 риск рецидива РС. Эпидемиологическое исследование A. Achiron и соавт. (2021) показало, что после 1-й и 2-й дозами вакцины острые показатели рецидива составили 0,65–2,1% и 0,85–1,6% соответственно. Трудно отделить их от естественных показателей рецидива, поскольку они были слишком близки к показателям без вакцинации за тот же период. Однако другие исследования показали, что вакцинация от COVID-19 увеличила риск рецидива РС из-за различных типов вакцин и периодов наблюдения.*

Согласно систематическому обзору M. Hada и соавт. (2022), затронутая популяция в основном состояла из молодых взрослых, средний возраст которых составил 33,5 года. Подобно ранее описанному рассеянному склерозу, случаи после вакцинации от COVID-19 в основном были зарегистрированы у женщин, среднее время начала заболевания составляло от 6 до 9 дней, а наиболее частым клиническим проявлением были сенсорные нарушения. МРТ с обязательным введением контрастного вещества является основным методом диагностики РС, позволяющим выявить характерные активные очаги демиелинизации в головном и спинном мозге (последовательности T2 и FLAIR). Повторные исследования назначаются для отслеживания динамики процесса. Стоит отметить, что МРТ некоторых вновь диагностированных случаев показывала смесь новых и старых поражений, поэтому мы не можем полностью исключить ранее доказанный рассеянный склероз. Чаще всего поражается головной мозг, а затем спинной мозг. В СМЖ могут присутствовать специфические олигоклональные полосы. K. Тольян и соавт. (2022) сообщили, что некоторые пациенты ответили на высокие дозы стероидов, в то время как другим потребовался дополнительный плазмаферез. Очаги исчезают у большинства пациентов после лечения, но, к сожалению, некоторые не смогли восстановиться до исходного уровня.

*Нейромиелит зрительного нерва (НмЗН) — это нейровоспалительное демиелинизирующее заболевание зрительных нервов и спинного мозга. Вакцины, включая вакцину от COVID-19, могут быть триггером НмЗН, заболевание может развиться у различных реципиентов вакцины от COVID-19, при этом наиболее распространенными являются вакцины на основе аденоизируемых*

векторов, у некоторых пациентов с НЗН в анамнезе уже могут иметься аутоиммунные заболевания. Большинство пациентов начинали предъявлять жалобы после введения 1-й дозы вакцины со средним интервалом от 6 до 10 дней. Женщины болеют чаще, а возраст пациентов колеблется в широких пределах — от молодых до пожилых. Острый медуллярный синдром является наиболее распространенным клиническим проявлением. Анализ СМЖ показывает повышенный уровень моноцитов, лимфоцитов и белка. Состояние большинства пациентов улучшается после применения высоких доз ГКС или плазмафереза, в то время как некоторым пациентам требуется поддерживающая, в том числе иммуносупрессивная терапия, включая ритуксимаб и азатиоприн. Даже после активного лечения у некоторых пациентов могут наблюдаться осложнения, в то время как у пожилых пациентов может наступить смерть. Специфический биомаркер NMOSD (антитело к AQP4) присутствует у большинства пациентов (до 83,3%), также выявляется MOG IgG. Что касается клинического рецидива после вакцинации среди пациентов с NMOSD, сообщалось, что среднее время возникновения составило 49,75 дней с частотой возникновения 4,67%. Некоторым пациентам требуется иммунотерапия, такая как ритуксимаб, азатиоприн и ГКС. Клиническое выздоровление большинства пациентов хорошее. Риск рецидива заболевания, по-видимому, связан со статусом заболевания до вакцинации — более высокий риск рецидива, связанного с вакцинацией, у нелеченых пациентов.

*Аутоиммунный энцефалит (АЭ) — заболевание, при котором антитела поражают ткань головного мозга, что приводит к развитию когнитивных и психических расстройств, судорожного синдрома после вакцинации от COVID-19 встречается редко. АЭ возникают как после аденоизырсных векторных вакцин, так и после мРНК-вакцин, и большинство из них возникают после 1-й дозы. В систематическом обзоре M. M. Samim и соавт. (2022) описали 14 случаев АЭ после вакцинации от COVID-19 и суммировал их клинические характеристики: чаще всего это заболевание встречается у молодых людей, медиана возраста которых составляет 32 года. В отличие от АЭ, связанных с COVID-19, большинство АЭ после вакцинации приходится на женщин. Симптомы после вакцинации появляются быстро, медиана времени составляет 5 дней, частыми клиническими проявлениями являются снижение сознания и расстройство речи или памяти. Лишь у некоторых пациентов могут быть обнаружены антитела к N-метил-D-аспартат-рецептору (NMDA-рецептору) и антитела к инактивированному гену 1 глиомы, богатому лейцином. Воспалительные биомаркеры периферической крови не повышаются, но в СМЖ повышается уровень лимфоцитов, белка и глюкозы. Результаты МРТ головного мозга позволяют предположить аномальные поражения коры головного мозга и глубокого серого вещества, причем височная доля является наиболее часто поражаемой областью. У многих пациентов могут быть отрицательные результаты МРТ, и возникает необходимость в проведении позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии. По данным электроэнцефалографии выявляется θ- и δ-ритм. В основе лечения пациентов,*

которое приводит к улучшению, как правило, лежит применение монотерапии или комбинированной иммунотерапии, включая ГКС, внутривенные иммуноглобулины и ритуксимаб.

Выражается обеспокоенность по поводу реальной частоты рецидивов имевшегося АЭ у пациентов с вакцинацией от COVID-19 ввиду того, что различаются описания клинических случаев, период времени от вакцинации до возникновения клинической картины заболевания (1–3 месяца), иммунологические маркеры случаев. Таким образом, необходимы дальнейшие системные исследования и наблюдения за пациентами с АЭ, у которых возникают рецидивы заболевания, в том числе во время поствакцинального периода.

*Нейропатия мелких волокон* (НМВ) — это периферическая невропатия, поражающая мелкие нервные волокна. Значительная часть случаев НМВ, возникающих после вакцинации против COVID-19, связана с выработкой широкого спектра аутоантител: к адренорецепторам, мускариновым холинергическим рецепторам, ангиотензинпревращающему ферменту 2 (АПФ 2), рецептору фактора роста фибробластов 3 и др., что указывает на аутоиммунную природу заболевания. НМВ может быть как впервые выявленный случай, так и рецидив предыдущего заболевания, при этом одним из наиболее выраженных клинических признаков являются острые сенсорные нарушения, таких как жжение, онемение, покалывание и шум в ушах. Другим признаком является дисавтономия, а синдром постуральной ортостатической тахикардии описан как типичное проявление. Результаты электромиографии показывают нормальное состояние периферических нервов, в то время как при исследовании биоптата кожно-мышечного лоскута могут находиться признаки снижения плотности нервных волокон. Пациентам с НМВ легкого течения достаточно назначения обезболивающих средств, однако, учитывая аутоиммунную природу заболевания, также может потребоваться применение глюкокортикоидов и ВВИГ. Некоторые пациенты быстро выздоравливают, в то время как другие испытывают симптомы заболевания в течение длительного периода времени.

Отдельно необходимо сказать несколько слов относительно отечественной комбинированной векторной вакцины для профилактики коронавирусной инфекции COVID-19 Спутник V, регистрационное наименование Гам-КОВИД-Вак (лат. Gam-COVID-Vac), разработанной Национальным исследовательским центром эпидемиологии и микробиологии им. Н. Ф. Гамалеи. В основе данной вакцины использован аденоизвестный вектор со встроенным в него фрагментом генетического материала SARS-CoV-2, имеющим в себе информацию о структуре S-белка шипа вируса. Препарат состоит из двух компонентов, в состав которых входят рекомбинантные аденоизвестные векторы на основе двух различающихся сборок аденоизвеста человека (rAd26 и rAd5).

Вакцина считается безопасной, исследования, проведенные за рубежом в отношении Спутник V, отметили, что в целом 76,0% получателей двух доз вакцины сообщили о некоторых негативных реакциях (НР) после любой дозы вакцины, но лишь у 2,1% наблюдались тяжелые реакции (при этом в группе

60–89 лет частота НР составила 70,0%, а о тяжелых симптомах сообщили 0,8% пациентов); наиболее частыми симптомами были боль в месте инъекции, астения, головная боль и боль в мышцах и суставах [55]. Многофакторный анализ показал, что более молодой возраст, женский пол и пищевая аллергия являются факторами риска развития более тяжелых НР; вместе с тем полученные результаты подтвердили хороший профиль переносимости этой вакцины для населения в возрасте 18 лет и старше [56].

У небольшого числа пациентов введение вакцины может привести к развитию более серьезных побочных эффектов, включая неврологические, гематологические, ревматологические и эндокринные аутоиммунные заболевания. Примечательно, что тромбоз и СГБ были наиболее часто наблюдаемыми состояниями, ранее не описанными в связи с этой вакциной. По наблюдениям O. Vera-Lastra и соавт. (2023), у пациентов наблюдался ряд клинических проявлений аутоиммунных заболеваний, и они соответствовали критериям аутоиммунного/воспалительного синдрома, индуцированного адьювантами (Auto-immune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants, ASIA), вызванного вакциной Спутник V. Все описанные вторичные эффекты хорошо поддавались стандартному лечению каждого заболевания. Обращено внимание на то, что следует учитывать эти потенциальные побочные эффекты и внимательно наблюдать за пациентами, получающими вакцину Спутник от COVID-19, на предмет любых признаков или симптомов аутоиммунного заболевания. В таблице 4.4 приведены основные характеристики пациентов, у которых развились аутоиммунные заболевания после вакцинации Спутником V. Также немного раньше V. Pagotto и соавт. (2021) были описаны некоторые ранние местные и системные реакции при применении вакцины Спутник V однако серьезные явления были редки (табл. 4.4).

### **Неврологические расстройства, связанные с инфекционными факторами**

Наиболее частыми из имеющихся спорадических сообщений о возникновении инфекционных поражений нервной системы после вакцинации против COVID-19 являются упоминания о реактивации вируса герпеса (РВГ) — распространении вируса герпеса, ранее латентно пребывавшего в организме человека, что приводит к ухудшению течения инфекции. РВГ, особенно вируса ветряной оспы (ВВО), частота встречаемости которой после вакцинации против COVID-19 достигала 0,22%, что значительно выше, чем у невакцинированных людей, вызывает серьезную обеспокоенность. Почти все типы вакцин против COVID-19 могут вызывать реактивацию, особенно мРНК-вакцины. M. Psichogiou и соавт. (2021) утверждали, что временная утрата функции CD8+ Т-клеток, специфичных к ВВО, может привести к реактивации вируса в организме. Исследование показало, что мРНК-вакцины против COVID-19 были связаны с более частыми сообщениями о реактивации VZV по сравнению с вакциной против гриппа. В легких случаях наблюдаются радикулит и нейрофиброз VZV, в то время как в тяжелых случаях развивается паралича лицевого нерва, поражаются глаза и ЦНС в сочетании с характерными дерматомными папуло-везикулярными



Таблица 4.4

## Частота зарегистрированных побочных проявлений в Аргентине при использовании 1 450 974 доз вакцины Спутник V

Классификация	Диагноз			Кол-во абс. ч.	% от общего кол-ва
	1	2	3		
Сопутствующие события (n=23 804; 96,4%)				8240	33,2
Показатель/100 000 введенных доз: 1640,5				9407	38,1
	Головная боль и/или миалгии и/или артриты и/или астения			2065	8,3
	Лихорадка с головной болью и/или миалгией и/или артритом			2306	9,3
	Лихорадка как единственный признак			362	1,46
	Местная боль/местная реакция/местная парестезия/местные аденопатии			5	0,02
	Аллергия легкой и средней степени тяжести			2	0,008
	Анафилаксия			1447	5,98
	Иммунная тромбоцитопения				
	Желудочно-кишечные симптомы с лихорадкой или без нее (диарея, рвота, тошнота, металлический привкус во рту)				
Неопределенные (n=2; 0,0081%)					
	Синдром Гийена–Барре			1	0,004
	Анафилаксия			1	0,004
Беспокойство при вакцинации				147	0,59
Программные ошибки (n=322; 1,3%)					
	Предварительное введение плазмы			1	0,004
	Компонент 2 в качестве 1-й дозы			8	0,032
	Беременность			10	0,04
	Ошибка места введения			3	0,001
	Грудное вскармливание			10	0,04
	Прочее (COVID-19 активен до вакцинации, иммуносупрессия, не соблюден минимальный интервал, совместное применение с другой вакциной, предварительное разрешение на беременность и грудное вскармливание и т.д.)			290	0,01

Окончание таблицы 4.4

1	2	3	4
Событие, не связанное с вакцинацией (случайное)	травма головы до вакцинации; фарингит; острая инфекция COVID-19, внезапная сердечная смерть, опоясывающий герпес, гипергликемия, легочная тромбоэмболия, артериальная гипертензия, мочевая инфекция, эпистаксис, гематурия, синдром Гийена–Барре, острый коронарный синдром, катарракта, почечная колика, эпилепсия, ателектаз, внутрибрюшинная пневмония, радикулопатия вследствие сдавления спинного мозга)	166	0,67
Безрезультиатно			
Нет клинических данных		2	0,008
Анализируется		124	0,5
Итого		123	0,5
		24 689	100

проявлениями опоясывающего герпеса. Риск существует как после введения 1-й (чаще), так и после 2-й дозы вакцины. Значительная часть затронутых РВГ людей относилась к группе пожилого возраста, у части из них ранее наблюдалась различная степень иммуносупрессии, до 23% пациентов получали иммуносупрессивную терапию или страдали аутоиммунными заболеваниями.

К другим факторам высокого риска РВГ относятся сахарный диабет, хроническая инфекция вируса гепатита В, депрессия и стресс, которые сами по себе ослабляют иммунную систему, тем самым увеличивая восприимчивость к рецидивам, удлиняют время, необходимое для выздоровления от опоясывающего герпеса, значительно снижают качество жизни больных. Существенной разницы в заболеваемости между мужчинами и женщинами обнаружено не было. Время начала зависит от типа рецидива: у тех, у кого ЦНС не затронута, среднее время начала составляет 7,2 дня, в то время как у тех, у кого поражена ЦНС, среднее время удлиняется до 17,5 дней, период высокого риска рецидива заболевания составляет до 14 дней после второй дозы мРНК-вакцин. Большинство пациентов с РВГ получают стандартное противовирусное лечение, в то время как некоторым требуется госпитализация. Бремя реактивации Herpes zoster в поствакцинальном периоде выходит за рамки индивидуального уровня и может иметь существенные медицинские, социальные и экономические последствия, что определяет необходимость комплексного подхода при преодолении данной проблемы.

### **Неврологические расстройства, связанные с функциональными расстройствами**

Неврологические расстройства, связанные с функциональными факторами после вакцинации против COVID-19, не связаны ни с составом вакцины, ни с иммунологическими факторами. Они в большей мере обусловлены биологическими, экологическими или психосоциальными факторами: непониманием COVID-19, чрезмерным стрессом, связанным с пандемией, и болезненными ощущениями от вакцинации. Среди них большое внимание привлекло функциональные неврологические расстройства (ФНР) — заболевания, связанные с функцией нейронных сетей мозга, а не со структурой нервной системы, те, которые вызывают разнообразные неврологические проявления без каких-либо очевидных отклонений при обширном обследовании и часто провоцируются физическим или эмоциональным стрессом. Разнообразие этих ФНР вышло на первый план после кампании по вакцинации от COVID-19; неэпилептические припадки, характеризующиеся пароксизмами причудливых гиперкинетических движений без электрографического коррелята, в то время как другие представляли собой вариабельную слабость конечностей, имитирующую церебральное сосудистое событие.

Случаи возникновения ФНР описывались и после вакцинации против других патогенов, а ФНР, связанная с вакциной против COVID-19, вызвала большой интерес врачей в связи с ее широкой распространностью: составляла от 2,9 до 3,5% неврологических осложнений, связанных с вакциной против COVID-19. Некоторые пациенты с уже имеющимися ФНР сообщали об ухудшении

симптомов, в то время как число новых случаев увеличивалось. ФНР возникают почти после каждого типа вакцины против COVID-19. Существуют разнообразные клинические проявления, включая двигательные, сенсорные, зрительные и гиперчувствительность. Время начала варьируется от нескольких минут до недель, но в большинстве случаев атака происходит внезапно со средним временем начала 1 день. Лечение таких пациентов комплексное с участием психологов, реабилитологов и др. По сравнению с ФНД, связанными с COVID-19, ФНД, связанные с вакциной, имеют ряд уникальных характеристик: пациенты были моложе, преобладали женщины, имели более острое начало и не имели ранее нейропсихиатрических отклонений. ФНД хорошо поддаются лечению, при этом необходимо раннее вмешательство для предотвращения прогрессирования хронического заболевания.

#### **4.4. Оценка безопасности вакцинопрофилактика новой коронавирусной инфекции в постпандемическом периоде (собственные данные)**

Исследование было выполнено в федеральном государственном бюджетном учреждении «Федеральный научно-клинический центр инфекционных болезней Федерального медико-биологического агентства» в рамках комплексного усовершенствования тактики иммунизации против новой коронавирусной инфекции в постпандемический период на основании клинико-лабораторных данных безопасности и эффективности вакцинации и ревакцинаций.

Для решения задач исследования по изучению безопасности вакцинации и повторных ревакцинаций против новой коронавирусной инфекции в исследование методом простой случайной выборки включено 1244 человека в возрасте 18–92 лет (средний возраст 52 года). Сформированы три возрастные группы: молодого (до 39 лет) — 348 человек (27,9%), среднего (40–59 лет) — 402 (32,3%) и старшего (60 лет и старше) возраста — 494 человека (39,8%). По профессиональному риску разделены на медицинских работников 342 (27,5%) и немедицинских работников 902 (72,5%) человек. По состоянию здоровья 682 (54,8%) считали себя здоровыми, 562 (45,2%) пациентов имели одно или несколько хронических заболеваний. Наблюдение проводилось в период с 12.2020 по 12.2022 г. Новой коронавирусной инфекцией до начала прививочной кампании (в 2019–2020 гг.) переболели 289 (23,2%), в последующем 258 из них были привиты и рассматривались как группа лиц с гибридным иммунитетом.

Не болели COVID-19 до вакцинации 955 человек, из них 848 человек в дальнейшем получили прививки (813 получили комбинированную векторную вакцину для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Спутник V или векторную вакцину для профилактики новой коронавирусной инфекции, вызываемой вирусом SARS-CoV-2, Спутник Лайт; 21 человек привит вакциной на основе пептидных антигенов для профилактики COVID-19 ЭпиВакКорона, а 14 — инактивированной цельновирионной концентрированной очищенной вакциной КовиВак).

Таким образом, вакцинация против новой коронавирусной инфекции проведена 1106 людям, 53 из 1244 — не привиты из-за отказа, 85 человек получили профилактические комбинированные моноклональные антитела тиксагевимаб/цилгавимаб. Течение постvakцинального периода оценивали на основании клинического наблюдения за привитыми, с помощью данных интернет-ресурса по учету симптомов постvakцинального периода, заполняемого самим привитым. Для анализа частоты и тяжести подтвержденной новой коронавирусной инфекции в течение 2 лет после вакцинации использовали данные амбулаторных медицинских карт (формы № 025/у).

Диагноз COVID-19 верифицировали при обследовании назофарингеальных мазков методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени и набора «Интифика SARS-CoV-2» на амплификаторе CFX96 (Biorad, США). Учет результатов ПЦР в режиме реального времени проводился согласно инструкции производителя. За время наблюдения было выполнено 8321 исследование. Уровень специфических иммуноглобулинов G (IgG) в сыворотке крови к рецептор-связывающему домену (RBD) фрагменту S-белка новой коронавирусной инфекции определен у 258 привитых аденоекторными вакцинами (после вакцинации — 97 человек, после 1 ревакцинации — 41, после второй ревакцинации — 6) с применением тест-системы SARS-CoV-2 IgG количественный-ИФА-БЕСТ РУ № РЗН 2021/15127. Люди с гибридным иммунитетом (114 человек — 44,2%), были обследованы на наличие антител после перенесенного заболевания и первичной вакцинации (90 человек), после ревакцинации — 24 человека. Условно защитным считался уровень антител 500 BAU/мл. За время наблюдения был выполнен 351 анализ. Вакцинация и обследования проводились с оформлением информированного согласия.

Для оценки безопасности вакцин проанализировано течение постvakцинального периода у 1106 человек (848 — привитые, 258 — с гибридным иммунитетом) в течение 1 месяца после вакцинации на основании клинического наблюдения при обращении в лечебно-профилактическое учреждение (ЛПУ) или при заполнении привитым дневника на интернет-ресурсах ЛПУ Из 1106 вакцинированных 1056 были привиты аденоекторными вакцинами, 50 человек — препаратами на основе других платформ. У 50 привитых неаденоекторными вакцинами в постvakцинальном периоде жалоб на побочное проявление после иммунизации выявлено не было. В последующем состояние здоровья привитых оценивали по обращаемости за медицинской помощью в течение 1–2 лет. Безопасность вакцинации и ревакцинации оценивали по частоте ПППИ, после каждого введения вакцины вне зависимости от применявшегося препарата. В соответствии с МР по мониторингу ПППИ общие и местные реакции на вакцины рассматриваются, как связанные с вакцинацией несерьезные ПППИ, а постvakцинальные осложнения — как серьезные ПППИ.

Проанализировано развитие местных (отек, краснота, болевой синдром) и общих проявлений постvakцинального периода (лихорадка, нарушение сна, головная боль, раздражительность, нарушение сна, аппетита),

а также декомпенсация основного заболевания у лиц с хронической патологией у 1056 человек, привитых аденоекторными вакцинами.

Ревакцинации проводились через 6–12 месяцев после вакцинации, это позволило оценить состояние здоровья у привитых на протяжении довольно длительного времени — 1–2 года, обострений хронической фоновой патологии и появления новой выявлено не было.

После вакцинации в течение первых 3 дней из 1056 привитых 69 (6,5%) человек обратились с жалобами или сделали соответствующую отметку в дневнике самонаблюдений на интернет-портале. У 4 было диагностировано течение острой респираторной инфекции. При исследовании назофарингеальных мазков COVID-19 был исключен. Заболевание протекало в легкой форме, пациенты получали местную и симптоматическую терапию. Развитие ОРИ в постvakцинальном периоде рассматривалось как несерьезное (не требовалась госпитализация), не связанное с введением вакцины ПППИ.

Различные клинические проявления, связанные с вакцинацией, отмечались у 65 (6,1%) привитых, из них у 44 (4,1%) — общие, у 21 (1,9%) — местные проявления. Общие проявления включали повышение температуры тела — у 18 из 1056 (1,7%) привитых (у 14 человек на уровне субфебрильных значений, у 3 — до фебрильных цифр, у одного — пиретическая температура тела). Люди старшей возрастной группы жаловались на лихорадку достоверно реже — 2 из 405 (0,5%), чем лица среднего — 9 из 355 (2,5%) и младшего возраста — 7 из 296 (2,3%),  $p<0,05$ .

Другие проявления после вакцинации включали недомогание и слабость (7 человека), боли в мышцах (9 человек), головную боль (10 человек). Жалобы в основном предъявляли лица первой — 11 (3,5%) и второй — 12 (3,2%) возрастных групп по сравнению со старшей группой, где жалобы отмечали только 7 (1,7%) человек. Среди пациентов с общими проявлениями 22 человека из 452 (2,1%) в анамнезе имели хронические заболевания, 26 из 604 (2,4%) относились к здоровым. Достоверных различий в течении постvakцинального периода у этих групп продемонстрировано не было.

Местные реакции у 21 человека (1,9%) проявлялись болью в месте инъекции у 12 (1,1%), отечностью и покраснением — у 9 (0,8%). При оценке частоты возникновения местных реакций в зависимости от состояния здоровья различий не было, однако достоверно чаще жаловались люди с хроническими заболеваниями, чем считавшие себя здоровыми: 14 (1,3%) против 7 (0,6%),  $p=0,03$ .

Из 1056 человек, первично привитых, 782 (70,7%) получили первую ревакцинацию. После первой ревакцинации побочные проявления заметили 4 человека (0,5%), и жалобы были только на местные проявления (покраснение и отечность в месте инъекции). Три человека относились к группе людей с хроническими заболеваниями. Интересно, что частота развития общих и местных реакций у получивших первую ревакцинацию была достоверно меньше, чем у первично вакцинированных ( $p<0,001$ ,  $p<0,03$ ).

После второй ревакцинации из 246 человек только один (0,4%) отметил побочное проявление — незначительное повышение артериального давления

у пациента старшей возрастной группы с аутоиммунным тиреоидитом, которое было купировано самостоятельно. После проведения ревакцинаций обострений хронической фоновой патологии у обследуемых не отмечалось. Других проявлений общих и местных проявлений не было.

За время наблюдения не было зарегистрировано ни одного случая серьезного побочного проявления после вакцинации.

### **Заключение**

История вакцинопрофилактики COVID-19 показала не только ее решающее значение в отношении завершения масштабной фазы пандемии, но и преимущества, которые выходят за рамки индивидуальной защиты, поскольку повсеместная иммунизация способствовала формированию коллективного иммунитета и предотвращению распространения вируса SARS-CoV-2 и тяжелых его модификаций. Вакцинация в своем развитии по-прежнему является ключевой стратегией, так как несмотря на то, что она не может предотвратить инфекцию, но значительно снижает риск тяжелого заболевания, госпитализации и смерти человека в том числе и от новых штаммов вируса SARS-CoV-2.

Частота тяжелых неврологических расстройств относительно невелика, большинство из них обратимы или поддаются лечению. Для установления связи неврологических заболеваний с вакцинацией против коронавирусной инфекции необходимы большие популяционные наблюдения.

Вместе с тем инновационные платформы, использующие генные технологии, являются сложными и глубоко действующими, поэтому должны внедряться в широкую медицинскую практику только после тщательнейшего и всестороннего изучения их эффектов и механизмов.

### **Список литературы**

1. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 463 с. EDN: DBIFYU.
2. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Народосбережение и здоровье / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: ООО «Балтийский медицинский образовательный центр», 2025. 480 с.: ил.
3. Беляков Н.А., Халезова Н.Б., Боева Е.В. и др. Социальные и психологические проблемы вакцинации населения от новой коронавирусной инфекции // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2021. Т. 13, № 3. С. 7–23. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2021-13-3-7-23>.
4. Костинов М.П., Чжан Ч., Храпунова И.А. и др. Возможные причины заболеваемости и неблагоприятных исходов COVID-19 среди вакцинированных пациентов старших возрастных групп // Журнал инфектологии. 2024. Т. 16, № 1. С. 15–21. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-1-15-21>.
5. Проскурнина Е.В., Иванов Д.В., Редько А.А. Осложнения после вакцинации препаратами против SARS-CoV-2: обзор зарубежной литературы // Вестник Санкт-Петербургского уни-

- верситета. Медицина. 2023. Т. 18, Вып. 2. С. 112–140.  
<https://doi.org/10.21638/spbu11.2023.202>.
6. Роспотребнадзор ведет мониторинг эпидемиологической ситуации по COVID-19 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. 22.05.2024. URL: [https://rosпотребnadzor.ru/about/info/news/news\\_details.php?ELEMENT\\_ID=27703](https://rosпотребnadzor.ru/about/info/news/news_details.php?ELEMENT_ID=27703).
  7. Тихомирова К.К., Харит С.М., Асатрян А.Г., Левченко И.Л. Эффективность вакцинации и ре-вакцинаций против новой коронавирусной инфекции в реальной практике // Журнал инфектологии. 2024. Т. 16, № 3. С. 56–62. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-3-56-62>.
  8. Улюкин И.М., Рассохин В.В., Сечин А.А., Орлова Е.С. Нервно-мышечные и психоневрологические нарушения у людей вследствие профилактической вакцинации от инфекции COVID-19 // ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии. 2024. Т. 16, № 3. С. 25–35. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-3-25-35>.
  9. Харит С.М., Романова Л.В., Константинова Ю.Е., Богдан С.А. Что изменилось в отношении медицинских работников к вакцинации после пандемии COVID-19 // Журнал инфектологии. 2024. Т. 16, № 4. С. 5–12. <https://doi.org/10.22625/2072-6732-2024-16-4-5-12>.
  10. Achiron A., Dolev M., Menascu S. et al. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021 // Mult. Scler. 2021. May. Vol. 27, No. 6. P. 864–870. <https://doi.org/10.1177/13524585211003476>.
  11. Arunachalam A.B. Vaccines Induce Homeostatic Immunity, Generating Several Secondary Benefits // Vaccines. 2024. Vol. 12, No. 396. <https://doi.org/10.3390/vaccines12040396>.
  12. Baydemir I., Dulfer E.A., Netea M.G., Domínguez-Andrés J. Trained immunity-inducing vaccines: Harnessing innate memory for vaccine design and delivery // Clin. Immunol. 2024. Apr. Vol. 261. P. 109930. doi: 10.1016/j.clim.2024.109930.
  13. Bonaventure Y.M., Pang S., Yao A. et al. COVID-19 vaccination and cerebral small vessel disease progression — A prospective cohort study // International Journal of Infectious Diseases. 2025. Vol. 151. P. 10732. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107324>.
  14. Cai M., Xie Y., Al-Aly Z. Association of 2024–2025 Covid-19 Vaccine with Covid-19 Outcomes in U.S. Veterans // N. Engl. J. Med. 2025 Oct 23. Vol. 393, No. 16. P. 1612–1623. doi: 10.1056/NEJMoa2510226.
  15. Cascio Rizzo A., Giussani G., Agostoni EC. Ischemic Stroke and Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia following COVID-19 Vaccine: A Case Report with Systematic Review of the Literature // Cerebrovasc. Dis. 2022. Vol. 51, No. 6. P. 722–734. <https://doi.org/10.1159/000524290>.
  16. Caso F., Costa L., Ruscitti P. et al. Could Sars-coronavirus-2 trigger autoimmune and/or autoinflammatory mechanisms in genetically predisposed subjects? // Autoimmun. Rev. 2020. Vol. 19. P. 102524.
  17. Center for Biologics Evaluation and Research Office of Biostatistics and Epidemiology. CBER Surveillance Program Background Rates of Adverse Events of Special Interest for COVID-19 Vaccine Safety Monitoring Protocol. 2020. URL: [www.bestinitiative.org/wp-content/uploads/2021/02/C19-Vaccine-Safety-AESI-Background-Rate-Protocol-FINAL-2020.pdf](http://www.bestinitiative.org/wp-content/uploads/2021/02/C19-Vaccine-Safety-AESI-Background-Rate-Protocol-FINAL-2020.pdf).
  18. Chakravarty A. Between the devil and the deep blue sea? Case 3.14 // Jaypee C.A., ed. Neurology & Internal Medicine — A Case Based Study. New Delhi, London: Brothers Publications; Ed. 1/e. 2021. P. 195–199. ISBN 9789354652066. [https://doi.org/10.5005/jp/books/18701\\_37](https://doi.org/10.5005/jp/books/18701_37).

19. Chatterjee A., Chakravarty A. Neurological Complications Following COVID-19 Vaccination // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2023. Vol. 23. P. 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11910-022-01247-x>.
20. Di Valerio Z., La Fauci G., Sold G. et al. ROCCA cohort study: Nationwide results on safety of Gam-COVID-Vac vaccine (Sputnik V) in the Republic of San Marino using active surveillance // *eClinicalMedicine*. 2022. No. 49. P. 101468. doi: 10.1016/j.eclinm.2022.101468.
21. Garg R.K., Paliwal V.K. Spectrum of neurological complications following COVID-19 vaccination // *Neurol. Sci.* 2022. Vol. 43. P. 3–40. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05662-9>.
22. Gartlan C., Tipton T., Salguero F.J. et al. Vaccine-associated enhanced disease and pathogenic human coronaviruses // *Frontiers in Immunology*. 2022. Vol. 13. P. 882972. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.882972>.
23. Ghiasi N., Valizadeh R., Arabsorkhi M. et al. Efficacy and side effects of Sputnik V, Sinopharm and AstraZeneca vaccines to stop COVID-19; a review and discussion // *Immunopathologia Persa*. 2021. Vol. 7, No. 2. P. 31. doi: 10.34172/ipp.2021.31.
24. Grippin A.J., Marconi C., Copling S. et al. SARS-CoV-2 mRNA vaccines sensitize tumours to immune checkpoint blockade // *Nature* Published online: 22.10.2025 <https://doi.org/10.1038/s41586-025-09655-y>.
25. Gustavsen S., Nordling M.M., Weglewski A. Acute disseminated encephalomyelitis following the COVID-19 vaccine Ad26.COV2.S, a case report // *Bull. Natl. Res. Cent.* 2023. Vol. 47, No. 5.
26. Hada M., Mosholder A.D., Leishear K. et al. Systematic review of risk of SARS-CoV-2 infection and severity of COVID-19 with therapies approved to treat multiple sclerosis // *Neurol. Sci.* 2022. Mar. Vol. 43, No. 3. P. 1557–1567. <https://doi.org/10.1007/s10072-021-05846-3>.
27. Hanson K.E., Goddard K., Lewis N. et al. Incidence of Guillain-Barré syndrome after COVID-19 vaccination in the vaccine safety datalink // *JAMA Netw. Open*. 2022. Vol. 5. e228879-e.
28. Hippisley-Cox J., Patone M., Mei X.W. et al. Risk of thrombocytopenia and thromboembolism after COVID-19 vaccination and SARS-CoV-2 positive testing: self-controlled case series study // *BMJ*. 2021. Aug 26. Vol. 374. n1931. <https://doi.org/10.1136/bmj.n1931>.
29. <https://www.idsociety.org/practice-guideline/idsa-2025-guidelines-on-the-use-of-vaccines-for-the-prevention-of-seasonal-covid-19-influenza-and-rsv-infections-in-immunocompromised-patients>.
30. <https://www.who.int/news-room/item/29-09-2025-types-of-data-requested-to-inform-december-2025-covid-19-vaccine-antigen-composition-deliberations>
31. International Journal of Epidemiology 2005. Vol. 34. P. 138–148. Advance Access publication 23, November 2004. doi: 10.1093/ije/dyh262.
32. Ishizuchi K., Takizawa T., Sekiguchi K. et al. Flare of myasthenia gravis induced by COVID-19 vaccines // *J. Neurol. Sci.* 2022. Vol. 436. P. 120225.
33. Kim J-E., Park J., Song T-J. A disproportionality analysis for the association of central nervous system demyelinating diseases with COVID-19 vaccination using the World Health Organization pharmacovigilance database // *Multiple Sclerosis Journal*. 2022. Vol. 28, No. 13. P. 2112–2123. <https://doi.org/10.1177/13524585221109397>.
34. Koh J.S., Hoe R.H.M., Yong M.H. et al. Hospital-based observational study of neurological disorders in patients recently vaccinated with COVID-19 mRNA vaccines // *J. Neurol. Sci.* 2021. Nov 15. Vol. 430. P. 120030. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2021.120030>.

35. Lamprinou M., Sachinidis A., Stamoula E. et al. COVID-19 vaccines adverse events: potential molecular mechanisms // *Immunol. Res.* 2023. Vol. 71. P. 356–372. <https://doi.org/10.1007/s12026-023-09357-5>.
36. Lee K.W., Yap S.F., Amin-Nordin S., Ngeow Y.F. Cardiac and Neurological Complications Post COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Case Reports and Case Series // *Vaccines*. 2024. Vol. 12. P. 575. <https://doi.org/10.3390/vaccines12060575>.
37. Liu X., Guo K., Lu L. et al. Safety of inactivated COVID-19 vaccines in autoimmune encephalitis: A real-world cross-sectional survey // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2023 Feb. Vol. 70. P. 104495. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.104495>.
38. Mastropaoilo M., Hasbani M.J. Small Fiber Neuropathy Triggered by COVID-19 Vaccination: Association with FGFR3 Autoantibodies and Improvement during Intravenous Immunoglobulin Treatment // *Case Rep. Neurol.* 2023. Jan 27. Vol. 15, No. 1. P. 6–10. <https://doi.org/10.1159/000528566>.
39. Mohseni Afshar Z., Sharma A., Babazadeh A. et al. A review of the potential neurological adverse events of COVID-19 vaccines // *Acta Neurol. Belg.* 2023. Vol. 123. P. 9–44. <https://doi.org/10.1007/s13760-022-02137-2>.
40. Ogunjimi O.B., Tsalamandris G., Paladini A. et al. Guillain-Barré Syndrome Induced by Vaccination Against COVID-19, A Systematic Review and Meta-Analysis // *Cureus*. 2023. Vol. 15. e37578.
41. Ostovan V.R., Sahraian M.A., Karazhian N. et al. Clinical characteristics, radiological features and prognostic factors of transverse myelitis following COVID-19 vaccination: A systematic review // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022. Vol. 66. P. 104032.
42. Pagotto V., Ferloni A., Mercedes Soriano M. et al. Active monitoring of early safety of Sputnik V vaccine in Buenos Aires, Argentina // *Medicina (B. Aires)*. 2021. Vol. 81, No. 3. P. 408–414.
43. Paybast S., Emami A., Baghalha F. et al. Watch out for neuromyelitis optica spectrum disorder onset or clinical relapse after COVID-19 vaccination: What neurologists need to know? // *Mult. Scler. Relat. Disord.* 2022. Sep. Vol. 65. P. 103960. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103960>.
44. Rath J., Zulehner G., Schober B. et al. Cerebrospinal fluid analysis in Guillain–Barré syndrome: value of albumin quotients // *J. Neurol.* 2021. Vol. 268. P. 3294–3300. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10479-9>.
45. Salauddin M., Nath S.K., Saha S. et al. Trained immunity: a revolutionary immunotherapeutic approach // *Animal Diseases*. 2024. Vol. 4. P. 31. <https://doi.org/10.1186/s44149-024-00138-7>.
46. Sejvar J.J., Baughman A.L., Wise M., Morgan O.W. Population incidence of Guillain–Barré syndrome: A systematic review and meta-analysis // *Neuroepidemiology*. 2014. Vol. 36. P. 123–133.
47. Stamenković M., Radmilo L., Jovićević M. et al. Clinical Characteristics of Patients with Acute Ischemic Stroke Previously Vaccinated Against COVID-19 // *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* 2022. Jun. Vol. 31, No. 6. P. 106483. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2022.106483>.
48. Vojdani A., Kharrazian D. Potential antigenic cross-reactivity between SARS-CoV-2 and human tissue with a possible link to an increase in autoimmune diseases // *Clin. Immunol.* 2020. Vol. 217. P. 108480.
49. Voleti N., Reddy S.P., Ssentongo P. Myocarditis in SARS-CoV-2 infection vs. COVID-19 vaccination: A systematic review and meta-analysis // *Front. Cardiovasc. Med.* 2022. Vol. 9. P. 2059.

50. Wijmenga X.C., Joosten L.A. 2018. BCG vaccination protects against experimental viral infection in humans through the induction of cytokines associated with trained immunity // *Cell Host, and Microbe.* 2017. Vol. 23, No. 89–100. e5. <https://doi.org/10.1016/j.chom.2017.12.010>.
51. World Health Organization. COVID-19 vaccines: safety surveillance manual. World Health Organization. 2020. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/338400>. Accessed Oct 28 2025.
52. Yang Y., Huang L. Neurological Disorders following COVID-19 Vaccination // *Vaccines.* 2023. Vol. 11. P. 1114. <https://doi.org/10.3390/vaccines11061114>.
53. Yin J., Zhao Y., Huang F. et al. Immune response and homeostasis mechanism following administration of BBIBP-CorV SARS-CoV-2 inactivated vaccine // *CelPres Partner journal The Innovation.* 2023. Vol. 4, No. 1. P. 100359, January 30. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2022.100359>.
54. Yu M., Nie S., Qiao Y., Ma Y. Guillain-Barre syndrome following COVID-19 vaccines: A review of literature // *Front Immunol.* 2023. Feb 15. Vol. 14. P. 1078197. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2023.1078197>.
55. Zuin M., Rigatelli G., Bilato C. et al. One-Year Risk of myocarditis after COVID-19 infection: A systematic review and meta-analysis // *Can. J. Cardiol.* 2022. Vol. 39. P. 839–844.



## ГЛАВА 5

### ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ПОСЛЕДСТВИЯ COVID-19 В СТРУКТУРЕ ПОСТКОВИДНОГО СИНДРОМА

*Н. Б. Халезова, А. О. Норка, А. А. Книжникова, Е. В. Загальская,  
В. В. Рассохин, А. В. Самарина, Н. В. Галиновская, Н. А. Беляков*

#### 5.1. Причины и последствия психопатологических расстройств, связанных с пандемией COVID-19

*Влияние ограничений, неопределенности и снижения социальной активности.* Формально начало эпидемии новой коронавирусной инфекции датируется 2019 годом [36], а в апреле 2020 г. ВОЗ она была объявлена как пандемия мирового масштаба [55]. Вводимые ограничительные мероприятия, которые касались обучения и работы (дистанционный характер), поездок в общественном транспорте, домашнего пребывания, учреждений здравоохранения, публичных мероприятий (отмена), физического дистанцирования в местах общего пользования, политики тестирования и вакцинации, требования ношения масок не могли не сказаться на состоянии и стабильности психоэмоционального статуса людей. Резкое сокращение социальной активности общества, как и изменения в экономике, угроза заражения, негативное освещение событий в СМИ, изменения в предоставлении медицинской помощи и неопределенность в отношении будущего неизбежно приводили к негативным психологическим и психопатологическим последствиям [87], которые описаны нами в серии монографий: «Начало эпидемии», «Эволюция пандемии» и «Последствия пандемии». Так, за первый год пандемии COVID-19 глобальная распространенность тревоги и депрессии выросла на 25%, а беспрецедентный стресс, вызванный социальной изоляцией, а также тяжелое течение и высокая летальность на фоне инфекционного процесса в начале пандемии и при появлении мутированного штамма дельта, привели к росту числа психических нарушений [66].

Как следствие, большому числу людей ограничивали возможности работать, искать поддержки у близких и участвовать в жизни общества. Одиночество, страх заражения, горе после утраты близких как факторы стресса приводили к тревоге и депрессии. Ранние прогнозы изменений психического состояния населения предупреждали о вероятном росте уровня самоубийств во время и после пандемии в результате тревожных состояний, финансовых проблем, социальной

изоляции и страха заражения. Психогенная астения среди медицинских работников являлась одним из основных факторов снижения индивидуальных мер защиты от инфекции, что сопровождалось высокой заболеваемостью и летальностью среди медицинских работников провоцирующих, в свою очередь, суицидальные мысли [47].

Рост распространенности психиатрических проблем совпал с серьезными перебоями в работе служб охраны психического здоровья, что привело к перебоям в оказании помощи тем, кто в ней больше всего нуждается. На протяжении большей части пандемии лечение психических, неврологических расстройств и расстройств, связанных с употреблением психоактивных веществ, было «заморожено» по сравнению с другими терапевтическими направлениями системы здравоохранения. Многие страны также сообщали о серьезных перебоях в предоставлении жизненно важных услуг в области охраны психического здоровья, включая профилактику самоубийств.

Таким образом, пандемия COVID-19 серьезно негативно повлияла на психическое здоровье [66], причем многие исследователи отмечали, что женщины пострадали сильнее мужчин, а у людей с уже имеющимися соматическими заболеваниями (бронхиальная астма, сердечно-сосудистые заболевания, сахарный диабет, ожирение) с большей вероятностью разовьются значимые симптомы психических расстройств.

К концу 2025 г. ситуация несколько улучшилась, однако и на сегодняшний день слишком много людей по-прежнему не могут получить необходимую помощь и поддержку как в связи с уже имеющимися, так и с вновь возникшими психическими расстройствами.

**Психические расстройства на этапе острого течения COVID-19.** COVID-19 считается полигенным заболеванием с широким спектром клинических проявлений, в том числе психических расстройств, которые при использовании метода активного тотального скрининга на этапе острого течения COVID выявлялись у 67% пациентов.

В остром периоде COVID-19 принято психические расстройства делить на два типа: нозогенные и соматогенные [18]. В действующей классификации МКБ-10 клинические проявления нозогенных расстройств соответствуют диагнозу F43.2 Расстройство приспособительных реакций, соматогенных — рубрикам F05 Делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами, F06 Другие психические расстройства, обусловленные повреждением и дисфункцией головного мозга или соматической болезнью (табл. 5.1).

**Патогенез и клиническая картина постковидного синдрома.** По определению ВОЗ, длительное течение COVID-19/постковидного синдрома (ПКС) проявляется продолжением или появлением новых симптомов заболевания через  $\geq 3$  месяца после первичного заражения SARS-CoV-2, при этом эти симптомы могут сохраняться не менее двух месяцев и не иметь других объяснений [32]. Как показали наши исследования, длительность ряда психоневрологических изменений сохраняется в течение многих месяцев.

Таблица 5.1

**Психические расстройства, ассоциированные с острой формой COVID-19 [76]**

Расстройства	Проявления
Нозогенные	Тревожно-депрессивные, тревожно-диссоциативные и тревожно-фобические ипохондрические нозогенные реакции
Соматогенные	Патология как аффективного (соматогенные депрессии), так и психотического спектра: делирий, состояния спутанности сознания на фоне психоорганического синдрома, острый галлюциноз и онейроидный вариант соматогенного психоза

Диагностика ПКС представляет собой сложную задачу, поэтому в большинстве клинических случаев остается в определенной мере диагнозом исключения. Таким образом, заболеваемость и распространенность ПКС пока не могут быть надежно определены и сильно различаются из-за отсутствия стандартизации в диагностике данного патологического состояния. В проведенном мета-анализе 50 исследований глобальная распространенность ПКС была оценена в 0,43 (95% ДИ 0,39–0,46), что указывает на то, что приблизительно у 43% людей, выздоравливающих от инфекции COVID-19, могут сохраняться долгосрочные симптомы. Распространенность среди госпитализированных пациентов выше и составила 54% (для негоспитализированных пациентов — 34%), при этом наблюдались региональные различия: в Азии — 51%, в Европе — 44%, в Северной Америке — 31%.

По данным ВОЗ, от 10 до 20% людей, инфицированных SARS-CoV-2, могут иметь синдром длительного течения заболевания, симптомы и последствия которого разнообразны и охватывают широкий спектр физиологических и психологических проявлений [32]. К наиболее распространенным относят астению, одышку и когнитивные нарушения, а также стеснение в груди, головные боли, тахикардию. Наряду с сердечно-легочными, неврологическими, желудочно-кишечными расстройствами в качестве основных симптомов нередко могут возникать психические нарушения здоровья и разнообразные боли. У значительного числа людей эти симптомы мешают социальной активности и способности выполнять повседневные дела, а также приводят к финансовым трудностям.

При развитии у детей симптомы длительного течения COVID-19 приводят к значительным ограничениям их способности участвовать в повседневной деятельности: посещение школы, участие в физических упражнениях, поддержание социальных взаимодействий и др. [81].

Патогенез ПКС до сих пор полностью не изучен, по-видимому, обусловлен достаточно большим количеством разнообразных причин, приводящих к полиморфным поражениям органов и систем организма [30, 38]: нарушение регуляции иммунитета; персистенция вируса; дисбиоз; аутоиммунитет; коагулопатия и эндотелиальная дисфункция; дисфункция неврологической сигнализации и др. Все больше исследований показывают, что в дополнение к вышеперечисленным факторам психопатологические нарушения, такие как депрессия и тревога, также

способствуют развитию и поддержанию ПКС несмотря на то, что ряд авторов не исключают определенную «психологизацию» симптомов.

*Группа психических расстройств в постковидном периоде* включает в себя астенические нарушения; тревожные расстройства; депрессивные расстройства; нарушения когнитивных функций [101]. C. Van der Feltz-Cornelis и соавт. (2024) провели анализ общей распространенности всех психических расстройств (в первую очередь депрессия и тревожные состояния) у пациентов с длительным течением COVID-19, которая, по их мнению, составила 20,4%, при этом вероятность развития психических расстройств значительно увеличивается с течением времени после острой инфекции [101].

В целом, до пандемии COVID-19 в 2019 г. около 970 млн человек во всем мире страдали психическими расстройствами, наиболее распространенными из которых были тревога и депрессия (табл. 5.2) [67, 106].

Таблица 5.2

**Распространенность психических расстройств согласно базе данных Medline, Scopus, Google**

Синдром/расстройство	Распространенность (мин.–макс.), %
Астенический синдром	28–95
Тревожный синдром	6,5–81,9
Когнитивные расстройства	15–78
Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)	12,1–54,5
Инсомнический синдром	26–40
Депрессивный синдром	4–48,3
Паническое расстройство	32,5
Обсессивно-компульсивное расстройство	15,6–20
Расстройства шизофренического спектра	1,4

Спустя время после основной фазы COVID-19 отмечается оживление публикаций, оценивающих особенности психоневрологических проявлений, включая категорию самоубийств. В целом факторы риска суицида выходят за рамки COVID-19, могут относиться к проблемам с психическим здоровьем: тревоге, депрессии, психологическому стрессу, социальной изоляции и употреблению каннабиса во время пандемии и многому другому, связанному с жизнью людей в странах мира.

Изучение влияния пандемии во всем мире на суицидоопасность среди взрослых, показало, что склонность к суицидам усиливали вторичные факторы: пол, раса, иммиграция, неполные семьи с детьми, религия, социальная изоляция, страх заражения, супружеские и правовые проблемы, а также причастность человека к определенной социально-демографической группе в зависимости от страны.

Пандемии, включая COVID-19, не являются основным пусковым моментом в числе смертей от разного рода травм как для нашей страны, так и большинства других стран. Применительно к РФ за последние десятилетия наиболее мощным дестабилизатором психического состояния общества были политические и экономические события 90-х годов прошлого века [6, 24].

#### *Постковидный синдром у пациентов с психическими расстройствами.*

Ранее была описана двунаправленная связь между инфекцией COVID-19 и психическим здоровьем. Исходя из известного взаимодействия между психическим и физическим здоровьем, крайне важно исследовать длительные постковидные последствия в группе людей, уже имевших те или иные психические расстройства, поскольку существующие проблемы с психическим здоровьем могут усугублять симптомы длительного COVID-19, в то время как само длительно протекающее заболевание COVID-19 может ухудшать психическое здоровье.

Несмотря на то, что патофизиологические механизмы, лежащие в основе этого взаимодействия, еще не полностью изучены, результаты ранних исследований показали более высокие уровни воспаления и окислительного стресса у людей с психиатрическими заболеваниями, как возможные причины повышенного риска тяжелого и продолжительного течения вирусного заболевания. Таким образом, уже имеющиеся психические расстройства считаются фактором риска развития длительных постковидных последствий [41], у людей с психическими расстройствами длительная инфекция COVID-19 может привести к изменению или усилению симптомов. Понимание этих потенциальных взаимодействий может дать ценную информацию об их влиянии на прогрессирование психических расстройств.

Как пример, пациенты с уже имеющимися расстройствами настроения как во время госпитализации, так и после выписки с большей вероятностью испытывают ухудшение своих симптомов в контексте длительного COVID-19, а также имеют повышенный риск появления новых симптомов: изменение аппетита, головокружение, тревога, посттравматическое стрессовое расстройство и др. Также имеются данные, указывающие, что пациенты с психопатологическим анамнезом могут с большей вероятностью испытывать новые симптомы тревоги, депрессии или бессонницы после инфекции COVID-19, однако только в двух найденных нами исследованиях упоминалась острая необходимость в оказании таким пациентам психиатрической помощи. H. Jyonouchi и соавт. (2022) было отмечено влияние COVID-19 на нейропсихиатрические симптомы у людей с расстройствами аутистического спектра [57], а в исследовании S. N. Light (2022) определена необходимость тщательной дифференциальной диагностики этиологии психических нарушений у пациентов с повышенным риском долгосрочных неврологических осложнений [64].

Люди с уже имеющимися психическими нарушениями не являются более уязвимыми инфекции COVID-19, чем пациенты без психических расстройств, тем не менее если эти люди всё же заражаются SARS-CoV-2, то чаще госпитализируются, имеют более тяжелое течение заболевания и быстрее умирают

по сравнению с людьми без психических расстройств. При тяжелом течении психических расстройств психотического уровня в более младшем возрасте пациенты подвергаются особому риску. Имеются противоречивые сведения относительно влияния длительного течения COVID-19 на ухудшение симптомов у пациентов с психиатрическим анамнезом [52], что можно объяснить:

- ролью географического, культурологического и регионального факторов, поскольку восприятие психического здоровья, различия в качестве медицинской помощи, доступ к ресурсам или наличие сетей социальной поддержки, влияющие на развитие симптомов и методы их лечения, повсеместно различаются;
- различиями в характере социальной изоляции, возникшей в результате ограничительных мер, введенных во время пандемии, в разных странах: психическое здоровье людей, которые испытали большую изоляцию и ограничения социальных взаимодействий, более подвержено влияниям и ухудшению;
- тяжестью самих постковидных последствий.

Раннее выявление групп риска, реализация профилактических программ (в том числе плановый скрининг психического здоровья у перенесших коронавирусную инфекцию, особенно у тех, у кого уже есть известный психиатрический анамнез), могут смягчить тяжесть проблем с психическим здоровьем, помочь предотвратить ухудшение психического состояния.

В исследовании, в которое вошло более 90 000 участников, в период до и после пандемии (в 2016–2017 и 2022–2023 гг.) оценивались впервые выявленные депрессия, тревога и злоупотребление алкоголем после пандемии COVID-19, динамика психического состояния, их связь с социально-демографическими, клиническими факторами и самооценкой эмоционального состояния, связанными с воздействиями пандемии. Обнаружилось, что артериальная гипертензия, сахарный диабет и ожирение были в значительной степени связаны с более высоким риском возникновения депрессии и тревожных расстройств, а также проблем, связанных с употреблением алкоголя, после пандемии COVID-19 [59].

Стойкие соматические последствия распространены среди населения в целом и сохраняются после многих инфекционных заболеваний, тем не менее, сопровождающие эпидемии и пандемии сопутствующие тревога за здоровье или негативные ожидания являются более значимыми причинами ухудшения качества жизни или увеличения использования медицинской помощи [33]. Помимо депрессии и тревоги, отягчающие факторы включают когнитивно-перцептивные механизмы, такие как избирательное внимание, соматосенсорное усиление и катастрофизация, а дефицит регуляции эмоций, неблагоприятный детский опыт, негативная аффективность или жизненные стрессы могут предрасполагать к развитию стойких соматических симптомов.

Несмотря на то, что большинство опубликованных научных работ касается роли депрессии и тревоги в формировании постковидных последствий, также не следует забывать таких психологических нарушениях, которые могут оставить свой след в соматической картине ПКС, как нейротизм, атрибутивные стили, Алекситимия, регуляция эмоций, субъективное восприятие симптомов и др.

**Постковидный синдром и пожилой возраст.** Пандемия COVID-19 оставила неизгладимый след в психологическом благополучии у людей различных возрастных групп, при этом более молодое население пострадало больше, чем пожилые люди. У людей среднего и пожилого возраста стрессовые факторы отличаются от факторов, влияющих на молодое поколение. Люди среднего возраста часто находятся на критическом этапе своей жизни, который характеризуется необходимостью балансировать между множеством ролей и обязанностей, включая карьерные требования, уход за детьми и стареющими родителями, а также заботу о собственном здоровье и благополучии. Пандемия нарушила эти роли, что привело к усилению стресса, тревожности и депрессии. Экономическая нестабильность и неуверенность в работе еще больше усугубили проблемы с психическим здоровьем, поскольку многим людям среднего возраста пришлось столкнуться с сокращением заработной платы, потерей работы или необходимостью поддерживать производительность труда, работая из дома. Кроме того, на эту возрастную группу легла двойная нагрузка, связанная с уходом как за младшими, так и за старшими членами семьи во время кризиса в области здравоохранения.

Таким образом, люди старшего возраста столкнулись с иным набором проблем во время пандемии. Эта группа изначально была более уязвима к тяжелым формам COVID-19 из-за большего числа проблем со здоровьем и потенциально ослабленной иммунной системы, и, как следствие, усиления страха и тревоги за свое физическое здоровье. Социальная изоляция — распространенная проблема многих пожилых людей, усугубилась пандемией, что привело к чувству одиночества и депрессии. Прекращение привычного социального взаимодействия и деятельности лишило многих пожилых людей необходимых систем поддержки и механизмов преодоления трудностей.

## 5.2. Неврологические последствия COVID-19

COVID-19 способен индуцировать широкий спектр как острых, так и отсроченных неврологических осложнений, оказывающих значительное влияние на качество жизни и общественное здоровье. До 30% пациентов, перенесших COVID-19, испытывают различные, в том числе и тяжелые, неврологические симптомы в течение нескольких месяцев после первоначальной инфекции. Как показали итальянские исследования, внутрибольничная смертность среди пациентов, инфицированных COVID-19, поступивших с неврологическими заболеваниями, включая инсульт, наблюдалась значительно более высокая смертность в больнице и частота случаев делирия, а также более высокая инвалидизация, чем у пациентов без COVID-19 [25, 79]. В то же время у людей без предшествующих неврологических заболеваний, заражение COVID-19 может сопровождаться развитием неврологической симптоматики более чем у 30–40% пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 [65].

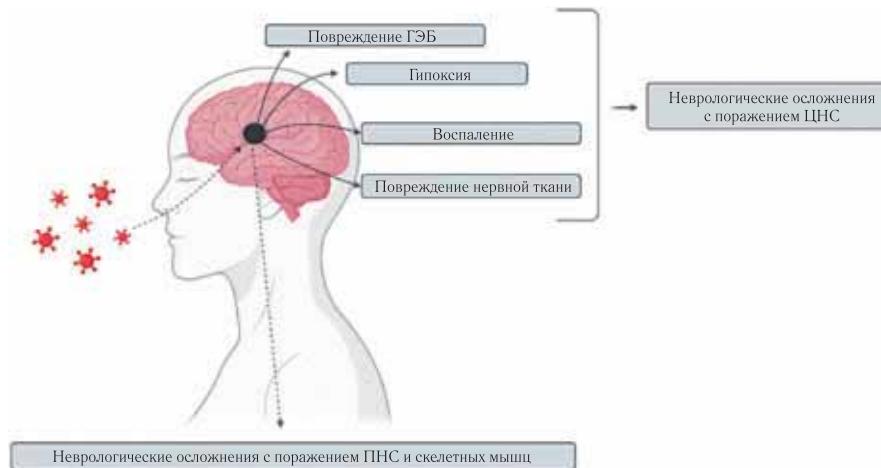
Механизмы, с помощью которых COVID-19 вызывает неврологические осложнения (*прямое вирусное поражение, иммуноопосредованное, нарушения*

коагуляции и микроциркуляции и др.), нами хорошо описаны в предыдущих монографиях, тем не менее до конца не изучены [104, 105].

В целом, неврологические нарушения, связанные с COVID-19, можно разделить на три основные группы: центральной нервной системы (ЦНС), периферической нервной системы и скелетных мышц. Симптомы, развивающиеся при данных нарушениях, варьируются от относительно легких (астения, когнитивные нарушения, головные боли, головокружение и нарушения обоняния и вкуса), до более серьезных (нейропатические боли, цереброваскулярные события, разнообразные психиатрические проявления и др.).

Описаны ключевые пути, посредством которых SARS-CoV-2 может проникать в нервную систему и приводить к поражениям (рис. 5.1):

- *прямая нейроинвазия*: вирус проникает в мозг через обонятельный, тройничный и блуждающий нервы — прямой доступ к ЦНС;



**Рис. 5.1.** Неврологические осложнения при COVID-19 [92]. ГЭБ — гематоэнцефалический барьер; ЦНС — центральная нервная система; ПНС — периферическая нервная система

— *трансцеллюлярный перенос* (альтернативный путь): вирус преодолевает гематоэнцефалический барьер (ГЭБ), при этом вирус как «тroyянских коней» вовлекает в процесс проникновения в ЦНС инфицированные иммунные клетки (моноциты и макрофаги);

— *активация иммунной системы* в ответ на вирусную инфекцию приводит к высвобождению цитокинов и других воспалительных медиаторов, повреждающих нейроны и другие клетки мозга [80].

Нарушение целостности ГЭБ значительно облегчает проникновение вируса и иммунных клеток в мозг, вызывая воспаление и повреждение нейронов. Нейровоспаление, проявляющееся активацией микроглии и астроцитов, а также высвобождением провоспалительных цитокинов, вносит вклад в нейрональную дисфункцию и повреждение. Нарушения дыхания у пациентов, перенесших COVID-19, могут быть связаны с изменениями в стволе головного мозга, кото-

рый играет ключевую роль в регуляции дыхания. Понимание механизмов развития неврологических осложнений после COVID-19 крайне важно для разработки новых методов диагностики и лечения, а также стратегий реабилитации для пациентов с неврологическими последствиями [28, 60, 92].

Кроме того, тяжелое течение COVID-19 повышает риск прогрессирования неврологических расстройств. Высокий уровень D-димера у тяжелобольных и умерших пациентов позволяет рассматривать его как потенциальный прогностический маркер, возможно, объясняя повышенную частоту цереброваскулярных осложнений при тяжелой инфекции [72].

Нейровизуализация играет важную роль в выявлении поражений ЦНС, таких как инсульты, энцефалопатия, внутричерепные кровоизлияния и отек мозга. Интересно, что у пациентов с выраженным неврологическим симптомами часто обнаруживаются лишь незначительные следы РНК SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, что указывает на то, что неврологические нарушения развиваются уже после элиминации вируса [42, 65, 93]. Учитывая значимость неврологических осложнений при COVID-19, после обсуждения общих неврологических проявлений COVID-19, важно остановиться на энцефалопатии — патобиологическом процессе, проявляющемся изменениями в поведении, личности, сознании и когнитивных функциях.

Причины энцефалопатии при COVID-19 часто не связаны с прямым вирусным поражением, могут быть ассоциированы с выраженной цитокиновой дисфункцией («цитокиновый шторм»), и важно исключить другие факторы, такие как влияние лекарственных средств, гипоксия, метаболические нарушения [61]. Примерно у 7% госпитализированных пациентов с COVID-19 наблюдаются признаки энцефалопатии. Одним из вариантов является синдром обратимой задней энцефалопатии (PRES), характеризующийся нарушением сознания, головной болью, судорогами и зрительными расстройствами, часто с вазогенным отеком в затылочных и теменных областях. PRES может быть связан с почечной недостаточностью, колебаниями артериального давления, сепсисом и другими состояниями. При PRES МРТ и анализы спинномозговой жидкости (СМЖ) могут не выявлять отклонений, в таких случаях ПЭТ/КТ с ФДГ может выявить метаболические изменения в мозжечке и лобных долях, данные ЭЭГ-мониторинга (нередко более чувствительный, чем нейровизуализация методом обследования) могут помочь выявить нарушения функции коры головного мозга. Анализ СМЖ важен для исключения других причин изменений психического состояния. При COVID-19 энцефалопатия часто затрагивает задние отделы мозга, что может быть связано с их уязвимостью к гипоперфузии.

Неврологические проявления COVID-19 охватывают широкий спектр симптомов, не ограничиваясь только энцефалопатией, от легких до тяжелых. Одним из наиболее распространенных симптомов является головная боль и головокружение. При COVID-19 головная боль отмечается как один из наиболее распространенных неврологических симптомов и может сохраняться несколько недель после выздоровления, иногда указывая на тяжелые органические поражения

головного мозга, в том числе тромбоз церебральных вен. Несмотря на распространенную ассоциацию головной боли с поражением ЦНС при COVID-19, данное проявление также может быть обусловлено неблагоприятными вторичными факторами: обезвоживание вследствие диареи, головная боль напряжения, связанная с воспалительными процессами и спазмом мышц черепа и др., что не обязательно свидетельствует о прямом поражении ЦНС.

Головная боль и головокружение, несомненно, являются важными симптомами, однако клиническая картина неврологических осложнений COVID-19 этим не исчерпывается. Синдром Гийена–Барре (СГБ) представляет собой спектр полинейропатий, характеризующихся острым прогрессирующим моторным дефицитом, сенсорными нарушениями, радикулопатией или миалгией; поражение черепных нервов встречается реже. К наиболее распространенным формам относятся острые моторно-аксональная невропатия (ОМАН), острые воспалительные демиелинизирующие полинейропатии (ОВДП) и синдром Миллера–Фишера (СМФ) с его классической триадой: атаксия, офтальмоплегия и арефлексия [23, 56, 102]. Изучение СГБ, ассоциированного с SARS-CoV-2 (Si-GBS), выявило, что он может развиваться после малосимптомной инфекции. Характерными чертами являются специфический цитокиновый профиль (повышение IL-8 в спинномозговой жидкости, умеренное повышение TNF- $\alpha$ , IL-6 и IL-8 в сыворотке крови) и возможная генетическая предрасположенность, связанная с определенными аллелями HLA класса I (HLA-A33) и класса II (DQB105:01 и DRB103:01), ранее ассоциированными с СГБ [92]. Электронейромиография у пациентов с Si-GBS демонстрирует паттерн демиелинизации, типичный для ОВДП. Получены данные о связи СГБ с лептоменингеальным усилением, что может служить биомаркером ассоциации с SARS-CoV-2. Описаны случаи сенсорной аксональной невропатии и острой моторной формы СГБ у пациентов с COVID-19, проявляющиеся парестезиями и мышечной слабостью в нижних конечностях. Представлены данные о развитии диплегии лицевого нерва — редкого варианта СГБ — у пациента без сопутствующей патологии, через 10 дней после COVID-19. Также описан первый случай СГБ после вакцинации Pfizer (в течение первой недели), что может быть обусловленоautoиммунными процессами. В одном случае диагностирован СМФ через 2 недели после COVID-19, хотя антитела к GQ1b не были обнаружены. Исследования указывают на роль антител к ганглиозиду GD1b, а не GQ1b, при СМФ. Предполагаемым механизмом является связывание S-белка SARS-CoV-2 с гликопротеинами сиаловой кислоты для проникновения в клетки. Обсуждается роль анти-GD1b антител в гликолипидах периферических нервных волокон, их перекрестная реактивность к ганглиозидам, связанным с COVID-19, и связь с атаксией [3, 7, 10, 19].

Таким образом, неврологические осложнения при COVID-19 могут быть обусловлены как гипоксическими и системными воспалительными процессами, так и прямым цитопатическим воздействием SARS-CoV-2 на нервную систему. Несмотря на то, что вирус был обнаружен в СМЖ, вопросы о его прямом ней-

рогенном патогенезе остаются предметом активных исследований. COVID-19 способен вызывать широкий спектр нарушений со стороны как центральной, так и периферической нервной системы. Учитывая возможность персистенции коронавируса в тканях мозга, необходимо учитывать потенциальные долгосрочные неврологические последствия, включая прогрессирование и обострение хронических неврологических заболеваний.

### **5.3. Психологические последствия и нейropsихологические нарушения**

Пандемия COVID-19 сопряжена с глобальными изменениями в жизнедеятельности каждого человека, возрастанием социально-психологической напряженности в обществе. Индивидуально-психологические особенности в условиях, сложившихся в период первых волн пандемии, сыграли существенную роль не только в адаптации к сложившейся ситуации, но и определили степень последствий COVID-19 для психологического благополучия в постпандемическое время. Для кого-то время, связанное с карантином, стало возможностью «передышки» от стремительного темпа жизни, для кого-то периодом трагедий и лишений, дебютов/обострений тревожно-депрессивных расстройств, формирования ПТСР после госпитализации с тяжелым течением COVID-19, требовавшей нахождения в палате реанимации и кислородной поддержки. Безусловно, последствия SARS-CoV-2 у данных лиц будут различаться, ведь психогенный фактор может оказывать как протективную функцию в отношении любых заболеваний, так и дестабилизирующую, становясь еще одним звеном, требующим внимания специалистов соответствующих профилей.

Рассмотрение нейropsихологических последствий пандемии должно дифференцировать огромное количество взаимовлияющих друг на друга компонентов: воздействие травмирующего опыта самой пандемии COVID-19, непосредственное влияние SARS-CoV-2 на структуры ЦНС, индивидуально-психологические особенности реагирования человека в ситуации стресса («уход в болезнь», адаптационный потенциал, психическая устойчивость и др.) и т.д. Сложность данного рассмотрения состоит в том, что все вышеописанные компоненты существуют одномоментно и лишь в комплексе формируют психологическое состояние человека постпандемического времени, что приводит нас к выводу об описании уникального мультифакторного психологического состояния, обусловленного влиянием угрозы глобального уровня.

***Нейropsихологические нарушения в период острого течения COVID-19.*** Ситуация с пандемией COVID-19 соответствовала всем ключевым характеристикам непрерывного травматического стресса, как по степени распространения, продолжительности и характеру угроз, так и по наличию у населения характерных стресс-реакций [8]. При этом важно помнить, что у любого кризисного события есть как негативные, так и протективные факторы, защищающие от травматизации и формирования психологических нарушений (табл. 5.3).

**Развитие психологических нарушений: факторы пандемии COVID-19 [14]**

Негативные факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Информационная агрессия.</li> <li>— Неопределенность, отсутствие информации и её противоречивость.</li> <li>— Условия дефицита.</li> <li>— Социальные изоляция и дистанцирование.</li> <li>— Финансовая напряженность.</li> <li>— Потеря работы.</li> <li>— Гиподинамия.</li> <li>— Однообразие жизнедеятельности и постоянного круга общения.</li> <li>— Предрассудки, дискриминация и стигматизация</li> </ul>
Протективные факторы	<ul style="list-style-type: none"> <li>— Своевременное размещение и доступность официальной и достоверной информации.</li> <li>— Меры социальной поддержки от государства.</li> <li>— Предупредительные меры, снижающие риск заражения (частое мытье рук, ношение масок и уменьшение личных контактов).</li> <li>— Регулярная физическая активность.</li> <li>— Здоровое питание.</li> <li>— Возможность отдыха.</li> <li>— Поддержание связи с друзьями и семьей.</li> <li>— Стабильное экономическое положение</li> </ul>

По результатам исследований в Российской Федерации, наиболее подверженными риску развития психологических проблем в период пандемии стали следующие группы населения:

- 1) женщины (особенно беременные);
- 2) люди моложе 40 лет, в то время как лица старше 60 лет, несмотря на больший процент осложнений и смертельных исходов при заражении SARS-CoV-2, продемонстрировали большую устойчивость к психическим расстройствам;
- 3) недостаточно экономически обеспеченные группы населения: студенты, мигранты, безработные.

Специфической особенностью травматического воздействия пандемии COVID-19 является то, что в группе высокого риска также оказались люди, от которых во многом зависит возможность преодоления кризисной ситуации — медицинские работники [2]. В исследовании Е. И. Первичко и соавт. (2023) было показано [15], что динамика изменения показателей выгорания у медицинских работников прямо соответствовала динамике изменения количества заболевших в периоды пандемии. Низкий уровень стрессоустойчивости и высокий уровень эмоционального выгорания выявлялся преимущественно у медицинских работников со средним специальным образованием в возрасте до 30 лет, у женщин-медиков и у респондентов, у которых нет своих детей. При этом психологическими факторами стрессоустойчивости медицинских работников в условиях пандемии COVID-19 являлись следующие личностные черты:

экстраверсия; открытость новому опыту; добросовестность; развитая способность к саморегуляции; способность к ориентации на действие после неудач; конгруэнтность собственным чувствам; готовность к интеграции противоречий.

Пандемия COVID-19 подтвердила необходимость подготовки кадров при работе в чрезвычайных ситуациях, в том числе глобального эпидемиологического неблагополучия, организации психопрофилактических мероприятий на базе инфекционных стационаров, оказывающих помощь пациентам с SARS-CoV-2 (в виде групповой или индивидуальной психокоррекции).

Переходя к описанию психологических нарушений у пациентов с COVID-19, важно упомянуть о том, что люди, столкнувшиеся с госпитализацией в «красную зону», испытали гораздо более интенсивный стресс, ввиду наличия таких специфических факторов, как:

- внешний вид медицинского персонала: костюмы, маски, респираторы (непривычный, свидетельствующий о серьезной угрозе здоровью);
- отсутствие визуального контакта, ограниченные возможности вербального общения с врачом;
- ограничения в передвижении по отделению;
- ограничения в выборе положения тела (при поражении легких);
- смерть соседей по палате/отделению;
- медицинские манипуляции и ИВЛ.

Нейropsихологический дефицит в остром периоде COVID-19 проявляется чаще в виде делирия и разнообразных когнитивных дисфункций, особенно у пациентов с тяжелым течением заболевания [51].

Делирий является одним из наиболее частых и клинически значимых нейropsихиатрических осложнений COVID-19, особенно у пожилых пациентов и тех, кто находится в ОИТ. Он характеризуется острым началом, флюктуирующими течением, нарушениями внимания, сознания, мышления, восприятия и циркадных ритмов. Исследование J. Helms и соавт. (2020) показало высокую распространенность неврологических проявлений, включая делирий: до 65% у пациентов в ОИТ. Его возникновение было связано со множеством факторов: гипоксия, системное воспаление, прямое вирусное воздействие на мозг, лекарственная терапия (седативные препараты), нарушения метаболизма, сенсорная депривация в условиях изоляции и др. В более тяжелых случаях наблюдались и другие нарушения сознания: оглушение, сопор и кома [51].

В острой фазе COVID-19 когнитивные нарушения преимущественно представлены снижением концентрации, избирательности и устойчивости внимания, трудностями с кратковременной и оперативной памятью, запоминанием новой информации. Еще в процессе выздоровления в условиях госпитализации у пациентов могут отмечаться нарушения планирования, организации, решения проблем, снижение скорости обработки информации (как следствие астенического состояния), замедление мыслительных процессов, явления «заторможенности».

S. Gupta и соавт. (2020) отметили, что вышеописанные нарушения имелись не только у тяжелобольных, но и у пациентов с легким и средним течением,

находящихся в домашней изоляции, что указывает на значимость психосоциальных факторов, воздействовавших на людей в период пандемии [48].

Систематический обзор M. Perrin и соавт. (2020) выявил высокую распространенность нарушений сна (включая инсомнию,очные кошмары) в острой фазе COVID-19. Эти нарушения коррелировали с повышенным уровнем тревоги и депрессии, что позволяет говорить об инсомниях не только как о симптоме, но и факторе, усугубляющем психологический дистресс и замедляющем восстановление, а также являющимся предиктором хронических проблем — постковидного синдрома [83].

Психологические и нейропсихологические нарушения в остром периоде COVID-19 имеют далеко идущие последствия. Они не только осложняют течение самого заболевания и замедляют физическое восстановление, но и являются мощными предикторами развития постковидного синдрома, в частности, хронических когнитивных дисфункций («мозгового тумана»), тревожных, депрессивных расстройств и ПТСР.

**Нейропсихологические нарушения в постковидном периоде.** Еще в 2020 г., в разгар пандемии, уже поступали данные о наличии у  $\frac{1}{4}$  пациентов когнитивных нарушений, подтверждавшихся низким баллом (24 при норме от 26) при прохождении Монреальской шкалы оценки когнитивных функций, спустя месяц после выписки из больницы [39]. В течение всего 2020 г. неоднократно исследователями обнаруживалось отсутствие взаимосвязи между степенью тяжести перенесения острой фазы COVID-19 и возникновением в последствии когнитивных и эмоциональных нарушений, что подтвердило необходимость изучения особенностей и механизмов влияния SARS-CoV-2 на структуры ЦНС, а также выделения факторов риска возникновения данных расстройств в постковидном периоде. По данным C. Fernandez-de-Las-Peñas и соавт. (2023), симптомы инсомнии и различного рода психологических нарушений могли сохраняться до 2 лет после перенесения COVID-19 [43].

**Мнестические нарушения.** Жалобы на снижение способности к запоминанию и воспроизведению информации являлись одними из наиболее часто встречающихся. Так, например, S. Miners и соавт. (2020) выявляли трудности в тестах на перспективную память, при воспроизведении испытуемыми цитат и объектов, а также нарушения кратковременной памяти [71]. В другом исследовании в выборке из 401 участника мнестические расстройства были выявлены у 19,2% при этом возраст, пол, потребность в кислородной поддержке и госпитализация в острой фазе COVID-19 не были связаны с жалобами на память, что указывает на неспецифичность возникновения данных нарушений, способных затронуть абсолютно любые категории населения [22].

**Нарушения функций внимания.** Не меньше пациентов обнаруживали значимые нарушения со стороны функций внимания, выраженные в снижении способности к концентрации, переключению между различными видами деятельности, а также устойчивости при выполнении продолжительных по времени задач. Пациенты отмечали трудности при возвращении к прежнему об-

разу жизни именно за счёт невозможности длительно удерживать внимание в рабочие и учебные часы, что обусловливало снижение качества жизни в постковидном периоде. Нарушения функций внимания рассматривается в тесной взаимосвязи с состоянием исполнительных функций после перенесённой коронавирусной инфекции. Так, R. Ortelli и соавт. (2021) было обнаружено снижение способности к планированию и контролю деятельности [77].

В совокупности когнитивные дефициты, обнаруживаемые в постковидном периоде, по данным A. Hampshire и соавт. (2021), могут быть эквивалентны нескольким годам нормального старения мозга. Важно подчеркнуть и гетерогенностьнейropsychологических профилей у пациентов с постковидными последствиями, требующих персонализированного подхода в диагностике и реабилитации.

**Астеническое состояние.** Повышенная утомляемость, снижение работоспособности и слабость — одни из самых частых симптомов как острой фазы COVID-19, так и последствий, которые формируются уже в постинфекционный период. Указанные симптомы затрагивают как молодых, так и пожилых лиц, приводя к стойкому снижению качества жизни в 50% случаев [12]. И хотя, так называемый, поствирусный синдром усталости характерен практически для любого болезненного состояния, связанного с поражением организма бактериальными или вирусными инфекциями, четкого понимания в рамках лечения и реабилитации астенического состояния после COVID-19, на сегодняшний день, в научной и клинической литературе не представлено. Как правило, астенические проявления купируются самостоятельно («сходят на нет»), после определенного времени, которое проходит с момента выздоровления, однако, по последним данным, в постковидном периоде они могут сохраняться вплоть до 4 месяцев, что требует внимания со специалистов и активным мер по помощи пациентам.

**Тревожно-депрессивные расстройства.** Как было описано в предыдущем разделе главы, после пандемии COVID-19 обращения пациентов с жалобами на психические нарушения аффективного спектра возросли в несколько раз. Риск манифестиций психических заболеваний в течение 14–90 дней после перенесения COVID-19 в США увеличился примерно в 2 раза [97]. Пациенты часто сообщают о стойком подавленном настроении, ангедонии и усиленной тревоге, нередко с приступами паники на фоне одышки. Эти расстройства многомерно снижают качество жизни: ухудшается работоспособность и возможность возвращения к прежним профессиональным обязанностям, падает эффективность учебной и бытовой активности, страдают межличностные отношения и семейная динамика; возрастает зависимость от медицинских услуг и ресурсная нагрузка на систему здравоохранения.

**Взаимосвязь между тяжестью последствий от перенесенного COVID-19 и личностными особенностями.** Личность определяет, как человек справляется с хроническим заболеванием, неопределенностью и потерей функциональности. Существующие данные однозначно указывают на значимую роль личностных особенностей в прогнозе персистирующих постковидных симптомов и ухудшении качества жизни. Было показано, что высокая невротизированность, ипохондрия,

склонность к катастрофизации и низкая психическая устойчивость ассоциированы с большей субъективной нагрузкой постковидных симптомов. М. А. Полиданов и соавт. (2022) указывают на наличие взаимосвязи между тяжестью последствий от перенесенного COVID-19 с уровнем стрессоустойчивости, стресс-преодолевающим поведением и выраженной чертой алекситимии [16].

В контексте ПКС личность выступает как модератор между патофизиологическими изменениями, вызванными вирусом, и субъективным переживанием болезни, определяя, насколько тяжелым, длительным и дезадаптивным будет состояние для конкретного человека. Учет личностного профиля является обязательным условием для реализации подлинно индивидуализированного и мультидисциплинарного подхода.

Психологические последствия и нейропсихологические нарушения после COVID-19 представляют собой распространенное, гетерогенное и клинически значимое явление: пациенты часто отмечают тревогу, депрессию, посттравматические симптомы, хроническую усталость и нарушения сна, а также объективно подтверждаемые когнитивные дефициты — «мозговой туман», снижение внимания, рабочей памяти, исполнительных функций и скорости обработки информации. Данные нарушения обусловленные мультифакторными механизмами (нейровоспаление, микрососудистые изменения и гипоксия, взаимодействие с преморбидной психопатологией и психосоциальными стрессорами), сопровождаются нейровизуализационными и биохимическими коррелятами и существенно снижают качество жизни, трудоспособность и социальную интеграцию. Вследствие этого необходим ранний нейропсихологический и психиатрический скрининг, диагностика и мультидисциплинарная реабилитация с долгосрочным мониторингом для минимизации хронической инвалидизации и восстановления функционального статуса.

#### 5.4. Качество жизни в постковидном периоде

COVID-19 проявляется широким спектром симптомов, от легких до опасных для жизни, при этом многие пациенты испытывают продолжительные последствия, известные как постковидный синдром. В результате проявлений ПКС пациенты сталкиваются со значительным снижением качества жизни (КЖ), связанного со здоровьем (*Health-related quality of life* — HRQoL). Показатели КЖ являются важным показателем для характеристики влияния COVID-19 на разные сферы жизни при разработке эффективных вмешательств при ПКС, учитывая также тот факт, что от продолжительных последствий пандемии пострадали миллионы людей [27, 37, 44, 52, 54].

Существует много методик для измерения КЖ пациента. К наиболее часто используемым относятся Пятимерный опросник КЖ (EuroQol-5 Dimensions — EQ-5D), Индекс полезности медицинских услуг (Health utilities index — HUI) и 6-мерный опросник для оценки КЖ (Short Form Health Survey — SF). EQ-5D является одним из наиболее широко используемых международных инструментов оценки КЖ благодаря своей надежности применительно к различным

аспектам здоровья. Национальный институт здравоохранения и качества медицинской помощи (NICE) рекомендовал его в качестве предпочтительного метода оценки полезности медицинских услуг, участвующих в оценке медицинских технологий. Опросник EQ-5D состоит из двух компонентов: описательной части и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ — EQ-VAS). Описательная часть оценивает текущее состояние здоровья по пяти измерениям: способность к передвижению, самообслуживанию, привычной деятельности, интенсивность боли и уровень тревоги/депрессии. Такие измерения EQ-5D, как способность к движениям и самообслуживанию, имеют решающее значение для оценки воздействия COVID-19. Как острая, так и затяжная форма COVID часто ухудшают физическое функционирование и повседневную независимость сильнее, чем многие хронические состояния, и исследования сообщают о значительном снижении этих показателей у пациентов с ПКС.

EQ-VAS оценивает общее состояние здоровья респондента по визуальной аналоговой шкале от 0 (наихудший уровень здоровья) до 100 (наилучший уровень здоровья). Доступны две версии EQ-5D: EQ-5D-3 L и EQ-5D-5 L. Различие между этими версиями заключается в описательной системе: EQ-5D-3 L имеет 3 уровня тяжести для каждого измерения (нет проблем, некоторые проблемы, крайне проблемы), а EQ-5D-5 L предлагает 5 уровней (добавляют легкие и тяжелые проблемы) для обеспечения большей чувствительности. На основе ответов по всем 5 измерениям рассчитывается интегрированный индекс. Он позволяет оценить общее КЖ пациента в виде единого числа.

Эти баллы определяются из опросов населения и специфичны для отдельных стран или регионов, отражая общественные предпочтения в отношении различных состояний здоровья. По сравнению с такими опросниками, как SF-36 или HUI, EQ-5D хорошо подходит для исследований COVID-19 благодаря своей обширной валидации, краткости и простоте использования. Однако EQ-5D может не полностью отражать некоторые аспекты КЖ, такие как повышенная утомляемость, когнитивная дисфункция и одышка, являющиеся распространенными симптомами длительного течения COVID-19, но никак не представленными в пяти пунктах опросника.

Систематический поиск всех исследований, опубликованных в период с 1 декабря 2019 г. по 1 марта 2025 г., был проведен в базах данных PubMed, Embase, Web of Science, Scopus и Cochrane Library. Выявлено 42 исследования, в которых сообщалось о >50 предикторах низкого КЖ среди пациентов, перенесших COVID-19, которые можно объединить в три основные группы: демографические, социально-экономические и клинические факторы.

**Демографические факторы.** Большинство исследований подтверждают, что пожилые люди, как правило, демонстрируют более низкие показатели HRQoL. Пол также является значимым фактором; несколько исследований прямо связывают женский пол с худшим качеством жизни.

**Социально-экономические факторы.** Отсутствие работы (в том числе пребывание на пенсии) связано с более низким HRQoL. Более высокий уровень

образования, по сравнению с низким или средним уровнем образования, отмечен в некоторых исследованиях как предиктор низкого качества жизни HRQoL. Хотя некоторые авторы, напротив, показали, что более низкий уровень образования связан с худшими результатами. Более низкий материальный доход и проживание в сельской местности по сравнению с городскими условиями также связаны с более низким HRQoL.

### ***Клинические факторы:***

а) *Тяжесть заболевания:* более тяжелое течение острой фазы COVID-19 неизменно ассоциируется с более низким КЖ. Сообщается, что тяжелое течение заболевания с госпитализацией в ОРИТ, потребность в кислороде во время болезни, дыхательная недостаточность, повреждение легких, тромбоэмболия легочной артерии, более высокий уровень С-реактивного белка и делириозное помрачение сознания во время острой фазы провоцировали ухудшение КЖ.

б) *Сопутствующие заболевания:* присоединение и наличие сопутствующей патологии до COVID-19 (сахарный диабет, сердечно-сосудистые заболевания, артериальная гипертензия, заболевания почек, бронхиальная астма, хроническая обструктивная и другие болезни легких, злокачественные новообразования, метаболические расстройства, депрессивные состояния в анамнезе и аутоиммунные заболевания) были связаны с ухудшением КЖ.

в) *Постковидные симптомы или синдромы:* наличие симптомов ПКС (астения, одышка, тревога, депрессия, ухудшение продолжительности и качества сна, болевой синдром, проблемы с памятью и со зрением, обонятельная дисфункция, инвалидизация, обращения за медицинской помощью по поводу длительных постковидных последствий, снижение физической активности и др.) были в значительной степени связаны с худшим КЖ.

г) *Госпитализация:* такие факторы, как длительность болезни при поступлении в стационар, сам факт госпитализации, длительность пребывания в стационаре, госпитализация и длительность пребывания в ОРИТ, отсутствие вакцинации, применение искусственной вентиляции легких и ее длительность были связаны с ухудшением КЖ; также очевидно влияние на КЖ трахеостомии, наличие постковидного фиброза легких, длительное использование стероидов (в некоторых исследованиях сообщалось об улучшении КЖ на фоне применения стероидов и улучшении состояния здоровья).

Госпитальные факторы, включая реинфицирование пациентов, психологическое воздействие замкнутых пространств и недостаток общения, отсутствие привычного питания и др., подробно рассмотрены нами в монографии «Биоценоз человека и госпитальная среда» (2023).

д) *Другие факторы:* ожирение и/или ИМТ $>35$ , курение в анамнезе, смерть члена семьи от COVID-19, психические расстройства в анамнезе, проживание в одиночестве, пребывание в состоянии острой или хронической психотравмы, более низкая самоэффективность и худшее КЖ у людей, занимавшихся спортом более 5 часов в неделю до COVID-19, по сравнению с 0–5 часами также были определены как предикторы снижения КЖ. Ряд причин ухудшения здо-

ровья после пандемии нами были проанализированы в монографии «Эпидемии и народонаселение» (2025).

Вернемся вновь к интегральным показателям здоровья. Анализ HRQoL показал, что объединенный средний балл индекса EQ-5D и балл EQ-VAS характеризует снижение HRQoL среди пациентов, перенесших COVID-19, по сравнению с популяционными нормами. Кроме того, зарегистрированные баллы полезности EQ-5D зависят от популяционных норм в различных странах — результаты в США (0,87), Франция (0,89) и Корея (0,95), Великобритания (0,86), Китай (0,95), Зимбабве (0,83) оказались выше, чем у людей в постковидном периоде. Более низкие показатели EQ-5D у пациентов с COVID-19 по сравнению с нормой в популяции свидетельствуют о долгосрочном влиянии длительного периода COVID и необходимости комплексного подхода к восстановлению.

Таким образом, многие исследования выявили предикторы низкого КЖ (HRQoL) у пациентов с COVID-19: женский пол, тяжелое течение заболевания, сопутствующие заболевания и симптомы после COVID-19, что подчеркивает уязвимость определенных групп.

Методика EQ-5D широко распространена, однако существует вариабельность в представлении различных компонентов EQ-5D в разных исследованиях. В некоторых исследованиях описывается только профиль EQ-5D, в то время как в других — либо ВАШ EQ, либо индекс EQ-5D, либо оба. Для согласованности и облегчения синтеза информации рекомендуется, чтобы в исследованиях, по возможности, приводились все индексные оценки, оценки ВАШ и профили здоровья. Показатели КЖ в постковидном периоде могут быть использованы для объективной оценки страданий пациентов с целью персонифицированного подхода к лечению и реабилитации.

## 5.5. Влияние COVID-19 на состояние здоровья женщин

Пандемия COVID-19 особенно чувствительно затронула женское население, значительно ухудшив психическое здоровье, повысив уровень психологического стресса по сравнению с допандемийным периодом. Хронический стресс и психологические нарушения (тревога и расстройства настроения), сопровождающие пандемию COVID-19, могут оказывать влияние не только на состояние женского здоровья — состояние полного физического, психического и социального благополучия женщины, а не просто отсутствие болезней или недугов (ВОЗ, 2018<sup>1</sup>), но и затрагивать все аспекты репродуктивного здоровья — всей совокупности физического, социального, умственного благополучия в области сексуальных и психологических отношений на различных стадиях жизни, правильности функционирования репродуктивной системы. В первую очередь под воздействием психогенных факторов счет активации гипоталамо-гипофизарной системы реализуется негативное влияние на нейромодуляторный каскад, который управляет регуляцией гонадотропин-рилизинг-гормона, что

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/women-s-health>.

клинически сопровождается функциональной гипоталамической аменореей на фоне хронической ановуляции [46].

По мнению J. C. Raisanen и соавт. и других исследователей (2018), психологические проблемы повсеместно могут быть связаны не только с нарушением менструального цикла, но и психосексуальным здоровьем, включая снижение либидо у женщин, а высокий уровень стресса, эмоциональной нестабильности и депрессии могут привести к дисменорее, предменструальному синдрому и меноррагиям [21, 89]. Согласно результатам опроса, проведенного C. M. Small и соавт. (2006), в котором приняли участие более 1000 женщин в возрасте 15–54 лет ( $36,7 \pm 6,6$ ), по сравнению с периодом до пандемии об изменении своего менструального цикла сообщили 46%, о впервые появившихся меноррагиях — 18%, о новых случаях дисменореи — каждая  $\frac{1}{3}$  респондентка. Женщины не сообщали об изменении средней продолжительности менструального цикла, но отмечался значительно более широкий диапазон его продолжительности. Примерно половина опрошенных сообщили о плохом настроении и тревоге,  $\frac{1}{3}$  респондентов — о стрессе, переедании, плохой концентрации внимания и одиночестве. Те, кто испытывал плохое настроение, тревогу и/или значительный стресс, с большей вероятностью сообщали об общем изменении своего менструального цикла, а также об ухудшении предменструальных симптомов, более болезненных месячных и снижении либидо. Почти половина женщин сообщили о плохом сне, а те, кто жаловался на плохой сон, с большей вероятностью сталкивались с изменениями в своем менструальном цикле [94].

Известно, что половые гормоны влияют на циркадный ритм, и наоборот. Нарушение сна действительно может влиять на fertильность, поскольку оно чаще встречается у женщин с бесплодием и со сниженным овариальным резервом [88]. Проблемы, связанные с плохим сном, у женщин стали ещё более отчетливыми и комплексными как раз во время пандемии и постпандемического периода. Это нашло отражение в увеличении количества жалоб женщин на предменструальный синдром (ПМС), который многие исследователи связали с последствиями COVID-19. ПМС может оказывать значительное влияние на здоровье женщин и быть связанным с нарушением повседневной жизнедеятельности и психическими расстройствами, такими как тревожные расстройства, послеродовая и перименопаузальная депрессия, снижение либидо [107].

Синдром гипоактивного сексуального влечения (симптомы сохраняются более 6 месяцев и сопровождаются стрессом) выявляется у 6–13% взрослого женского населения Европы, при этом снижение сексуального влечения влечет за собой снижение КЖ, самооценки, появление чувства безнадежности, а также депрессии и тревоги [45].

В исследовании N. Phelan и соавт. (2021) более половины респондентов сообщили об ухудшении симптомов ПМС, среди женщин с высоким уровнем психосоциального стресса была отмечена более высокая распространенность ПМС, почти половина женщин отметили снижение либидо. Дополнительно женщины сообщили о том, что их масса тела увеличилась в среднем на 2 кг, а продолжитель-

ность регистрируемых физических нагрузок за неделю увеличились на 30 минут. Каждая вторая участница исследования заявила об ухудшении рациона питания. У значительной части женщин была диагностирован железодефицитная анемия, имеющая долгосрочные последствия для здоровья, включая снижение fertильности, остеопороз, повышенный риск сердечно-сосудистых и психических заболеваний. Женщины отметили увеличение случаев плохого настроения и аппетита, переедания, ухудшения концентрации внимания, беспокойства, бессонницы, одиночества и чрезмерного употребления алкоголя по сравнению с периодом до пандемии. Среди конкретных факторов стресса, о которых сообщалось, были стресс на работе (48%), трудности с доступом к медицинскому обслуживанию (25%), изменение финансовой ситуации (19%), проблемы с домашним обучением (19%) или уходом за детьми (10%), конфликты в семье или с партнером (16%), болезни в семье или тяжелая потеря (15%) [84]. Результаты этого масштабного исследования показали, что значительная часть женского населения столкнулась с нарушениями психологического и репродуктивного здоровья в результате влияния пандемии COVID-19. Эти нарушения связаны с увеличением числа людей, страдающих психическими расстройствами, ухудшением показателей репродуктивного здоровья, а также с увеличением массы тела, продолжительности рабочего дня и нездоровым питанием.

В исследовании K. Hamzaoglu (2020) отмечено, что женщины менее подвержены тяжелым формам инфекции COVID-19, что по мнению авторов связано с гормональной модуляцией воспаления яичниками и предотвращением таким образом развития «цитокинового шторма» [50]. Эти данные свидетельствуют о том, что могут существовать половые различия в восприимчивости к инфекции SARS-CoV-2. Для объяснения этого эффекта были выдвинуты различные гипотезы, которые легли в основу использования в терапии пациентов с COVID-19 только эстрогенов или эстрогенов в сочетании с прогестагенами, как у мужчин, так и у женщин, для лечения и улучшения клинической картины, в том числе:

- эстроген может ослаблять взаимодействие SARS-CoV-2 с рецепторами на поверхности клеток (АПФ2), а также модулировать иммунный ответ, как рожденный, так и адаптивный, на вирусную агрессию;

- женщины могут быть носителями генов в X-хромосоме, участвующих в воспалительной реакции [68, 90].

В исследовании, проведенном в 10 странах Латинской Америки и включавшем женщин 40–64 лет, была обнаружена четкая положительная связь между COVID-19 и клиническими состояниями с дефицитом эстрогенов. Возможно, хроническая гипоэстрогения у женщин в постменопаузе может быть связана с повышенным риском заболевания коронавирусной инфекцией [99].

Напротив, применение менопаузальной гормональной терапии (МГТ) снижает риск заражения COVID-19. В крупном исследовании R. Costeira и соавт. (2021), посвященном выявлению симптомов COVID-19, сообщалось, что воздействие эстрогена на женщин, принимающих МГТ, снижает риск развития коронавирусной инфекции и связанной с ней госпитализации [35]. В латино-

американской когорте (Mauvais-Jarvis F. et al., 2020) было обнаружено снижение заболеваемости COVID-19 у женщин, принимавших МГТ, но этот эффект наблюдался только у женщин, получавших комбинированное лечение эстрогенами и прогестинами. Предположительно комбинация эстрадиола и прогестерона улучшает иммунную регуляцию, снижая риск «цитокинового шторма» [69].

Таким образом, пандемия COVID-19 существенно повлияла на психологическое, репродуктивное и социальное здоровье женщин, а долгосрочные последствия этого влияния еще предстоит изучить.

**Когнитивные нарушения у женщин, ассоциированные с перенесенной коронавирусной инфекцией.** Существует два основных подхода к объяснению различий в психике и когнитивных способностях мужчин и женщин — биологический и социальный. Биологический подход предполагает, что различия между мужчинами и женщинами объясняются генетическими и гормональными факторами, строением мозга, врожденными особенностями конституции, темпераментом. Социальный подход предполагает, что различия между полами формируются обществом [13].

Вероятнее всего, различия между полами в реализации функций высшей нервной деятельности следует находить среди всего комплекса биологических и социальных факторов, включая возраст, интеллект, уровень образования человека, условия его социализации и др., несмотря на результаты исследований, которые говорят о минимальном вкладе или же отсутствии половых различий в когнитивных способностях человека [17]. Одним из факторов, объясняющих гендерные различия в когнитивных способностях, выступает уровень тестостерона. В нескольких исследованиях женщины с низким уровнем тестостерона имели более низкие показатели в пространственных способностях, чем мужчины и женщины с более высоким уровнем тестостерона [74]. Безусловно, влияние уровня тестостерона нельзя рассматривать в чистом виде, не учитывая социальные факторы.

Важно отметить, что большинство исследований с объективной оценкой когнитивных функций до и после пандемии были небольшими (<400 участников), завершились наблюдением только в первый год пандемии, поэтому результаты могут значительно отличаться от полученных в последующие годы. Единственное крупное лонгитюдное исследование ( $n=3000$ ) с оценкой когнитивных способностей одних и тех же пожилых людей до и во время пандемии было проведено в Великобритании и показало, что пандемия была связана с ухудшением рабочей памяти [34]. В других исследованиях, как правило, сообщалось о связи инфицирования SARS-CoV-2 в анамнезе со снижением когнитивных функций [31, 49, 86].

Установлено, что женщины в возрасте 65 лет и старше чаще страдают когнитивными расстройствами, чем мужчины того же возраста [63, 82, 96].

Для изучения связи между коронавирусной инфекцией и когнитивными функциями было проведено популяционное исследование, изучавшее, в том числе, показатели когнитивных функций 5191 женщин в возрасте 51–76 лет

до и во время пандемии COVID-19 (с 1 марта 2020 г. по 30 сентября 2022 г.). Отличительной особенностью данного исследования был большой размер выборки, возможность сопоставления когнитивных оценок до пандемии и во время пандемии с продолжительностью наблюдения до 2,5 лет после начала пандемии, что позволило охарактеризовать когнитивные функции в течение этого периода. Исследование показало, что пандемия COVID-19 и связанные с ней события не оказали значимого влияния на когнитивные функции через 2,5 года после начала пандемии, даже среди тех, у кого были факторы риска снижения когнитивных способностей (сахарный диабет, гипертоническая болезнь, онкологические заболевания) [103].

Другое исследование, включавшее женщин в возрасте 40–64 лет, перенесших коронавирусную инфекцию в среднем 8 месяцев назад, показало, что наиболее часто встречались жалобы на утомляемость (18,8%), нарушения сна (9,5%) и повышенный по сравнению с популяцией страх смерти [26].

Нарушения сна очень распространены среди госпитализированных пациентов с COVID-19, а увеличение числа людей, которые стали вынуждены принимать снотворные лекарственные средства, фигурирует как фактор, связанный с COVID-19, при этом ухудшение качества сна у женщин может быть связано, в том числе, и с климактерическим периодом, и некоторые исследования показали улучшение проблемы инсомнии при применении МГТ [78]. По этой причине использование снотворных средств можно рассматривать как суррогатный маркер гипоэстрогенизации, типичный для менопаузы, фактора, связанного с последствиями COVID-19, что в совокупности с увеличением числа случаев бессонницы, тревожных расстройств и депрессивных симптомов, связанных с неопределенностью жизни у женщин представляет собой комплексную проблему постпандемического периода [29, 91].

У женщин в качестве суррогатного маркера также можно рассматривать семейную историю деменции — важного фактора, связанного с COVID-19, поскольку было выдвинуто предположение, что состояния, связанные с гипоэстрогенизацией, такие как менопауза и деменция, имеют сходную генетическую основу [62].

## Заключение

Ранее при анализе психологического и психического состояния общества в острой фазе пандемии было обнаружено, что количество такого рода проявлений и осложнений у больных пропорционально тяжести течения COVID-19. На популяционном уровне число людей с психологическими и психическими нарушениями существенно выше в сравнении с доковидным периодом. Спустя время (от 1 до 6 лет) число психических отклонений и когнитивных последствий существенно снизилось и соответствовало числу проявлений ПКС, проявляющегося комплексом психопатологических состояний.

Можно выделить несколько ведущих факторов преобладания психических и когнитивных нарушений в остром периоде и их угасание в период восстановления:

— прямое вирусное поражение головного мозга и действие медиаторов воспаления;

- вторичные воздействия на головной мозг как фактор полиморфизма проявлений COVID-19;
- психологическая атмосфера в обществе в период пандемии и действие фактора изолированности и разобщенности людей;
- уменьшение числа людей с тяжелыми проявлениями COVID-19 за счет выздоровления и биологической убыли;
- создание условий для восстановления пациентов после перенесенного острого воспаления;
- включение естественных механизмов восстановления организма после вирусной инфекции;
- неполный охват пациентов с ПКС в силу отсутствия соответствующих медицинских программ.

### Список литературы

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 359 с.
2. Бачило Е.В., Новиков Д.Е., Ефремов А.А. Оценка психического здоровья медицинских работников в период пандемии COVID-19 в России (результаты интернет-опроса) // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021. Т. 121, № 3. С. 104–109.
3. Белобородов В.А., Степанов И.А., Кельчевская Е.А и др. Клинико-неврологические проявления COVID-19 и других коронавирусных инфекций: обзор литературы // Acta biomedica scientifica. 2024. Т. 9, № 5. С. 168–177. doi: 10.29413/ABS.2024-9.5.18.
4. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.
5. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С.Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.: ил.
6. Беляков Н.А., Халезова Н.Б. Книжникова А.А. Глава 17. Внешние причины смерти как критерий психологии жизни общества и здравоохранения // Народосбережение и здоровье / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2025. 476 с.
7. Долгополов И.С., Менткевич Г.Л., Рыков М.Ю., Чичановская Л.В. Неврологические нарушения у пациентов с long-COVID синдромом и методы клеточной терапии для их коррекции: обзор литературы // Сеченовский вестник. 2021. Т. 12, № 3. С. 56–67. doi: 10.47093/2218-7332.2021.12.3.56-67.
8. Екимова В.И. Травматизация страхом: психологические последствия пандемии COVID-19 // Современная зарубежная психология. 2021. Т. 10, № 1. С. 27–38.
9. Захаров В.В., Громова Д.О., Эдильгириева Л.А., Садуллаева Т.А. Когнитивные и астенические расстройства после COVID-19 // РМЖ. 2022. № 4. С. 15–19.
10. Иойлева Е.Э., Сафоненко А.Ю., Голубева О.В., Болбачан К.Н. Зрительные и неврологические осложнения при COVID-19 // Российский офтальмологический журнал. 2023. Т. 16, № 2. С. 173–176. doi:10.24516/2072-0076-2023-16-2-173-176.

11. Кабыш С.С., Карпенкова А.Д., Прокопенко С.В. Когнитивные нарушения и COVID-19 // *Сибирское медицинское обозрение*. 2022. № 2. С. 134.
12. Камчатнов П.Р., Соловьева Э.Ю., Хасанова Д.Р., Фатеева В.В. Астенические и когнитивные нарушения у пациентов, перенесших COVID-19 // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2021. Т. 5, № 10. С. 636–641. doi: 10.32364/2587-6821-2021-5-10-636-641.
13. Лаврик О.В. Женщины и мужчины: влияние гендерных различий на поведение и когнитивные способности личности // *Актуальные исследования*. 2024. Т. 44, № 226.
14. Литвиненко П.И., Цыганкова О.В., Хидирова Л.Д., Старичкова А.А. Проблемы психических дисфункций в условиях пандемии COVID-19 // *РМЖ. Медицинское обозрение*. 2023. Т. 7, № 10. С. 635–643. doi: 10.32364/2587-6821-2023-7-10-7.
15. Первичко Е.И., Митина О.В., Конюховская Ю.Е., Курцер И.В. Факторы стрессоустойчивости врачей и медицинского персонала во время пандемии COVID-19 // *Психиатрия, психотерапия и клиническая психология*. 2023. Т. 14, № 1. С. 27–48. doi: 10.34883/PI.2023.14.1.008.
16. Полиданов М.А., Кондрашкин И. Е., Блохин И. С. Постковидный синдром: психосоматический взгляд на проблему // *Инфекционные болезни в современном мире: эволюция, текущие и будущие угрозы*: сб. трудов XIV Ежегодного Всероссийского Конгресса по инфекционным болезням им. акад. В. И. Покровского, Москва, 28–30 марта 2022 года. М.: ООО «Медицинское Маркетинговое Агентство», 2022. С. 135–136.
17. Попова Г.А. Становление понимания феномена расстройства половой идентификации // *Психиатрия*. 2019. Т. 17, № 3. С. 51–56.
18. Самушкия М.А., Чорбинская С.А., Колпаков Е.А. Психические расстройства, ассоциированные с острой fazой течения COVID-19: клиника, подходы к терапии // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2023. Т. 123, № 4–2. С. 52–59. doi: 10.17116/jneuro202312304252.
19. Терновых И.К., Топузова М.П., Чайковская А.Д. и др. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 // *Трансляционная медицина*. 2020. Т. 7, № 3. С. 21–29. doi: 10.18705/2311-4495-2020-7-3-21-29.
20. Хасанова Д.Р., Житкова Ю.В., Васкаева Г.Р. Постковидный синдром: обзор знаний о патогенезе, нейропсихиатрических проявлениях и перспективах лечения // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2021. Т. 13, № 3. С. 93–98. doi: 10.14412/2074-2711-2021-3-93-98.
21. Abu Helwa H.A., Mitaeb A.A., Al-Hamshri S., Sweileh W.M. Prevalence of dysmenorrhea and predictors of its pain intensity among Palestinian female university students // *BMC Womens Health*. 2018. Vol. 18, No. 1. P. 18.
22. Ahmed M., Roy S., Iktidar M.A. et al. Post-COVID-19 memory complaints: Prevalence and associated factors // *Neurologia (Engl. ed)*. 2024. Oct. Vol. 39, No. 8. P. 651–657. doi: 10.1016/j.nrleng.2024.09.001.
23. Ameer N., Shekhda K.M., Cheesman A. Guillain-Barre syndrome presenting with COVID-19 infection // *BMJ Case Rep*. 2020. Vol. 13, No. 9.
24. Baharikhoob P., Hollenberg E. et al. Understanding Canadian experiences of suicidality during the COVID-19 pandemic: protocol of a pan-Canadian qualitative study // *BMJ Open*. 2025. Sep. 26. Vol. 15, No. 9. e100048. doi: 10.1136/bmjopen-2025-100048.
25. Benussi A., Pilotto A., Premi E. et al. Clinical characteristics and outcomes of inpatients with neurologic disease and COVID-19 in Brescia, Lombardy, Italy // *Neurology*. 2020. doi: 10.1212/WNL.0000000000009848.

26. Blumel J.E., Vallejo M.S., Bencosme A. et al. Post-COVID-19 syndrome in a sample of climacteric women living in Latin America // *Menopause*. 2023. Feb 1; Vol. 30, No. 2. P. 165–173. doi: 10.1097/GME.0000000000002123.
27. Brazier J.E., Rowen D., Lloyd A., Karimi M. Future directions in valuing benefits for estimating QALYs: is time up for the EQ-5D? // *Value Health*. 2019. Vol. 22. P. 62–68.
28. Carmona-Torre F., Mínguez-Olaondo A., López-Bravo A. et al. Dysautonomia in COVID-19 Patients: A Narrative Review on Clinical Course, Diagnostic and Therapeutic Strategies // *Front Neurol*. 2022. May 27; Vol. 13. P. 886609. doi: 10.3389/fneur.2022.886609.
29. Caycho-Rodríguez T., Tomás J.M., Vilca L.W. et al. Socio-demographic variables, fear of COVID-19, anxiety, and depression: prevalence, relationships and explanatory model in the general population of seven latin american countries // *Front. Psychol*. 2021. Vol. 12. doi: 10.3389/fpsyg.2021.695989.
30. Ceruti S., Glotta A. et al. Long-Term Evolution of Activities of Daily Life (ADLs) in Critically Ill COVID-19 Patients, a Case Series // *Healthcare (Basel)*. 2023. Vol. 11, No. 5. P. 650.
31. Cheetham N.J., Penfold R., Giunchiglia V. et al. The effects of COVID-19 on cognitive performance in a community-based cohort: a COVID symptom study biobank prospective cohort study // *EClinicalMedicine*. 2023. Vol. 62. P. 102086. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.102086.
32. Chen C., Haupert S.R. et al. Global Prevalence of Post-Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Condition or Long COVID: A Meta-Analysis and Systematic Review // *J. Infect Dis*. 2022. Vol. 226, No. 9. P. 1593–607.
33. Cho J.M., Oh Ji., Koh J.H. et al. New-onset mental disorders increase among patients with metabolic diseases after the COVID-19 pandemic // *Sci Rep*. 2025. Vol. 15. 16021. doi: 10.1038/s41598-025-99280-6.
34. Corbett A., Williams G., Creese B. et al. Cognitive decline in older adults in the UK during and after the COVID-19 pandemic: a longitudinal analysis of PROTECT study data // *Lancet Healthy Longev*. 2023. Vol. 4, No. 11. P. e591-e599. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00187-3.
35. Costeira R., Lee K.A., Murray B. et al. Estrogen and COVID-19 symptoms: associations in women from the COVID Symptom Study // *PLoS One*. 2021. Vol. 16, No. 9. doi: 10.1371/journal.pone.0257051.
36. Cucinotta D., Vanelli M. WHO Declares COVID-19 a Pandemic // *Acta Bio Med. Atenei Parm*. 2020. Vol. 91. P. 157–160. doi: 10.23750/abm.v91i1.9397.
37. D’Ettorre G., Vassalini P. et al. Health-related quality of life in survivors of severe COVID-19 infection // *Pharmacol. Rep*. 2022. Vol. 74. P. 1286–1295.
38. Davis H.E., McCorkell L. et al. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations // *Nat. Rev. Microbiol*. 2023. Vol. 21, No. 3. P. 133–146.
39. De Lorenzo R., Conte C. et al. Residual clinical damage after COVID-19: A retrospective and prospective observational cohort study // *PLoS One*. 2020. Vol. 14, No. 15 (10). P. e0239570. doi: 10.1371/journal.pone.
40. Duloquin G., Pommier T. et al. Is COVID-19 Infection a Multiorganic Disease? Focus on Extra-pulmonary Involvement of SARS-CoV-2 // *J. Clin. Med*. 2024. Vol. 13, No. 5. P. 1397.
41. Efstathiou V., Stefanou M-I. et al. Long COVID and neuropsychiatric manifestations (Review) // *Experimental and therapeutic medicine*. 2022. Vol. 23, No. 5. 363-NA.
42. Espíndola O.D.M., Siqueira M. et al. Patients with COVID-19 and neurological manifestations show undetectable SARS-CoV-2 RNA levels in the cerebrospinal fluid // *Int. J. Infect. Dis*. 2020. Vol. 96. P. 567–569.

43. Fernandez-de-Las-Peñas C., Notarte K.I., Macasaet R. et al. Persistence of post-COVID symptoms in the general population two years after SARS-CoV-2 infection: A systematic review and meta-analysis // *J. Infect.* 2024. Feb. Vol. 88, No. 2. P. 77–88. doi: 10.1016/j.jinf.2023.12.004.
44. Giurgi-Oncu C., Tudoran C. et al. Cardiovascular abnormalities and mental health difficulties result in a reduced quality of life in the post-acute Covid-19 syndrome // *Brain Sci.* 2021. Vol. 11, No. 11. P. 1456.
45. Goldstein I., Kim N.N., Clayton A.H. et al. Hypoactive Sexual Desire Disorder: International Society for the Study of Women's Sexual Health (ISSWSH) Expert Consensus Panel Review // *Mayo Clin. Proc.* 2017. Vol. 92, No. 1. P. 114–128.
46. Gordon C.M., Ackerman K.E., Berga S.L. et al. Functional Hypothalamic Amenorrhea: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2017. Vol. 102, No. 5. P. 1413–1439.
47. Gunnell D., Appleby L., Arensman E. et al. Suicide risk and prevention during the COVID-19 pandemic // *Lancet Psychiatry*. 2020. Vol. 7. P. 468–471. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30171-1.
48. Gupta S. et al. Acute kidney injury in COVID-19 // *J. Amer. Society Nephrol.* 2020. Vol. 31, No. 9. P. 1957–1969.
49. Hampshire A., Azor A., Atchison C. et al. Cognition and memory after COVID-19 in a large community sample // *N. Engl. J. Med.* 2024. Vol. 390, No. 9. P. 806–818. doi: 10.1056/NEJMoa2311330.
50. Hamzaoglu K., Erel C.T. Should estrogen be used in the co-treatment of COVID-19 patients? What is the rationale? // *Maturitas*. 2020. Vol. 140 P. 80. doi: 10.1016/j.maturitas.2020.06.015.
51. Helms J. et al. Neurologic features in severe SARS-CoV-2 infection // *N. Engl. J. Med.* 2020. Vol. 382, No. 23. P. 2268–2270.
52. Horowitz E., Hassidim H., Abadi-Korek I., Shemer J. Assessment of health related quality of life-part 3-preference based measures // *Harefuah*. 2008. Vol. 147. P. 914–919.
53. Hovagemyan F., Dugerdil A. et al. Psychiatric consequences and issues of long COVID on patients with prior psychiatric comorbidities: a scoping review // *Front Psych.* 2023. Vol. 14. P. 1181767.
54. Huarcaya-Victoria J., Alarcon-Ruiz C.A. et al. One-year follow-up of depression, anxiety, and quality of life of Peruvian patients who survived COVID-19 // *Qual Life Res.* 2023. Vol. 32. P. 139–149.
55. Ioannidis J.P.A. The end of the COVID-19 pandemic // *Eur. J. Clin. Invest.* 2022. Vol. 52. e13782. doi: 10.1111/eci.13782.
56. Juliao Caamano D.S., Beato A.R. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barre Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2 // *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 77. P. 230–232.
57. Jyonouchi H., Geng L. et al. Long COVID Syndrome Presenting as Neuropsychiatric Exacerbations in Autism Spectrum Disorder: Insights for Treatment // *Journal of Personalized Medicine*. 2022. Vol. 12, No. 11. P. 1815.
58. Kaso A.W., Agero G., Hurisa Z. et al. Evaluation of health-related quality of life of Covid-19 patients: a hospital-based study in South central Ethiopia // *Health Qual Life Outcomes*. 2021. Vol. 19. P. 268.
59. Kathiresan P., Rathod S. et al. Impact of the COVID-19 Pandemic on the Mental Health of Middle-Aged and Older Adults: A Cross-Sectional, Comparative Study // *Prim. Care Companion CNS Disord.* 2025. Vol. 27, No. 5. 25m03963. doi: 10.4088/PCC.25m03963.

60. Khalifa M., Zakaria F., Ragab Y. et al. Guillain-Barré Syndrome Associated with Severe Acute respiratory Syndrome Coronavirus 2 Detection and Coronavirus Disease 2019 in a Child // *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2020. Vol. 9, No. 4. P. 510–513.
61. Lallana S., Chen A. et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) associated with COVID-19 // *J. Clin. Neurosci.* 2021. Vol. 88. P. 108–112.
62. Laven J.S.E. Early menopause results from instead of causes premature general ageing // *Reprod. Biomed. Online.* 2022. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.02.027. S1472-6483(22)00220-6.
63. Levine D.A., Gross A.L., Briceño E.M. et al. Sex differences in cognitive decline among US adults // *JAMA Netw Open.* 2021. Vol. 4, No. 2. P. e2410169. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.0169.
64. Light S.N. The Combined Use of Neurofpsychiatric and Neuropsychological Assessment Tools to Make a Differential Dementia Diagnosis in the Presence of «Long-Haul» COVID-19 // *Case Reports in Neurology.* 2022. Vol. 14, No. 1. P. 130–148.
65. Mao L., Jin H. et al. He, Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 77, No. 6. P. 683–690. doi: 10.1001/jamaeurol.2020.4127.
66. Marroquín B., Vine V., Morgan R. Mental health during the COVID-19 pandemic: Effects of stay-at-home policies, social distancing behavior, and social resources // *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 293. P. 113419. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113419.
67. Martínez-Alés G., Szmulewicz A., López-Cuadrado T. et al. Suicide Following the COVID-19 Pandemic Outbreak: Variation Across Place, Over Time, and Across Sociodemographic Groups. A Systematic Integrative Review // *Curr. Psychiatry Rep.* 2023. Vol. 25. P. 283–300. doi: 10.1007/s11920-023-01427-7.
68. Masterson J.M., Bui C., Zhang Y. et al. Feminising hormone therapy reduces testicular ACE-2 receptor expression: implications for treatment or prevention of COVID-19 infection in men // *Andrologia.* 2021. Vol. 53, No. 11. doi: 10.1111/and.14186.
69. Mauvais-Jarvis F., Klein S.L., Levin E.R. Estradiol, progesterone, immunomodulation, and COVID-19 outcomes // *Endocrinology.* 2020. Vol. 161, No. 9. doi: 10.1210/endocr/bqaa127.
70. McIntyre R.S., Lee Y. Projected increases in suicide in Canada as a consequence of COVID-19 // *Psychiatry Res.* 2020. Vol. 290. P. 113104. doi: 10.1016/j.psychres.2020.113104.
71. Miners S., Kehoe P.G., Love S. Cognitive impact of COVID-19: looking beyond the short term // *Alzheimer's Res Ther.* 2020. Vol. 12, No. 1. P. 170. doi: 10.1186/s13195-020-00744-w.
72. Mowla A., Shakibajahromi B. et al. Cerebral venous sinus thrombosis associated with SARS-CoV-2; a multinational case series // *J. Neurol. Sci.* 2020. Vol. 419.
73. Münte C., Glattacker M. et al. Long COVID in people with mental health disorders: a scoping review // *BMC Psychiatry.* 2025; Jul 1; Vol. 25, No. 1. P. 669. doi: 10.1186/s12888-025-06935-9.
74. Muzzatti B., Agnoli F. Gender and mathematics: attitudes and stereotype threat susceptibility in Italian children // *Dev. Psychol.* 2007. Vol. 43. P. 747–759.
75. Nalbandian A., Sehgal K. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med.* 2021. Vol. 27, No. 4. P. 601–615.
76. O'Mahoney L.L., Routen A. et al. The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis // *EClinicalMedicine.* 2023. Vol. 55. P. 101762.

77. Ortelli P., Ferrazzoli D. et al. Neuropsychological and neurophysiological correlates of fatigue in post-acute patients with neurological manifestations of COVID-19: Insights into a challenging symptom // *Journal of the Neurological Sciences*. 2021. Vol. 420. P. 117271. doi: 10.1016/j.jns.2020.117271.
78. Pan Z., Wen S., Qiao X. et al. Different regimens of menopausal hormone therapy for improving sleep quality: a systematic review and meta-analysis // *Menopause*. 2022. doi: 10.1097/GME.0000000000001945.
79. Paradiso B., Limback C., Su T. et al. Editorial: An update on neurological disorders post COVID-19 infection // *Front. Neurol.* 2023. Vol. 14. P. 1229843. doi: 10.3389/fneur.2023.1229843.
80. Pattanaik A., Bhandarkar B.S., Lodha L., Marate S. SARS-CoV-2 and the nervous system: current perspectives // *Arch. Virol.* 2023. Vol. 168. P. 171. doi: 10.1007/s00705-023-05801-x.
81. Pellegrino R., Chiappini E. et al. Prevalence and clinical presentation of long COVID in children: a systematic review // *Eur. J. Pediatr.* 2022. Vol. 181, No. 12. P. 3995–4009.
82. Perlis R.H., Santillana M., Ognyanova K. et al. Prevalence and correlates of long COVID symptoms among US adults // *JAMA Netw Open*. 2022. Vol. 5, No. 10. e2238804. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.38804.
83. Perrin M. et al. Sleep disorders in COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis // *Sleep Med. Reviews*. 2020. Vol. 54. P. 101344.
84. Phelan N., Behan I.A., Owens L. The Impact of the COVID-19 Pandemic on Women's Reproductive Health // *Front Endocrinol. (Lausanne)*. 2021. Vol. 12. P. 642755. doi: 10.3389/fendo.2021.642755.
85. Polanczyk G.V., Salum G.A. et al. Annual research review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents // *J. Child. Psychol. Psychiatry*. 2015. Vol. 56, No. 3. P. 345–365.
86. Poletti S., Palladini M., Mazza M.G. et al. COVID-19 BioB Outpatient Clinic Study Group. Long-term consequences of COVID-19 on cognitive functioning up to 6 months after discharge: role of depression and impact on quality of life // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2022. Vol. 272, No. 5. P. 773–782. doi: 10.1007/s00406-021-01346-9.
87. Polisena J., Ospina M., Sanni O. et al. Public health measures to reduce the risk of SARS-CoV-2 transmission in Canada during the early days of the COVID-19 pandemic: a scoping review // *BMJ Open*. 2021. Vol. 11. e046177. doi: 10.1136/bmjopen-2020-046177.
88. Rahman S.A., Grant L.K., Gooley J.J. et al. Endogenous Circadian Regulation of Female Reproductive Hormones // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2019. Vol. 104, No. 12. P. 6049–6059.
89. Raisanen J.C., Chadwick S.B., Michalak N. et al. Average Associations Between Sexual Desire, Testosterone, and Stress in Women and Men Over Time // *Arch. Sex Behav.* 2018. Vol. 47, No. 6. P. 1613–1631.
90. Ramírez-de-Arellano A., Gutiérrez-Franco J. et al. The role of estradiol in the immune response against COVID-19 // *Hormones (Athens)*. 2021. Vol. 20, No. 4. P. 657–667. doi: 10.1007/s42000-021-00300-7.
91. Santabarbara J., Lasherias I., Lipnicki D.M. et al. Prevalence of anxiety in the COVID-19 pandemic: an updated meta-analysis of community-based studies // *Prog. Neuro-Psychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2021. Vol. 109. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.110207.
92. Sarubbo F., El Haji K., Vidal-Balle A., Lleonart B.J. Neurological consequences of COVID-19 and brain related pathogenic mechanisms: A new challenge for neuroscience // *Brain Behav. Immun. Health*. 2022. 2022. Vol. 19. P. 100399. doi: 10.1016/j.bbih.2021.100399.

93. Sheth K.N., Mazurek M.H. et al. Assessment of brain injury using portable, low-field magnetic resonance imaging at the bedside of critically ill patients // *JAMA Neurol.* 2020. Vol. 78, No. 1. P. 44–47. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.3263.
94. Small C.M., Manatunga A.K., Klein M. et al. Menstrual cycle characteristics: associations with fertility and spontaneous abortion // *Epidemiology.* 2006. Vol. 17, No. 1. P. 52–60.
95. Stavem K., Ghanima W., Olsen M.K. et al. Prevalence and Determinants of Fatigue after COVID-19 in Non-Hospitalized Subjects: A Population Based Study // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2021. Vol. 18, No. 4. P. 2030. doi: 10.3390/ijerph18042030.
96. Subramanian A., Nirantharakumar K., Hughes S. et al. Symptoms and risk factors for long COVID in non-hospitalized adults // *Nat. Med.* 2022. Vol. 28, No. 8. P. 1706–1714. doi: 10.1038/s41591-022-01909-w.
97. Taquet M., Luciano S., Geddes J.R. et al. Bidirectional associations between COVID-19 and psychiatric disorder: retrospective cohort studies of 62 354 COVID-19 cases in the USA // *Lancet Psychiatry.* 2021. Vol. 8, No. 2. P. 130–140. doi: 10.1016/S2215-0366(20)30462-4.
98. Townsend L., Dyer A., Jones K. et al. Persistent fatigue following SARS-CoV-2 infection is common and independent of severity of initial infection // *PLoS One.* 2020. Vol. 15, No. 11. P. e0240784. doi: 10.1371/journal.pone.0240784.
99. Vallejo M.S., Juan E Blümel J.E., Bencosme A. Factors affecting climacteric women with SARS-CoV-2 infection: A multinational Latin America study (REDLINC XI) // *Maturitas.* 2022. Vol. 165. P. 33–37. doi: 10.1016/j.maturitas.2022.07.006.
100. Van den Borst B., Peters J.B., Brink M. et al. Comprehensive Health Assessment 3 Months After Recovery From Acute Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) // *Clin. Infect. Dis.* 2021. Vol. 73, No. 5. P. e1089–e1098. doi: 10.1093/cid/ciaa1750.
101. Van der Feltz-Cornelis C., Turk F. et al. Prevalence of mental health conditions and brain fog in people with long COVID: A systematic review and meta-analysis // *Gen. Hosp. Psychiatry.* 2024. Vol. 88. P. 10–22.
102. Waheed S., Bayas A. et al. Neurological Complications of COVID-19: Guillain-Barre Syndrome following Pfizer COVID-19 Vaccine // *Cureus.* 2021. Vol. 13, No. 2.
103. Wang S., Menor A., Chibnik L.B. et al. COVID-19 Pandemic-Related Exposures and Cognitive Function in Middle-Aged Women // *JAMA.* 2025. Vol. 8, No. 4. e255532. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025.5532.
104. Wiersinga W.J., Rhodes A. et al. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review // *JAMA.* 2020. Vol. 324. P. 782–793. doi: 10.1001/jama.2020.12839.
105. Yachou Y., El Idrissi A., Belaparov V., Ait Benali S. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients // *Neurol. Sci.* 2020. Vol. 41. P. 2657–2669. doi: 10.1007/s10072-020-04575-3.
106. Yan Y., Hou J., Li Q. et al. Suicide before and during the COVID-19 Pandemic: A Systematic Review with Meta-Analysis // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2023. Vol. 20. P. 3346. doi: 10.3390/ijerph20043346.
107. Yonkers K.A., O'Brien P.M., Eriksson E. Premenstrual syndrome // *Lancet.* 2008. Vol. 371, No. 9619. P. 1200–1210.

## ГЛАВА 6

### ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ И АУТОИММУННЫЕ НАРУШЕНИЯ, АССОЦИИРОВАННЫЕ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

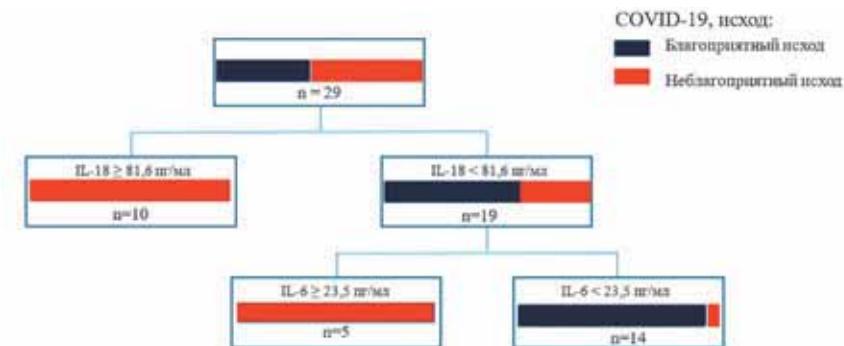
*Н. А. Арсентьева, Н. Е. Любимова, З. Р. Коробова, А. В. Мазинг,  
Ю. В. Останкова, И. В. Кудрявцев, А. А. Тотолян, В. В. Рассохин*

#### 6.1. Иммунопатологические состояния в острой фазе COVID-19

COVID-19 относится к иммунозависимым инфекциям с выраженным иммунопатологическим компонентом при поражении органов и систем, в первую очередь дыхательной, сердечно-сосудистой и нервной систем, которое сопровождается на начальных этапах миграцией моноцитов/макрофагов, нейтрофильных гранулоцитов и Т- и В-лимфоцитов на более поздних этапах, а также выработкой провоспалительных цитокинов, интенсивность этих процессов напрямую влияют на прогноз и исход заболевания. Для SARS-CoV-2 характерны симптомы вторичной иммунодепрессии: отсроченный синтез интерферонов (IFNs), обладающих противовирусной активностью, и активация NLRP3-инфламмасомы, приводящая к синтезу провоспалительных цитокинов. Это обусловлено обширным набором вирусных белков, обладающих провоспалительными и иммуносупрессивными свойствами. Отсроченный синтез IFNs позволяет вирусу беспрепятственно реплицироваться, а последующий выброс IFN I типа может усиливать тяжесть течения инфекции.

**Цитокиновый ответ при COVID-19. Алгоритмы прогноза и влияние геновариантов вируса.** В иммунной системе взаимодействие между клетками, а также процессы их роста, деления и дифференцировки контролируют специальные медиаторные молекулы — цитокины. За счет активной выработки цитокинов происходит привлечение большего числа иммунных клеток в очаг воспаления, и дальнейшая активация цитотоксических клеток в отношении патогена. При COVID-19 в некоторых случаях иммунный ответ может отклоняться от такого курса, что способствует развитию иммунологического дисбаланса, лежащего в основе тяжелых осложнений в острой фазе инфекции (выраженный цитокиновый дисбаланс — «цитокиновый штурм») и в позднем периоде (постковидный синдром — ПКС).

Тяжелое течение заболевания сопровождается стимуляцией секреции широкого спектра провоспалительных цитокинов и хемокинов (IL-1RA, 2, 6, 7, 15, 18, 27, IFN $\gamma$ , G-CSF, TNF $\alpha$ , TNF $\beta$ , CCL2, CCL3, CCL5, CXCL8, CXCL10/IP-10, VEGF-A, M-CSF, GM-CSF, CCL2/MCP-1, CCL7/MCP-3, CXCL1/GRO $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG), что было подтверждено в том числе и результатами наших исследований. Не только в острой фазе инфекции, но и в течение периода реконвалесценции цитокиновый профиль может подвергаться изменениям, при этом заметны снижения уровней IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-9, IL-12 p40, IL-18, CCL22/MDC, Flt3 Ligand и TGF- $\alpha$ . «Цитокиновый штурм» остается одной из основных причин летального исхода, при этом остается актуальным вопрос о поиске биомаркеров, которые бы играли значимую прогностическую и диагностическую роль на фоне существенной изменчивости вируса. Нами был предложен алгоритм прогноза исхода заболевания на основе сочетанного определения концентраций двух цитокинов: IL-6 и IL-18 в плазме крови (рис. 6.1).

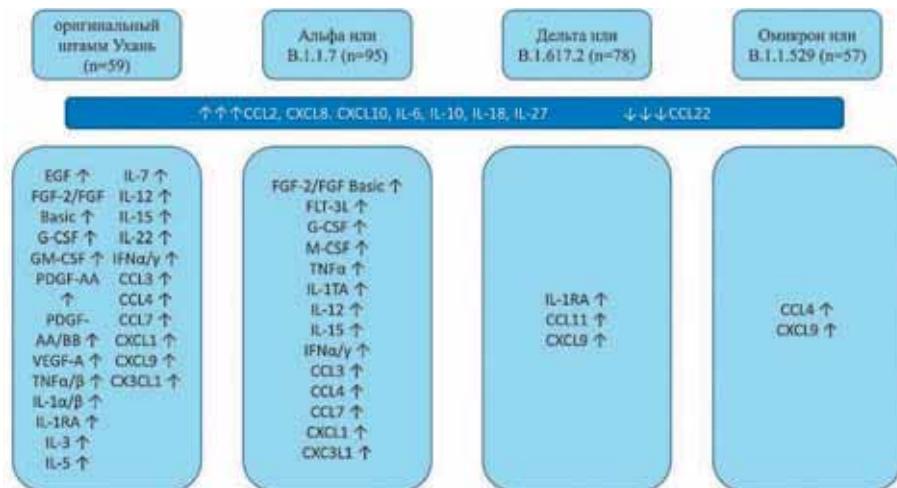


**Рис. 6.1.** Алгоритм определения исхода COVID-19 на основании концентраций IL-6 и IL-18 в плазме крови в момент поступления в стационар. Принцип: измерение уровня IL-6 и IL-18 в крови пациента перед началом лечения. 1-й этап. Анализ концентрации IL-18:  $\geq 81,6$  пг/мл — плохой прогноз, возможен летальный исход;  $<81,6$  пг/мл — переход ко 2-му этапу. 2-й этап. Анализ концентрации IL-6:  $\geq 23,5$  пг/мл — плохой прогноз, возможен летальный исход;  $<23,5$  пг/мл — прогноз благоприятный, выздоровление

Данный алгоритм был разработан на основе образцов, полученных от людей, инфицированных оригинальным Уханьским штаммом SARS-CoV-2. Дальнейшая апробация этого алгоритма на пациентах с другими геновариантами показала, что его чувствительность и специфичность снижается по мере изменчивости вируса: для геноварианта альфа — 75% и 34%, для делта — 88% и 40% соответственно. Полученные результаты подчеркивают значимость геноварианта вируса для прогнозирования тяжести течения и исхода заболевания. Именно поэтому для дальнейшего анализа цитокинового профиля важной задачей стал учет геноварианта SARS-CoV-2.

Генетическая изменчивость SARS-CoV-2 имеет определенное значение для понимания характера иммунного ответа, разработки стратегий лечения и вакцинации против COVID-19. Так, в ассоциации с геновариантами вируса коли-

чество цитокинов и хемокинов значительно различалось: уханьский штамм — 25 и 10, вариант альфа — 14 и 9, вариант дельта — 5 и 6, вариант омикрон — 4 и 6. Независимо от геноварианта значимыми оставались «константные» маркеры: CCL2/MCP-1, CXCL8/IL-8, CXCL10/IP-10, CCL22/MDC, IL-6, IL-10, IL-18 и IL-27 (рис. 6.2).



**Рис. 6.2.** Изменения цитокинового и хемокинового профиля при COVID-19 в зависимости от геноварианта SARS-CoV-2

Особый интерес вызвали стабильно сниженные концентрации хемокина CCL22/MDC (макрофагальный хемокин, синтезируется макрофагами и дендритными клетками как конститтивно, так и под воздействием различных стимулов, таких как липополисахариды бактериальных клеток, задействован в лимфопоэзе и регуляции воспаления) у больных в сравнении со здоровыми донорами, а также в фазе реконвалесценции, что может обуславливать развивающуюся в острой фазе инфекции лимфопению, и потенциально способствовать развитию ПКС. Его наличие способствует активации Т-регуляторных клеток, что помогает ограничить гиперergicкие воспалительные реакции с участием Т-хелперов 1 типа. Отсутствие этого хемокина может привести к неконтролируемому воспалению. Также отмечена взаимосвязь между содержанием CCL22/MDC и лимфоцитов крови поскольку функциональная активность CCL22/MDC связана с рецептором CCR4, который в основном представлен на Th2-клетках. Этот рецептор широко распространен среди междудлярных CD4+ тимоцитов, и предполагается, что его роль, как и роль CCL22/MDC, заключается в дозревании клеток в тимусе и их последующей миграции в периферию. Дефицит CCL22/MDC может частично объяснить наблюдавшуюся стойкую лимфопению при COVID-19, которая сохраняется даже после выздоровления, как и снижение уровня CCL22/MDC в плазме.

Также, по нашему мнению, важным оказалось значимое повышение в острой фазе и в фазе реконвалесценции концентрации IL-27, который взаимодействует

с клетками через receptor IL-27, активирует или ингибирует их активность по-средством сигнальных молекул STAT1/3, и при разных инфекциях обладает как про-, так и противовоспалительными свойствами. Так, IL-27 играет ключевую роль в генерации иммунных ответов Th1-опосредованном иммунном ответе, при активации вырабатывается антигенпрезентирующими клетками и способствует быстрой пролиферации CD4+ Т-клеток, которые ранее столкнулись с антигеном. Совместно с IL-12, этот цитокин индуцирует продукцию IFN- $\gamma$  «наивными» CD4+ Т-клетками. Однако IL-27 не оказывает такого же эффекта на CD4+ Т-клетки памяти. В то же время IL-27 подавляет дифференцировку Th2 лимфоцитов, блокируя экспрессию GATA-3, фактора транскрипции, вовлеченного в реакции Th2.

**Дисбаланс клеточного иммунитета при COVID-19.** Для понимания роли цитокинов и хемокинов в патогенезе COVID-19 необходимо обратить внимание на клеточное звено иммунитета, поскольку без оценки клеточных механизмов (активация и взаимодействие различных типов иммунных клеток) невозможно адекватно описать иммунопатогенетические предпосылки, способствующие развитию ПКС. Клетки, отвечающие за иммунный ответ, играют ключевую роль в регуляции воспалительных процессов и могут значительно влиять на исход заболевания и его долгосрочные последствия.

При COVID-19 регуляция иммунной системы нарушена, при этом реализация иммунного ответа усиливает повреждение тканей и органов. Инфицирование SARS-CoV-2 приводит к дисбалансу Т-клеточного звена, которые являются ключевыми противовирусными эффекторными клетками и регуляторами иммунного ответа, наблюдаются признаки апоптоза и истощения Т-лимфоцитов, способствующие развитию тяжелого течения заболевания.

Известно несколько причин, которые лежат в основе отсроченной или замедленной активации системы приобретенного иммунитета при COVID-19, в частности Т-лимфоцитов:

- использование SARS-CoV-2 стратегий избегания распознавания и индукции неспецифического иммунного ответа;
- наличие у инфицированных пациентов определенных аллелей молекул МНС I и/или II класса, снижающих презентацию вирусных антигенов Т-клеткам, или аллелей клеточных рецепторов ACE2, обеспечивающих высокую эффективность заражения клеток хозяина;
- снижение ключевых молекул, отвечающих за презентацию антигенов (HLA-DR), миграцию в лимфоидную ткань (CCR7) и формирование kostимуляционного сигнала (CD80 и CD86) и др.

Снижение уровня общего пула дендритных клеток в циркулирующей крови характерно не только для острого периода заболевания, но и для уже выздоровевших пациентов.

Несмотря на это, в большинстве случаев происходит быстрая активация иммунных клеток, что выражается в увеличении экспрессии маркеров клеточной активации моноцитами и лимфоцитами и воспаления. Специфические Т-хел-

перы появляются уже на 2–4-й день после возникновения первых симптомов заболевания, а их позднее формирование связывают с неблагоприятным исходом COVID-19. В острой фазе инфекции отмечается: преобладание эффекторных CD8+ Т-лимфоцитов и NK-клеток с высокой экспрессией маркеров клеточного «старения» (TIM-3, PD-1, BTLA, TIGIT и т.д.). F. J. Gil-Etayo и соавт. (2021) и другими авторами было отмечено увеличение доли Th2-клеток, при этом возрастание доли Th2-клеток с фенотипом CXCR3–CCR6 тесно связано с неблагоприятным исходом у пациентов с тяжелым течением COVID-19, что позволило рассматривать этот показатель в качестве независимого маркера прогноза [36]. Снижение в периферической крови содержания основных клеток-мишеней Th2 (базофилов и эозинофилов) тесно связано с тяжелым течением COVID-19, увеличение уровня тучных клеток и активности медиаторов, высвобождавшихся в ходе их дегрануляции, приводило к нарастанию патологических процессов в легочной ткани.

Содержание Th17 в периферической крови, возможно, связано с тяжестью течения COVID-19: минимальные уровни этих клеток были характерны для тяжелых форм заболевания, тогда как в составе бронхоальвеолярного лаважа доля Th17 и концентрации секретируемых ими цитокинов резко возрастает. С тяжестью COVID-19 также непосредственно связано увеличение в циркуляции нейтрофилов, тогда как в рамках общего пула этих клеток наблюдается увеличение доли незрелых клеток с пониженной способностью к продукции активных форм кислорода.

Существуют нарушения в функционировании основных субпопуляций Tfh и их клеток-мишеней в острую фазу COVID-19, которые могут сохраняться после элиминации патогена и являться одной из причин проявления «постковидных» нарушений. Так, в циркулирующей крови снижается общий уровень фолликулярных Т-хелперных клеток (Tfh), тогда как внутри субпопуляции Tfh увеличивается доля активированных клеток, нарушаются баланс между «регуляторными» Tfh1 и «провоспалительными» Tfh2 и Tfh17.

Успешная реализация гуморального иммунного ответа требует взаимодействия между В-лимфоцитами и Tfh, которые необходимы для дифференцировки наивных В-лимфоцитов в плазматические клетки и клетки памяти, поскольку они выполняют несколько функций, в первую очередь выработку IL-21 и экспрессию ко-стимулирующих молекул ICOS и лиганда CD40. Количество В-лимфоцитов у пациентов в острой фазе COVID-19 может не отличаться от условно здоровых людей, однако субпопуляционный состав В-лимфоцитов претерпевает значительные изменения: снижается содержания субпопуляций В-клеток памяти, увеличивается доля центробластов и центрорецитотов у пациентов с острым COVID-19, снижается содержание зрелых активированных и В-клеток памяти, повышается уровень плазматических клеток. Для острой фазы COVID-19 характерно аномальное распределение субпопуляций В-лимфоцитов (снижение доли циркулирующих В-клеток памяти, повышенное процентное содержание активированных и эффекторных В-лимфоцитов), свидетельствующее о нарушении иммунной регуляции.

тельствующее об изменении процессов созревания этих клеток во вторичных лимфоидных органах, при этом снижение доли наивных В-клеток в кровотоке может указывать на измененную дифференцировку В-клеток в красном костном мозге.

Для острой фазы COVID-19 характерно и изменение субпопуляций фолликулярных Т-хелперов: снижение содержания Tfh1 клеток, повышение — Tfh17, в то время как Tfh17 способны стимулировать «наивные» В-клетки для переключения продуцируемых ими классов антител (с IgM на IgG и IgE или IgG и IgA соответственно), а Tfh1 клетки не оказывают такого стимулирующего эффекта, а скорее могут вызывать апоптоз в активированных «наивных» В-клетках. Эти данные могут свидетельствовать об угнетении регуляторных клеток Tfh1 наряду с активацией провоспалительных Tfh17 в острой фазе COVID-19.

Таким образом, при инфицировании SARS-CoV-2 у людей снижается уровень Т-лимфоцитов, повышается продукция IL-6 и IL-8, вирус вызывает рост количества нейтрофилов и других иммунных клеток вместе с заметным снижением Т-клеток (CD4+ и CD8+) и В-клеток, что снижает ответ «наивных» Т-клеток, вероятно, дополнительно способствует чрезмерной воспалительной реакции и увеличивает вероятность «цитокинового шторма».

**Оценка функции иммунной системы с помощью TREC и KREC.** Как показано выше, эффективность иммунного ответа у пациентов при COVID-19 во многом определяется функциональной активностью Т- и В-лимфоцитов. В качестве молекулярных маркеров созревания Т- и В-лимфоцитов могут служить молекулы кольцевой ДНК Т-рецепторных эксцизионных колец TREC (англ. T cell receptor excision circles) и каппа-делеционных рекомбинационных эксцизионных колец KREC (англ. kappa deleting recombination excision circles). Формирование TREC и KREC происходит при дифференцировке предшественников Т-лимфоцитов в тимусе и В-лимфоцитов в костном мозге во время рекомбинации нуклеотидных последовательностей, кодирующих рецепторный аппарат лимфоцитарных клеток. Иммунитет, опосредованный Т- и В-клетками, можно оценить с помощью анализа TREC и KREC. Снижение количества TREC и/или KREC в крови свидетельствует о наличии иммунодефицитных состояний и нарушений со стороны иммунной системы. Модели, разработанные рядом авторов (Mensen A. et al., 2013; Ravkov E. et al., 2017; Korsunskiy I. et al., 2019), основанные на измерении уровня TREC и KREC в крови пациентов, показали хорошую способность предсказывать аномальные уровни определенных субпопуляций лимфоцитов, таких как CD3, CD4, CD19.

Простота качественного метода оценки TREC/KREC, чувствительность определения уровней TREC и KREC в крови в качестве индикаторов антиген-независимой дифференциации клеток адаптивного иммунитета позволило получить информацию о работе иммунной системы у пациентов с острой формой COVID-19 и выживших после COVID-19. Снижение уровней TREC и KREC у этих пациентов, еще большие снижения у умерших пациентов, по мнению различных авторов, в том числе согласно результатам проведенных нами ис-

следований (Сайтгалина М.А. и др., 2022–2023), можно воспринимать в качестве маркеров тяжелого течения COVID-19.

Таким образом, во время острой инфекции SARS-CoV-2 наблюдается длительная и глубокая иммунная дисрегуляция. Появилась необходимость определить, переходят ли изменения в последующую дисфункцию иммунной системы у выздоравливающих людей. Для этого требуются комплексные исследования, охватывающие широкий спектр иммунологических параметров, включая фенотипирование иммунных клеток, анализ цитокинового профиля, оценку функциональной активности лимфоцитов и антителного ответа.

## **6.2. Особенности иммунной системы в фазе реkonвалесценции после перенесенного COVID-19**

*Изменения цитокинового профиля при COVID-19 на этапах выздоровления.* Очевидно, что оструя фаза заболевания сопровождается значимыми иммунологическими изменениями со стороны гуморального и клеточного звеньев иммунной системы, которые продолжаются во времени после выздоровления. Для того чтобы ответить на вопрос, каким образом и как долго происходит восстановление иммунных функций после перенесенного COVID-19, нами было проведено исследование (Арсентьева Н.А. и др., 2021–2023) с участием 69 реkonвалесцентов (52% мужчин, 48% женщин, 19–61 год), с изучением динамики восстановления иммунитета. Все участники были донорами плазмы в ПСПБГМУ им. акад. И. П. Павлова, с подтвержденным ПЦР-диагнозом COVID-19 (43,5% — легкая, 46,4% — средняя, 10,1% — тяжелая форма). На момент обследования (30–100 дней после выздоровления) у всех отсутствовали симптомы инфекционного заболевания и был отрицательный ПЦР на SARS-CoV-2. ИФА-анализ выявил, что 7,2% были серонегативны по IgG, 85,5% имели антитела к S1-белку, 30,3% — к S2, 91,3% — к N-белку.

При анализе цитокинов в плазме крови реkonвалесцентов обнаружены достоверно сниженные уровни провоспалительных цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-2, IL-9, IL-12(p40) и IL-18; хемокина CCL22/MDC, а также факторов роста: Flt3 Ligand и TGF $\alpha$ . В зависимости от тяжести заболевания в группе реkonвалесцентов по сравнению с больными COVID-19, у которых заболевание протекало со средней и тяжелой или крайне тяжелой формой течения, характерно достоверно сниженное содержание интерлейкинов и некоторых провоспалительных цитокинов: IL-1 $\alpha$ , IL-4 $\beta$ , IL 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 12(p40), 12(p70), 13, 15, 17A/CTLA8, 17-E/IL-25, 18, 22, 27, IFN $\alpha$ 2, IFN $\gamma$ , TNF $\alpha$ ; хемокинов: CCL2/MCP-1, CCL3/MIP-1 $\alpha$ , CCL4/ MIP-1 $\beta$ , CCL7/MCP-3, CCL11/Eotaxin, CXCL1/GRO $\alpha$ , CXCL8/IL-8, CXCL9/MIG, CXCL10/IP10; противовоспалительных цитокинов: IL-1RA, IL-10 и ростовых факторов: Flt3-Ligand, G-CSF, M-CSF, GM-CSF, PDGF-AA, PDGF-AB/BB, TGF- $\alpha$ , VEGF-A. Кроме того, при средней тяжести течения заболевания в плазме крови реkonвалесцентов обнаружены сниженные уровни IL-17F и TNF $\beta$ , а при тяжелой и крайне тяжелой формах течения — сниженные уровни ростовых факторов EGF и FGF-2. Отсутствовали корреляция

между уровнями цитокинов и количеством лейкоцитов и лимфоцитов в периферической крови, а также различия в концентрациях цитокинов плазмы крови реконвалесцентов в группах со средней и тяжелой / крайне тяжелой формами заболевания, в том числе и на этапе полного выздоровления. Достоверных различий в содержании цитокинов в группе реконвалесцентов, у которых в крови присутствуют суммарные антитела IgG против вируса SARS-CoV-2, и серонегативными пациентами не выявлено.

Необходимо обратить внимание на то, что в плазме крови реконвалесцентов через две недели после выздоровления могут наблюдаться повышенные уровни IL-2, 4, 6, 10, 17, TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$  по сравнению со здоровыми людьми с последующим их снижением к 30–100-му дню. Также, по результатам наших исследований, сниженный уровень провоспалительных цитокинов IL-1 $\alpha$  и IL-18 скорее всего свидетельствует об истощении ресурсов клеток, продуцирующих эти цитокины, однако истинное биологическое значение этого явления требует дальнейшего изучения.

**Иммунологические основы постковидного синдрома (ПКС).** При анализе долгосрочных нарушений клеточного и гуморального иммунитета при COVID-19 следует отметить сохранение значительных изменений, что свидетельствует о влиянии SARS-CoV-2 на иммунную систему в долгосрочной перспективе:

- в крови на протяжении нескольких месяцев может регистрироваться высокий уровень Th2-клеток при том, что уровни IL-4, 5 и 13 могут не отличаться от контрольных значений;
- активация В-лимфоцитов может быть представлена повышением относительного количества зрелых «наивных» В-клеток, Bm2' и «Bm3+Bm4» клеток у выздоравливающих пациентов с COVID-19 было по сравнению со здоровыми людьми, более высоким процентом активированных субпопуляций В-клеток (циркулирующие плазмобласты и переходные В-клетки);
- нарушения со стороны Tfh-клеток проявляются повышением количества всех эффекторных субпопуляций клеток Tfh, в первую очередь Tfh2 и Tfh17, что свидетельствует о глубоких изменениях в функционировании антигенспецифического гуморального иммунитета после COVID-19;
- у пациентов, перенесших COVID-19 легкой и тяжелой степени тяжести, отмечаются значительные изменения состава циркулирующих иммунных клеток, которые сохраняются длительное время (не менее 3–9 месяцев после острой фазы заболевания) и сходны с проявлениями при аутоиммунных заболеваниях;
- отмечается увеличение доли провоспалительных Т-хеллеров 17 (Th17), циркулирующих в крови в течение длительного времени после заболевания, и снижение доли противовоспалительных Т-регуляторных клеток (Treg), сопровождающееся изменением баланса Th17/Treg, наблюдается дисбаланс между субпопуляциями Tfh клеток и регуляторных фолликулярных (Tfr) клеток.

Таким образом, в основе патогенеза ПКС лежат стойкие иммунологические нарушения, а у переболевших COVID-19 в периоде реконвалесценции сохраняются признаки незавершенного воспаления. Об этом свидетельствуют повы-

шенные уровни цитокинов IL-17A, IL-18, VEGF-A, IL-6 в совокупности с нарушенной секрецией IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  в период реконвалесценции. Эти медиаторы усиливают агрегацию тромбоцитов, активацию эндотелиальных клеток, миграцию нейтрофильных гранулоцитов, что является причиной эндотелиита, васкулита, иммунотромбоза сосудов при COVID-19 в периоде реконвалесценции. Повышенная продукция IL-6, VEGF-A, IL-18 сопряжена с дисрегуляцией нейроэндокринной системы и коррелирует с когнитивными и эмоциональными нарушениями, депрессией, усталостью, характерными для ПКС (Yong S.J. et al., 2023).

У пациентов с ПКС отмечаются иммунологические признаки хронического воспаления в виде повышения уровня IL-1 $\beta$ , IL-8 и IL-4. Разноречивы мнения авторов в отношении показателя IL-10, поскольку, с одной стороны, у большинства пациентов он не отличается от не болевших людей, с другой, в ряде исследований у части пациентов концентрация IL-10 была выше контрольных значений, при этом пациенты с повышенным уровнем IL-4 и IL-10 предъявляли различные жалобы на симптомы ПКС среднего и тяжелого вариантов течения.

В сыворотке крови пациентов, перенесших COVID-19  $\geq 3$  месяцев назад, динамика цитокинового фона в течение 12 месяцев, вероятно, отражает различные механизмы повреждения в разные сроки течения ПКС, что и определяет спектр его клинических проявлений. В то время, как уровни большинства цитокинов нормализуются, концентрация IL-17 (через 3 мес), IL-8 (через 7–19 месяцев), CXCL10/IP-10, IFN- $\beta$ , IFN- $\lambda 1$ , IFN $\gamma$ , CXCL9, IL-8 (через 4 месяца), IFN- $\beta$ , PTX3, IFN $\gamma$ , IFN- $\lambda 2/3$  и IL-6 (через 8 месяцев) после острой фазы COVID-19 у пациентов с ПКС остаются повышенными. Эти изменения указывают на то, что компоненты острого воспалительного ответа и активация фибробластов или эпителиальных клеток, Т-клеток и миелоидных клеток связаны с клиническими проявлениями ПКС. Такие же выводы были сделаны другими авторами в исследовании этого года и в отношении таких провоспалительных цитокинов/хемокинов IP-10, IL-12/IL-23p40, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\alpha$ , MCP-1, СРБ, VCAM-1, плацентарный фактор роста (PIGF), IL-6, ICAM-1, VCAM-1, сывороточный амилоид А (SAA), которые были значительно повышены у людей с ПКС по сравнению с пациентами без этого синдрома. Также было отмечено, что у пациентов после выздоровления от COVID-19 была выявлена системная дисрегуляция цитокинов TNF $\alpha$ , TNF- $\beta$ , IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-13 и IFN- $\alpha 2$ , при этом только IL-1 $\beta$ , IL-6 и TNF- $\alpha$  в плазме больных показали тесную связь с ПКС. Возможно, эти наблюдения предполагают наличие активации/нарушения иммунной регуляции у пациентов с ПКС, ряд цитокинов являются медиаторами продолжающегося иммунного ответа, направленного на SARS-CoV-2, персистирующего в организме.

S. Shahbaz и соавт. (2025) параллельно выявили значительное увеличение экспрессии генов IL-1R1, IL-33, CCR5, CXCL-5, IFN $\gamma$ , TGF $\beta$ R1 и VEGF-B, снижение экспрессии генов IL-9R, IL-32, IL-27, TGF $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$ R у пациентов с ПКС по сравнению с контрольной группой, в то время как повышение регуляции провоспалительных цитокинов и хемокинов, таких как IL-1R1, IL-33,

CCR5, CXCL-5, IFN $\gamma$ , TGF- $\beta$ R1 и VEGF-B, предполагает, что происходит усиленный воспалительный и ангиогенный ответ. Напротив, снижение регуляции цитокинов и рецепторов IL-9R, IL-32, IL-27, TGF- $\beta$ 1 и TNF- $\alpha$ R указывает на возможное нарушение регуляторных путей, что может способствовать хроническому воспалительному состоянию, наблюдавшемуся у пациентов с ПКС. С течением времени (через 90 дней после выздоровления) у пациентов сохранялись более высокими уровни тромбоцитарного фактора роста (PDGF-BB), нейротрофического фактора мозга (BDNF), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A и VEGF-D), которые связаны с активацией эндотелия, MIP-1 $\beta$ , SDF-1 $\alpha$ , эзотаксина, IL-12p70 и IL-17A. В целом через 180 дней после выздоровления у пациентов с COVID-19 сохранялись вышеописанные изменения.

Важно осветить иммунологические нарушения во время раннего восстановления (<90 дней после перенесенного COVID-19) у людей с ПКС: у них имелись более высокие уровни IL-6, TNF $\alpha$  и IL-10, причем эти изменения были более выражены среди тех, у кого было  $\geq 3$  симптомов ПКС, а также при их более тяжелом течении. В период позднего восстановления ( $\geq 90$  дней после перенесенного COVID-19) среди пациентов с ПКС может быть повышен уровень IL-6, сохраняясь тенденция к повышению концентрации других иммунологических маркеров.

Таким образом, к ключевым маркерам, ассоциированным с ПКС, можно отнести повышенные уровни IL-8, CXCL10/IP-10, IFN $\gamma$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 и VEGF через 4–8 месяцев после острой фазы COVID-19, а также повышенные уровни PDGF-BB, BDNF, VEGF-A/D, MIP-1 $\beta$ , SDF-1 $\alpha$ , что связано с активацией эндотелия и хроническим воспалением, при этом широкий спектр иммунологических дисфункций, возникающих в острой фазе COVID-19, может сохраняться в течение нескольких месяцев.

### **6.3. Биомаркеры иммунологических нарушений, ассоциированные с поражением ЦНС, как проявления постковидного синдрома**

Постковидный синдром, как неспецифическое патологическое состояние, затрагивает множество органов и систем с формированием совокупности долгосрочных ( $>12$  недель) симптомов, наблюдавшихся у 10–20% людей после перенесенного COVID-19, значительно влияющих на повседневную деятельность. В первую очередь ПКС является длительным иммунодисрегуляторным состоянием с клиническими осложнениями и состояниями, сопровождающимися нейроиммуновоспалением: синдром хронической усталости, когнитивные расстройства, чувство усталости, одышка, нарушения неврологического статуса (полинейропатии, диффузные миалгии, мигренеподобные головные боли), которые зачастую ассоциированы с активацией хронических герпес-вирусных инфекций.

Своевременное выявление симптомов и иммунодиагностика ПКС являются приоритетными и представляют несомненный интерес. Использование пока-

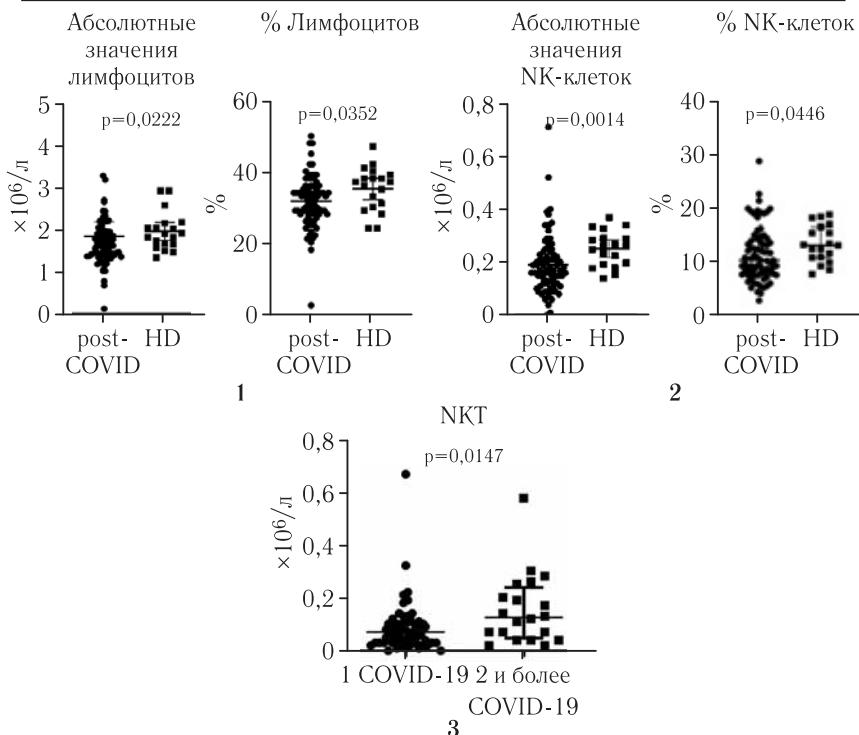
зателей иммунной системы в качестве критериев для постановки диагноза может быть полезно для врачей, работающих с пациентами с данной патологией. Тем не менее четких и одобренных Минздравом России клинических рекомендаций по данной патологии на 2025 год не существует, в том числе с позиций лабораторной медицины.

**Изменения в клеточном иммунитете при ПКС.** Нарушение проницаемости ГЭБ приводит к инфильтрации белков сыворотки в мозг, активации эндотелиальных клеток и классического пути комплемента с образованием тромбов. Также наблюдается миграция макрофагов, Т- и В-клеток в головной мозг, скопление CD8-клеток в периваскулярных областях. В последнее время много внимания уделяется изучению Т-лимфоцитов в контексте проникновения через ГЭБ и развития нейровоспаления, при этом цитокины являются значимым фактором в развитии нейродегенеративных заболеваний, сопровождающихся нарушением когнитивных функций. Так, в ряде исследований, проведенных авторами главы, при изучении субпопуляционного состава лимфоцитов (Т-лимфоциты хелперы, цитотоксические Т-лимфоциты, В-лимфоциты, NK- и NKT-клетки) у пациентов с диагнозом «постковидный синдром» была выявлена абсолютная и относительная лимфопения, при анализе субпопуляционного состава лимфоцитов были установлены сниженные абсолютные и относительные значения NK-клеток. При анализе данных мы также учитывали анамнестические особенности пациентов с постковидными нарушениями. Так, в зависимости от количества случаев перенесенного COVID-19 нами обнаружены различия в содержании NKT-клеток: повышение содержания абсолютного количества NKT-клеток у пациентов с ПКС, которые перенесли COVID-19  $\geq 2$  раз по сравнению с пациентами, однократно перенесшими COVID-19 (рис. 6.3).

NKT-клетки — это уникальная субпопуляция лимфоцитов, соединяющая в себе свойства и поверхностные маркеры как обычных Т-лимфоцитов, так и NK-клеток. Обнаруженное в исследовании возрастание числа NKT-клеток по мере увеличения числа перенесенных случаев COVID-19 может говорить о гиперактивации цитотоксического звена иммунитета в ответ на частую стимуляцию вирусными агентами.

**Гуморальный иммунитет и антитела при ПКС.** Рутинная оценка сохранности и напряженности иммунитета при COVID-19 по-прежнему опирается на определение антигенспецифических антител и клеток, их продуцирующих. Результаты наших исследований показали, что уровни антител IgG против N-белка и RBD коронавируса были сопоставимы между группой с ПКС и контрольной группой (рис. 6.4).

При оценке характера изменений клеточных популяций, ответственных за гуморальный иммунный ответ (абсолютного и относительного содержания CD45+CD19+ В-лимфоцитов), мы не обнаружили различий между группой людей с ПКС и группой сравнения (здоровые доноры). Именно поэтому важно оценивать внутрипопуляционное распределение минорных субпопуляций клеток — зачастую они могут сказать гораздо больше о состоянии иммунной системы.



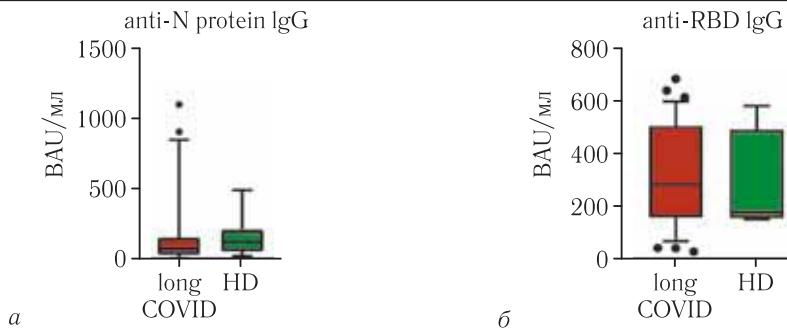
**Рис. 6.3. 1** — Определение абсолютного (А,  $10^6$  кл./л) и относительного (Б, %) числа лимфоцитов (CD45+) у больных с постковидными нарушениями (post-COVID) и здоровых доноров (HD); 2 — определение абсолютного (А,  $10^6$  кл./л) и относительного (Б, %) количества NK-клеток (CD3-CD16+CD56+) у больных с постковидными нарушениями (post-COVID) и здоровых доноров (HD); 3 — абсолютные значения ( $10^6$  кл./л) NKT в периферической крови пациентов с постковидным синдромом в зависимости от количества случаев перенесенного COVID-19.

Сравнение групп производилось с помощью U-теста Манна–Уитни U-test

Для анализа минорных субпопуляций В-лимфоцитов, отличающихся по степени зрелости и функциям, мы использовали классификацию, основанную на коэкспрессии маркеров CD27 и CD38 (табл. 6.1).

У пациентов с ПКС наблюдались изменения в распределении минорных субпопуляций: сниженное содержание переходных и дважды негативных В-клеток (рис. 6.5).

В исследовании И. В. Кудрявцева и соавт. (2022) показано, что у пациентов с COVID-19 наблюдается более низкий уровень В-клеток по сравнению со здоровыми донорами. В обзорной статье А. Н. Mansourabadi и соавт. (2023) активно обсуждается роль В-клеток при COVID-19. Результаты исследования показывают, что в острой фазе заболевания дефицита В-клеток не наблюдается, скорее, проблема заключается в нарушении регуляции образования антител. Это нарушение регуляции объясняется уменьшением количества фолликулярных Т-хелперных клеток (Tfh), что нарушает формирование зародышевых



**Рис. 6.4.** Содержание циркулирующих антител IgG в плазме крови пациентов с ПКС (Long COVID) и здоровых доноров без симптомов длительного COVID (HD): *а* — анти-N-белок IgG; *б* — анти-RBD IgG. Сравнение групп производилось U-тестом Манна–Уитни U-test. Ось Y представляет BAU/мл, центральная линия обозначает медиану, а усы находятся на уровне 10–90 процентиелей

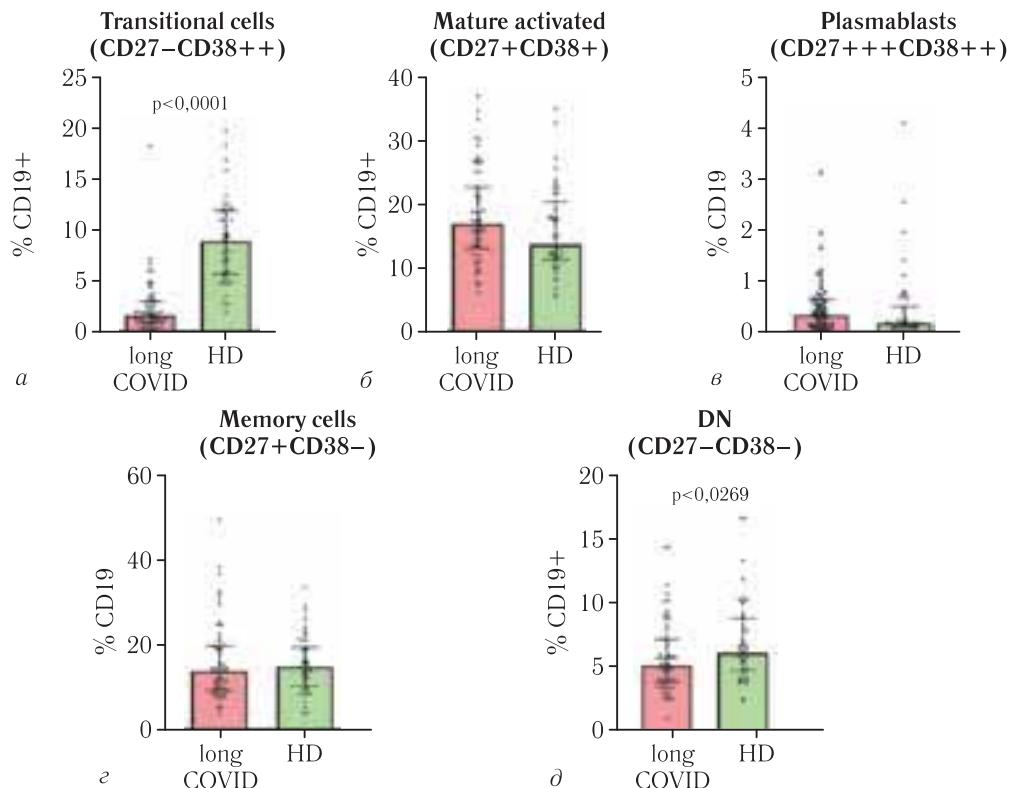
Таблица 6.4

**Фенотипические и функциональные особенности В-лимфоцитов на основании коэкспрессии молекулярных маркеров CD27 и CD38**

Фенотип	Функция
CD27–CD38++	Незрелые костномозговые переходные В-клетки, обладающие регуляторной активностью
CD27–CD38+	Зрелые наивные клетки во вторичных лимфоидных органах, инициирующие ускоренный антиген-стимулированный В-клеточный иммунный ответ и обладающие разнообразием В-клеточных рецепторов
CD27+CD38+	Зрелые активированные клетки, обеспечивающие ранний IgM ответ
CD27+++CD38++	Плазмобласти
CD27+CD38–	Клетки памяти, пребывающие в состоянии покоя и обеспечивающие пул долгосрочной памяти
CD27–CD38–	Зрелые антиген-специфичные В-клетки

центров. В результате В-клетки подвергаются экстрафолликулярной активации, что приводит к выработке антител, характеризующихся низкой способностью к гипермутации и повышенной секрецией провоспалительных цитокинов. Полученные результаты об уровнях антител к SARS-CoV-2 в обеих группах были ожидаемы, поскольку IgG обеспечивают иммунологическую память более чем на 365 дней, меняется только превалентность подклассов (IgG1, IgG2, IgG3 или IgG4).

**Цитокиновый профиль при ПКС.** В отличие от антител, цитокины достаточно мелкие и способны к прохождению через ГЭБ. Именно эти полипептидные молекулы могут лежать в основе неврологических нарушений в постковидном периоде.



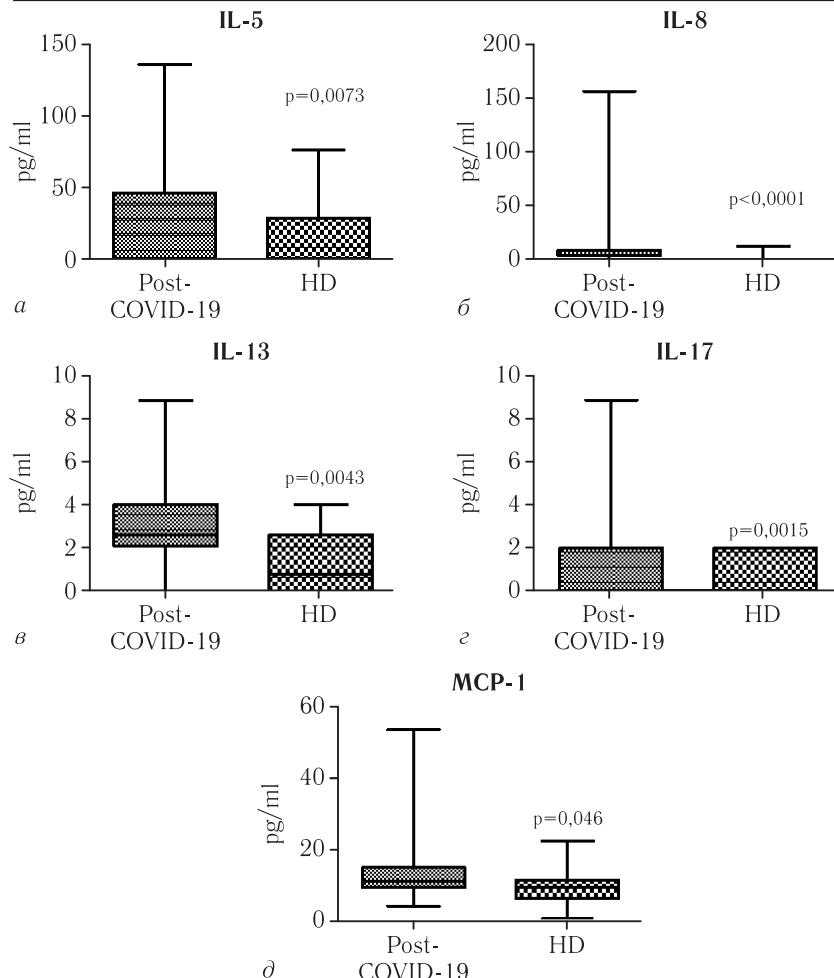
**Рис. 6.5.** Сравнение минорных субпопуляций В-клеток на основе коэкспрессии CD27/CD38 у пациентов с ПКС (Long COVID) и здоровых доноров (HD): а — переходные клетки (CD27-CD38++), б — зрелые активированные (CD27+CD38+); в — плазмобласты (CD27+++CD38++); г — клетки памяти (CD27+CD38-); д — двойные отрицательные (CD27-CD38-)

При анализе цитокинового профиля нами были отмечены повышенные концентрации провоспалительных интерлейкинов: IL-5, IL-8, IL-13, IL-17 и хемокина CCL2/MCP-1 в плазме крови, характерные для ПКС (рис. 6.6).

Стоит отметить, что содержание цитокинов, характерных для классической воспалительной реакции: IL-1 $\beta$ , IL-6, TNF $\alpha$ , в плазме крови лиц с ПКС не отличалось от условно здоровых доноров, уровень СРБ у всех обследованных пациентов не отличался от референсных значений, в целом, в данной выборке у обследованных людей с ПКС отсутствовала выраженная реакция воспаления.

IL-5 и IL-13 — участники иммунного ответа, опосредованного Th2. При аллергических заболеваниях (например, при атопическом дерматите и бронхиальной астме), эти цитокины активно секретируются в ответ на продукцию гистамина, и стимулируют эозинофилы к созреванию и выходу из костного мозга.

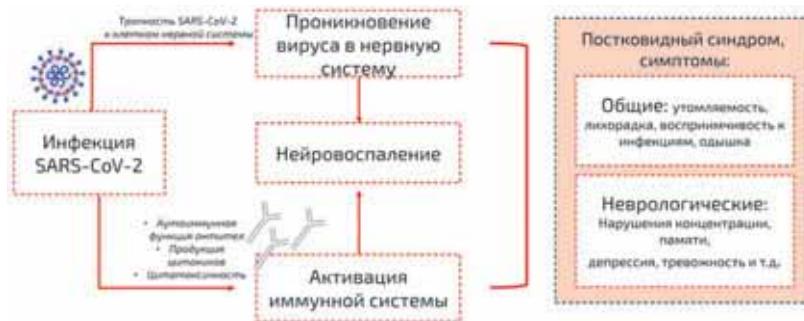
Роль этих цитокинов при постковидных осложнениях не изучена, но при COVID-19 их уровни достоверно повышались при более тяжелом течении заболевания, однако лишь на более поздних этапах заболевания, следующих за «цитокиновым штормом».



**Рис. 6.6.** Концентрация (пг/мл) цитокинов/хемокинов в плазме крови больных с ПКС в сравнении со здоровыми донорами (HD): *a* — концентрации IL-5; *б* — CXCL8/IL-8; *в* — IL-13; *г* — IL-17; *д* — CCL2/MCP-4

Многочисленные исследования отечественных и зарубежных специалистов показывают, что иммунная дисрегуляция может способствовать развитию неврологической симптоматики при ПКС, особенно за счет действия цитокинового звена иммунитета. Даже слабо выраженное, но продолжающееся нейровоспаление может значительно влиять на развитие этого состояния (рис. 6.7).

**Аутоиммune процессы при ПКС.** Помимо формирования нейровоспалительных процессов после острой фазы инфицирования SARS-CoV-2 что иммунная дисрегуляция может способствовать началу аутоиммунных процессов при ПКС, что, по-видимому, определяется нарушениями во взаимодействиях между иммунорегуляторными цитокинами и клетками иммунной системы, включая Т- и В-лимфоциты.



**Рис. 6.7.** Схема формирования нейровоспалительных процессов под воздействием SARS-CoV-2 при постковидном синдроме

**Образованию аутоантител** способствуют фенотипические и функциональные нарушения В-лимфоцитов с приобретением ими аутореактивных способностей во время острой фазы заболевания и после перенесенного COVID-19. Основная функция В-клеток заключается в выработке антител, которые являются определяющим звеном гуморального адаптивного иммунитета как при инфекционных процессах, так и при аутовоспалении.

В то же время при острой COVID-19 инфекции у пациентов может обнаруживаться титр аутоантител к цитокинам, включая интерфероны: в исследования Chang и соавт. (2021) при обследовании пациентов, перенесших COVID-19, выявили появление аутоантител к цитокинам примерно у 50%. В исследовании P. Bastard и соавт. (2020) у 101 пациентов из 987 в период острого инфицирования SARS-CoV-2 обнаруживались циркулирующие нейтрализующие антитела против интерферонов. Также и в ряде других исследований у реконвалесцентов после COVID-19 отмечалось наличие аутоантител против различных цитокинов (IFN- $\alpha$ , IFN- $\omega$ , IFN $\gamma$ , IL1< $\beta$ >, IL-6, IL-10, IL-17, IL-21, GM-CSF) и хемокинов (CCL2, CXCL1, CXCL7, CXCL13, CXCL16), компонентов комплемента и белков клеточной поверхности в периферической крови.

**Механизмы развития аутоиммунного ответа.** Развитие аутоиммунного ответа и наличие аутоантител описано как один из механизмов развития ПКС. Известно, что многие вирусные инфекции могут вызывать аутоиммунные реакции посредством целого ряда механизмов. Общепризнанными являются четыре из них:

- молекулярная мимикрия (реакции перекрестного реагирования);
- активация в присутствии свидетеля;
- распространение эпитопов;
- экспозиция скрытых эпитопов.

В индукции аутоиммунного ответа на SARS-CoV-2 возможными ключевыми механизмами могут являться молекулярная мимикрия (ММ, приводит к формированию >15 различных типов аутоантител, участвует в развитии «цитокинового шторма»), системная воспалительная реакция, дисфункция эндотелия, синдром активации макрофагов. ММ служит пусковым фактором фор-

мирования широкого спектра аутоиммунных заболеваний, таких как васкулиты, тромбоцитопения, гемолитическая анемия, синдромы Гийена–Барре и Миллера–Фишера, аутоиммунная нейропатия, ревматоидный артрит, системная красная волчанка, аутоиммунный тиреоидит, рассеянный склероз и пр. Чаще описываемые состояния могут развиваться как следствие перенесенной коронавирусной инфекции COVID-19, реже — как осложнение после проведения вакцинации против вируса SARS-CoV-2.

Сущность феномена ММ заключается в присутствии в структуре инфекционных агентов антигенных фрагментов (эпипотов), которые оказываются идентичными или чрезвычайно сходными с собственными антигennыми структурами человеческого организма. Вследствие проникновения подобного возбудителя иммунная система начинает вырабатывать специфические антитела, способные взаимодействовать одновременно как с чужеродными, так и с человеческими тканями. Итогом становится запуск каскада аутоиммунных реакций, направленных против собственных клеток и тканей организма, что ведет к разрушению органов-мишеней, при этом лимфоцитарные рецепторы воспринимают нормальные белки собственного организма как чужеродные антигены вследствие структурного подобия с компонентами патогенных микробов. Такое ошибочное распознавание инициирует перекрестные иммунные реакции, которые закономерно приводят к возникновению воспалительных процессов, повреждению естественных физиологических барьеров и последующему проникновению иммунокомпетентных клеток к ранее изолированным антигенам. Этот механизм создает благоприятные условия для дальнейшего прогрессирования аутоиммунных нарушений.

Известно, что вирусы часто прибегают к стратегии ММ, позволяющей им успешно уклоняться от защитных механизмов иммунной системы. SARS-CoV-2 также применяет этот механизм, маскируясь под структурные компоненты человеческого организма. Так, у пациентов с COVID-19 формируются аутоантитела к интерферонам ( $\alpha$ ,  $\omega$ ), которые препятствуют способности этих важных противовирусных молекул сдерживать размножение вируса. Исследователи выявили значительное количество перекрывающихся антигенов: установлено присутствие 59 одинаковых иммунных детерминант в 80 участках спайк-белка SARS-CoV-2, имеющих схожесть с 53 ключевыми белками человека, ответственными за регуляцию воспалительных процессов, клеточного роста, гибели клеток и общего иммунного ответа. Более того, из 37 известных белков вируса лишь 8 не обладают участками, идентичными человеческим белковым структурам.

В серии проведенных исследований было продемонстрировано активное взаимодействие моно克лональных антител, направленных против спайкового белка SARS-CoV-2, с широким спектром человеческих белков. Было обнаружено, что указанные антитела вступают в реакцию с такими важными внутриклеточными структурами, как нефосфорилированные белки нейрофиламентов (NFP), митохондриальный M2-антител (представленный E2 субединицей 2-оксодегидрогеназного комплекса, входящей в состав пируватдегидрогеназного

комплекса и играющей ключевую роль в цикле Кребса и метаболизме жирных кислот), а также ферментом декарбоксилазой глутаминовой кислоты (изоферментом GAD-65), осуществляющим превращение глутамата в важнейший тормозной медиатор центральной нервной системы —  $\gamma$ -аминомасляную кислоту.

Кроме того, были зафиксированы взаимодействия антител с разнообразными ядерными антигенами, рецептором инсулина, барьерными белками окклюдином и зонулином, обеспечивающими целостность легочного, кишечного и гематоэнцефалического барьеров. Дополнительно подтверждено участие антител в реакциях с различными формами тканевых трансглутамина (tTG2, tTG3, tTG6), МВР (англ. Myelin basic protein),  $\alpha$ -миозином, тиреопероксидазой, коллагеном, клаудинами 5 и 6, а также кальциевосвязывающим белком глиальных клеток S100B.

Дополнительно проведенное сопоставление эпитопов в исследовании Liu Y., с соавт. (2021), выявило значительную степень гомологии между антигенными структурами белков SARS-CoV-2 (включая спайковый белок и нуклеопротеин) и человеческими белками. Особенно выраженная гомология обнаруживается с митохондриальным M2-антителом (50–78%), F-актином (58–63%) и тиреопероксидазой (50–70%).

Эти экспериментально подтвержденные факты служат убедительным доказательством наличия феномена ММ, лежащего в основе аутоиммунных реакций, возникающих после заражения коронавирусом SARS-CoV-2 или вакцинации против него.

Механизм активации в присутствии свидетеля реализуется следующим образом: вирус проникает и заражает клетки той самой ткани, которая впоследствии станет мишенью аутоиммунной агрессии, либо близлежащие к ней. В зоне поражения развивается локальное воспаление, привлекающее большое количество иммунных клеток. Среди них находятся предшествующие аутореактивные Т- и В-лимфоциты, направленные против потенциальных аутоантигенов будущей ткани-мишени. Под воздействием воспаления и разрушения окружающих тканей вирусом или активными агентами иммунной системы, направленными против самого вируса, происходит неспецифическая активация указанных аутореактивных лимфоцитов. Это происходит независимо от присутствия самих аутоантигенов или антигенов-миметиков и вне зависимости от активности Т- и В-клеточных рецепторов. Такая случайная встреча активированных аутореактивных Т-лимфоцитов с поврежденной тканью запускает дальнейшие процессы, ведущие к развитию полноценного АИЗ. Таким образом, инфекционный агент не принимает прямого участия в формировании аутоиммунной агрессии, а лишь косвенно способствует созданию условий, при которых возможно начало аутоиммунной реакции путем своеобразного «свидетеля» происходящих событий.

Наблюдается перекрестная реакция антител к эпитопам SARS-CoV-2 с другими вирусами и бактериями. По данным Е. П. Киселевой и соавт. (2021), SARS-CoV-2-реактивные CD4+ Т-клетки могут обнаруживаться у 40–60% не

подвергавшихся воздействию вируса людей, что указывает на перекрестно-реактивное распознавание Т-клеток между циркулирующими коронавирусами, вызывающими «обычную» ОРВИ и SARS-CoV-2. То есть наблюдается «активация свидетеля», при которой инфекция может привести к активации Т-клеток, которые, в свою очередь, могут активировать препримированные аутореактивные Т-клетки.

Распространение эпитопа — ключевой процесс, который может приводить к устойчивому аутоиммунному ответу даже после исчезновения первичного вирусного воздействия — это процесс, при котором иммунный ответ, начавшийся с распознавания одного антигенного детерминанта (эпитопа), со временем переключается на другие эпитопы того же или другого белка. В отличие от молекулярной мимикрии, другие эпитопы не обязательно должны быть структурно подобны первичному. Распространению эпитопа способствует активация Т-клеток-свидетелей (и впоследствии В-клеток), которая происходит независимо от специфичности Т-клеточных рецепторов.

Распространение эпитопов и экспозиция скрытых эпитопов представляют собой два механизма, которые тесно связаны между собой, а в их основе лежит иерархия эпитопов аутоантител (ААГ) — от доминирующих до субдоминантных (в том числе криптических, т.е. скрытых). Включение указанных механизмов происходит в результате повреждения тканей, причиной которого является прямой лизис клеток человека патогеном или иммунный ответ на патоген (механизмы комплемент-зависимой цитотоксичности и антителозависимой клеточно-опосредованной цитотоксичности). После разрушения ткани-мишени внутриклеточные ААГ становятся доступными иммунной системе и аутоиммунный процесс продолжается без участия инфекционного агента. ААГ, вы свобожденные из поврежденных тканей, фагоцитируются антигенпрезентирующими клетками (АПК) и предъявляются CD4+ Т-лимфоцитам в виде комплексов с МНС II. В результате развивается аутоиммунный ответ, который может стать начальной стадией АИЗ.

Механизмы распространения эпитопов и предоставления иммунной системе скрытых эпитопов являются вторичными по отношению к механизму молекулярной мимикрии. Инфекционный агент может быть носителем эпитопа, гомологичного доминирующему эпитопу ААГ, и провоцировать АИЗ по механизму молекулярной мимикрии. Далее аутоиммунный ответ может распространяться на скрытый эпитоп, который становится доступным иммунной системе только в результате протеолиза ААГ, или на другой ААГ той же ткани-мишени.

Протеолиз ААГ, необходимый для предъявления иммунной системе криптических эпитопов ААГ, могут осуществлять ферменты самих клеток, разрушенных патогеном (например, вирусом, при его выходе из инфицированной клетки) или клетками иммунной системы (например, цитотоксическими CD8+ Т-лимфоцитами, вызывающими разрушение инфицированных вирусом клеток). Кроме того, протеолиз ААГ могут осуществлять ферменты АПК, фагоцитирующих компоненты разрушенных клеток. Перекрестное реагирование приводит

к формированию целого ряда различных аутоантител, включая: антифосфолипидные антитела (АФА): антитела к кардиолипину, бета-2-гликопротеину I, фосфатидилсерин-протромбину; антинуклеарные антитела (АНА) — антитела к экстрагируемому ядерному антигену (ЭНА), анти-La, анти-SSA/Ro, антитела к двухцепочечной ДНК (дсДНК); адипонектину, циклическому цитруленированному пептиду (АЦЦП), антицитоплазматические нейтрофильные антитела (АНЦА), антитела к митохондриям М2, аутоантитела против интерферонов I типа и других цитокинов, хемокинов, компонентов комплемента и белков клеточных мембран, белкам глии.

**Виды аутоантител, клинические последствия и прогноз.** Перекрестное реагирование на инфицирование SARS-CoV-2 может приводить к формированию целого ряда различных аутоантител, включая: антифосфолипидные антитела (АФА); антинуклеарные антитела (АНА); адипонектину, АЦЦП, АНЦА, антитела к митохондриям М2, аутоантитела против интерферонов I типа и других цитокинов, хемокинов, компонентов комплемента и белков клеточных мембран, белкам глии.

Антитела, перекрестно реагирующие с тиреопероксидазой, могут спровоцировать развитие аутоиммунного тиреоидита, гомология фрагментов вируса с F-актином может быть одной из причин развития кардиомиопатий, перекрестные реакции антител против SARS-CoV-2 с белками-мишениями центральной нервной системы (NFP, GAD-65, бета-амилоид и др.) ассоциированы с неврологическими осложнениями при COVID-19 и повышают риск развития рассеянного склероза или болезни Альцгеймера после перенесенного заболевания. Развитие неврологической симптоматики (миоклонус, судороги, делирий, энцефалопатия), дисфункция гематоэнцефалического барьера и повреждение нейронов при COVID-19 спровоцированы высокими уровнями нейтрализующих высокоаффинных аутоантител к эпигопапам SARS-CoV-2 в спинномозговой жидкости, перекрестными реакциями с эпигопапами эндотелиальных, глиальных и нейрональных клеток.

В патогенезе синдрома Гийена–Барре обсуждается роль молекулярной микрики между нуклокапсидным фосфопротеином, а также белком Orf1ab SARS-CoV-2 и белками теплового шока человека HSP90 и HSP60, кроме того важна роль гептапептида, который есть и в спайк-белке SARS-CoV-2 и в человеческой NCAM (англ. Neural cell adhesion molecule).

Наличие аутоантител при COVID-19 может иметь прогностическое значение. По данным F. C. Araújo и соавт. (2025) антитела к IFN- $\alpha$  были ассоциированы с тяжелым течением заболевания, необходимостью проведения искусственной вентиляции легких, однако не были связаны со смертностью (mortality). Анти-CCL3 и анти-IFN антитела обнаруживались при развитии рестриктивного заболевания легких после перенесенного COVID-19.

По мнению F. Hattori и соавт. (2025) следует учитывать факт наличия существующих аутоантител, что может привести к тяжелому течению COVID-19, а индукция аутоантител *de novo*, может усугубить острую форму COVID-19 и потенциально воспрепятствовать полному выздоровлению. Так, у 10% паци-

ентов с тяжелым течением COVID-19 выявляются аутоантитела к интерферонам, в то время как процент здоровых людей с такими антителами до пандемии был 0,33%, а их наличие может быть следствием либо врожденной иммунопатологии, либо нарушения толерантности, произошедшего с возрастом.

M. Guo и соавт. (2024) в своих исследованиях показали, что примерно у 40% пациентов с COVID-19 выявлялись антитела против carbamylated protein (anti-CarP), что коррелировало и с результатами других исследований, при этом увеличение АНА отмечалось у большинства пациентов с тяжелым течением COVID-10, в том числе с развитием острого дистресс-синдрома. Данные находки позволили авторам предположить существование сходных механизмов повреждения легких при инфекции SARS-CoV-2 и обострениях некоторых аутоиммунных заболеваний, включая системную красную волчанку (СКВ) и ревматоидный артрит. Подтверждением высказанных предположений может служить обнаружение высоких титров не только антинуклеарных антител, но и антител к АНЦА (антинейтрофильные цитоплазматические антитела) — аутоантител, которые могут повреждать стенки сосудов, вызывая их воспаление, обнаруживаются в крови и используются как маркер для диагностики аутоиммунных заболеваний, в первую очередь системных васкулитов (в том числе грануломатоз Вегенера, микроскопический полиангийт), воспалительных заболеваний кишечника у пациентов, перенесших острый COVID-19. Наличие АНА могло быть тесно связано с таким проявлением ПКС, как алопеция. Кроме того, некоторые исследователи обнаружили повышенные титры аутоантител к хроматину, кардиолипину и антигену Смита (последний выявляется при СКВ).

В литературе имеются упоминания об обнаружении после перенесенного COVID-19 повышенного титра ревматоидного фактора (причем его увеличение во время острой фазы заболевания было тесно связано с тяжелым и критическим течением заболевания), аутоантител к фосфолипидам (anticardiolipin, anti- $\beta$ 2-glycoprotein I, anti-phosphatidylserine/prothrombin) у пациентов в острой фазе COVID-19.

### **Заключение**

Таким образом, все периоды COVID-19, включая острое инфекционное заболевание, период выздоровления, длительный постковидный период сопровождаются выраженной дисрегуляцией иммунной системы, которая может сохраняться на протяжении длительного периода времени после завершения острой фазы заболевания. В начале заболевания отмечается активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета, а также нарушение баланса синтеза про- и противовоспалительных цитокинов, что ведет к развитию системного воспалительного ответа и может приводить к поражению различных органов и систем. Даже после клинического выздоровления у значительной части пациентов сохраняются нарушения в работе иммунной системы, которые способствуют формированию ПКС. Этот синдром характеризуется широким спектром симптомов, в том числе неврологическими проявлениями, такими как

когнитивные и поведенческие расстройства, хроническая усталость, головная боль, а также другие нарушения, связанные с персистирующим воспалением и аутоиммунными процессами. Длительная иммуносенсибилизация и хроническое вялотекущее воспаление могут играть ключевую роль в патогенезе этих осложнений.

Дисрегуляция иммунной системы, возникающая в остром периоде COVID-19, часто не ограничивается только этим этапом заболевания, а продолжается и после него, способствуя развитию ПКС примерно у 10–20% переболевших, включая случаи с неврологическими нарушениями.

## Список литературы

1. Арсентьева Н.А., Любимова Н.Е., Бацунов О.К. и др. Цитокины в плазме крови больных COVID-19 в острой фазе заболевания и фазе полного выздоровления // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, № 2. С. 311–326. doi: 10.15789/1563-0625-PCI-2312.
2. Атажахова М.Г., Чудилова Г.А., Ломтадзе Л.В., Поезжаев Е.А. Вариативность изменений про- и противовоспалительных цитокинов на фоне дефицита IFN $\alpha$  и IFN $\gamma$  у пациентов с постковидным синдромом, ассоциированным с активацией хронических герпесвирусных инфекций // *Инфекция и иммунитет*. 2024. Т. 14, № 3. С. 488–494. doi: 10.15789/2220-7619-VOC-16749.
3. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.
4. Беляков Н.А., Рассохин В.В., Тотолян Н.А. и др. Отсроченные психические, неврологические и соматические расстройства, ассоциированные с COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 4. Р. 53–62. doi: 10.22328/2077-9828-2023-15-4-53-62.
5. Всемирная организация здравоохранения: офиц. сайт URL: [https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-\(covid-19\)-post-covid-19-condition](https://www.who.int/ru/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-post-covid-19-condition). Дата публикации 28.03.2023.
6. Глазанова Т.В., Шилова Е.Р. Нарушения в системе иммунитета после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19 // *Журнал инфектологии*. 2022. Т. 14, № 4. С. 26–37. doi: 10.22625/2072-6732-2022-14-4-26-37.
7. Городин В.Н., Нестерова И.В., Матушкина В.А. и др. Высокие уровни цитокинов IL-17A, IL-18, VEGF-А в периоде реконвалесценции COVID-19 — биомаркеры незавершенности иммунного воспалительного процесса, сигнализирующие об опасности развития постковидного синдрома // *Инфекционные болезни*. 2023. Т. 21, № 4. Р. 12–20. doi: 10.20953/1729-9225-2023-4-12-20.
8. Жданова Е.В., Рубцова Е.В., Костоломова Е.Г. Клинико-иммунологическая характеристика постковидного синдрома // *Бюллетень сибирской медицины*. 2024. Т. 23, № 2. Р. 46–54. <https://doi.org/10.20538/1682-0363-2024-2-46-54>.
9. Зорина В.Н. Молекулярная мимикрия и COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 5. С. 841–852. doi: 10.15789/2220-7619-TMM-8878.

10. Иванова И.А., Омельченко Н.Д., Филиппенко А.В. и др. Роль клеточного звена иммунитета в формировании иммунного ответа при коронавирусных инфекциях // *Медицинская иммунология*. 2021. Т. 23, № 6. С. 1229–1238. doi: 10.15789/1563-0625-ROT-2302.
11. Киселева Е.П., Михайлопуло К.И., Новик Г.И., Сорока Н.Ф. Молекулярные механизмы инициирования и модуляции аутоиммунного процесса микроорганизмами // *Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии*. 2021. Т. 20, № 1. С. 99–113. doi: 10.24287/1726-1708-2021-20-1-99-113.
12. Кудрявцев И.В., Головкин А.С., Тотолян Арг А. Т-хелперы и их клетки-мишени при COVID-19 // *Инфекция и иммунитет*. 2022. Т. 12, № 3. С. 409–426. doi: 10.15789/2220-7619-THC-1882.
13. Рассохин В.В., Арсентьева Н.А., Коробова З.Р. и др. Иммунная дисрегуляция в постковидном периоде может способствовать развитию неврологических нарушений за счет действия цитокинового звена // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2024. Т. 16, № 4. С. 7–16. <https://doi.org/10.22328/2077-9828-2024-16-4-7-16>.
14. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.А. и др. Оценка уровней молекул TREC и KREC у больных COVID-19 с разной степенью тяжести течения заболевания // *Инфекция и иммунитет*. 2023. Т. 13, № 5. С. 873–884. doi: 10.15789/2220-7619-AOT-16937.
15. Сайтгалина М.А., Останкова Ю.В., Арсентьева Н.Е. и др. Значимость определения уровней молекул TREC и KREC в периферической крови для прогноза исхода заболевания COVID-19 в острый период // *Российский иммунологический журнал*. 2023. Т. 26, № 4. С. 611–618. doi: 10.46235/1028-7221-14714-LOT.
16. Смирнов В.С., Тотолян Арг А. Врожденный иммунитет при коронавирусной инфекции // *Инфекция и иммунитет*. 2020. Т. 10, № 2. С. 259–268. doi: 10.15789/2220-7619-III-1440.
17. Acosta-Ampudia Y., Monsalve D.M., Rojas M. et al. Persistent Autoimmune Activation and Proinflammatory State in Post-Coronavirus Disease 2019 Syndrome // *J. Infectious Diseases*. 2022. Vol. 225, No. 12. P. 2155–2162. doi: 10.1093/infdis/jiac017.
18. Andrew D.P., Chang M.S., McNinch J. et al. STCP-1 (MDC) CC chemokine acts specifically on chronically activated Th2 lymphocytes and is produced by monocytes on stimulation with Th2 cytokines IL-4 and IL-13 // *J. Immunol.* 1998. Vol. 161, No. 9. P. 5027–5038.
19. Araújo F.C., Amaral A.C.D., Silva H.J. et al. Autoantibodies as potential prognostic factors for clinical outcomes related to COVID-19: a systematic review of inception prospective cohort studies with GRADE recommendations // *Braz. J. Med. Biol. Res.* 2025. Jan 31; Vol. 58: e13965. doi: 10.1590/1414-431X2024e13965.
20. Arsentieva N.A., Liubimova N.E., Batsunov O.K. et al. Predictive value of specific cytokines for lethal COVID-19 outcome // *Rus. J. Infect. Immun. = Infektsiya i imunitet*. 2022. Vol. 12, No. 5. P. 859–868. doi: 10.15789/2220-7619-PVO-2043.
21. Bakin E.A., Stanevich O.V., Chmelevsky M.P. et al. A novel approach for COVID-19 patient condition tracking: from instant prediction to regular monitoring // *Frontiers in Medicine. (Lausanne)*. 2021. Vol. 8. P. 744652. doi: 10.3389/fmed.2021.744652.
22. Basheer M., Saad E., Assy N. The Cytokine Storm in COVID-19: The Strongest Link to Morbidity and Mortality in the Current Epidemic // *COVID*. 2022. Vol. 2. P. 540–552. <https://doi.org/10.3390/covid2050040>.
23. Basic-Jukic N., Pavlisa G., Sremec N.T. et al. Autoantibodies in COVID-19, a possible role in the pathogenesis of the disease // *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2023. Vol. 27, No. 5.

- P. 882–889. doi: 10.1111/1744-9987.14004.
24. Bastard P., Rosen L.B., Zhang Q. et al. Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19 // *Science*. 2020. Vol. 370, No. 6515. P. eabd4585. doi: 10.1126/science.abd4585.
25. Berger L., Wolf J., Kalbitz S. et al. Comparative Analysis of Lymphocyte Populations in Post-COVID-19 Condition and COVID-19 Convalescent Individuals // *Diagnostics (Basel)*. 2024. Vol. 14, No. 12. P. 1286. <https://doi.org/10.3390/diagnostics14121286>.
26. Braun J., Loyal L., Frentsche M. et al. SARS-CoV-2-reactive T cells in healthy donors and patients with COVID-19 // *Nature*. 2020. Vol. 587, No. 7833. P. 270–274. doi: 10.1038/s41586-020-2598-9.
27. Ceglarek L., Boyman O. Immune dysregulation in long COVID // *Nature Immunology*. 2024. Vol. 25. P. 587–589. <https://doi.org/10.1038/s41590-024-01795-z>.
28. Channappanavar R., Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology // *Seminars in immunopathology*. 2017. Vol. 39, No. 5. P. 529–539. doi: 10.1007/s00281-017-0629-x.
29. Chen J., Liu X., Zhong Y. Interleukin-17A: The key cytokine in neurodegenerative diseases // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2020. Vol. 12. P. 566922. doi: 10.3389/fnagi.2020.566922.
30. Chen Z., Wherry J.E. T cell responses in patients with COVID-19 // *Nat. Rev. Immunol.* 2020. Vol. 20, No. 9. P. 529–536. doi: 10.1038/s41577-020-0402-6.
31. Darif D., Hammi I., Kihel A. et al. The pro-inflammatory cytokines in COVID-19 pathogenesis: What goes wrong? // *Microbial pathogenesis*. 2021. No. 153. P. 104799. doi: 10.1016/j.micpath.2021.104799.
32. DeMaio A., Mehrotra S., Sambamurti K., Husain S. The role of the adaptive immune system and T cell dysfunction in neurodegenerative diseases // *Journal of Neuroinflammation*. 2022. Vol. 19, No. 1. P. 251. doi: 10.1186/s12974-022-02605-9.
33. Desforges M., Le Coupanec A., Dubéau P. et al. Human Coronaviruses and Other Respiratory Viruses: Underestimated Opportunistic Pathogens of the Central Nervous System? // *Viruses*. 2019. Vol. 12, No. 1. P. 14. doi: 10.3390/v12010014.
34. Dotan A., Muller S., Kanduc D. et al. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity // *Autoimmun. Rev.* 2021. Vol. 20, No. 4. P. 102792. doi: 10.1016/j.autrev.2021.102792.
35. Garmendia J.V., García A.H., De Sanctis C.V. et al. Autoimmunity and Immunodeficiency in Severe SARS-CoV-2 Infection and Prolonged COVID-19 // *Current Issues in Molecular Biology*. 2022. Vol. 45, No. 1. P. 33–50. doi: 10.3390/cimb45010003.
36. Gil-Etayo F.J., Suàrez-Fernández P., Cabrera-Marante O. et al. T-helper cell subset response is a determining factor in COVID-19 progression // *Frontiers in Cellular Infect. Microbiol.* 2021. Vol. 11. P. 624483. doi: 10.3389/fcimb.2021.624483.
37. Golovkin A., Kalinina O., Bezrukikh V. et al. Imbalanced immune response of T-cell and B-cell subsets in patients with moderate and severe COVID-19 // *Viruses*. 2021. Vol. 13, No. 10. P. 1966. doi: 10.3390/v13101966.
38. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers» // *Annals of Clinical and Translational Neurology*. 2021. Vol. 8, No. 5. P. 1073–1085. doi: 10.1002/acn3.51350.
39. Guo M., Shang S., Li M. et al. Understanding autoimmune response after SARS-CoV-2 infection and the pathogenesis/mechanisms of long COVID // *Med. Rev.* 2024 May 27; Vol. 4, No. 5. P. 367–383. doi: 10.1515/mr-2024-0013.

40. Hasichaolu X., Zhang X., Li X. et al. Circulating cytokines and lymphocyte subsets in patients who have recovered from COVID-19 // *BioMed. Research International.* 2020. P. 7570981. doi: 10.1155/2020/7570981.
41. Hattori F., Nishiyama J., Hasuo H. Correlation of interferons and autoimmune aspects in long COVID-19 patients // *Int. Immunol.* 2025. May 21; Vol. 37, No. 6. P. 355–363. doi: 10.1093/intimm/dxaf008.
42. Hou Y., Zhao J., Martin W. et al. New insights into genetic susceptibility of COVID-19: an ACE2 and TMPRSS2 polymorphism analysis // *BMC Medicine.* 2020. Vol. 18, No. 1. P. 216. doi: 10.1186/s12916-020-01673-z.
43. Jeong H., Baek A.R., Park S.W. et al. Rheumatoid factor is associated with severe COVID-19 // *Int. J. Rheum. Dis.* 2023. Vol. 26, No. 5. P. 850–861. doi: 10.1111/1756–185X.14647.
44. Khadzhieva M.B., Kalinina E.V., Larin S.S. et al. TREC/KREC Levels in Young COVID-19 Patients // *Diagnostics (Basel).* 2021. Vol. 11, No. 8. P. 1486. doi: 10.3390/diagnostics11081486.
45. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E. et al. A Comparative Study of the Plasma Chemokine Profile in COVID-19 Patients Infected with Different SARS-CoV-2 Variants // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 9058. <https://doi.org/10.3390/ijms23169058>.
46. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E. et al. B Cell Dynamics and Transitional B Cells in Long COVID // *Curr. Issues Mol. Biol.* 2025. Vol. 47, No. 245. <https://doi.org/10.3390/cimb47040245>.
47. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Liubimova N.E. et al. Cytokine Profiling in Different SARS-CoV-2 Genetic Variants // *Int. J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23. P. 14146. <https://doi.org/10.3390/ijms232214146>.
48. Korobova Z.R., Arsentieva N.A., Totolian A.A. Macrophage-Derived Chemokine MDC/CCL22: An Ambiguous Finding in COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Vol. 24, No. 17. P. 13083. Published 2023 Aug 23. doi: 10.3390/ijms241713083.
49. Korobova Z.R., Zueva E.V., Arsentieva N.A. et al. Changes in Anti-SARS-CoV-2 IgG Subclasses over Time and in Association with Disease Severity // *Viruses.* 2022. Vol. 14, No. 5. P. 941. <https://doi.org/10.3390/v14050941>.
50. Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M. et al. Expanding TREC and KREC Utility in Primary Immunodeficiency Diseases Diagnosis // *Frontiers in Immunology.* 2020. Vol. 11. P. 320. doi: 10.3389/fimmu.2020.00320.
51. Korsunskiy I., Blyuss O., Gordukova M. et al. TREC and KREC Levels as a Predictors of Lymphocyte Subpopulations Measured by Flow Cytometry // *Frontiers in Physiology.* 2019. Vol. 9. P. 1877. doi: 10.3389/fphys.2018.01877.
52. Kudryavtsev I.V., Arsentieva N.A., Batsunov O.K. et al. Alterations in B Cell and Follicular T-Helper Cell Subsets in Patients with Acute COVID-19 and COVID-19 Convalescents // *Cur. Iss. Mol. Biol.* 2022. Vol. 44. P. 194–205. <https://doi.org/10.3390/cimb44010014>.
53. Kumar R., Kumar A., Saroj U. et al. A cross-sectional study of clinical and laboratory characteristics of systemic lupus erythematosus in tribal region of Jharkhand at RIMS, Ranchi // *J. Fam. Med. Prim. Care.* 2022. Vol. 11, No. 12. P. 7836–7841. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc\_848\_22.
54. Lee M.H., Perl D.P., et al. Neurovascular injury with complement activation and inflammation in COVID-19 // *Brain.* 2022. Vol. 145, No. 7. P. 2555–2568. doi: 10.1093/brain/awac451.
55. Liu Y., Sawalha A.H., Lu Q. COVID-19 and autoimmune diseases // *Curr. Opin. Rheumatol.* 2021. Mar 1; Vol. 33, No. 2. P. 155–162. doi: 10.1097/BOR.0000000000000776.

56. Malekpour M., Khanmohammadi S., Meybodi M.J.E. et al. COVID-19 as a trigger of Guillain-Barré syndrome: A review of the molecular mechanism // *Immun. Inflamm. Dis.* 2023. May; Vol. 11, No. 5. P. e875. doi: 10.1002/iid3.875.
57. Malkova A., Kudlai D., Kudryavtsev I. et al. Immunogenetic predictors of severe COVID-19 // *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 9, No. 3. P. 211. doi: 10.3390/vaccines9030211.
58. Manav V., Erdil D., Koku Aksu A.E. Antinuclear Antibody Positivity in Patients With Hair Loss After COVID-19 Infection // *Dermatology Practical & Conceptual*. 2023. Vol. 13, No. 2. P. e2023081. doi:10.5826/dpc.1302a81.
59. Mansourabadi A.H., Aghamajidi A., Dorfaki M. et al. B lymphocytes in COVID-19: a tale of harmony and discordance // *Arch. Virol.* 2023. Vol. 168, No. 5. P. 148. <https://doi.org/10.1007/s00705-023-05773-y>.
60. Matyushkina D., Shokina V., Tikhonova P. et al. Autoimmune Effect of Antibodies against the SARS-CoV-2 Nucleoprotein // *Viruses*. 2022. Vol. 14, No. 6. P. 1141. doi: 10.3390/v14061141.
61. Mensen A., Ochs C., Stroux A. et al. Utilization of TREC and KREC quantification for the monitoring of early T- and B-cell neogenesis in adult patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation // *J. Trans. Med.* 2013. Vol. 11. P. 188. doi: 10.1186/1479-5876-11-188.
62. Moody R., Wilson K., Flanagan K.L. et al. Adaptive Immunity and the Risk of Autoreactivity in COVID-19 // *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Aug 20; Vol. 22, No. 16. P. 8965. doi: 10.3390/ijms22168965.
63. 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, No. 11. P. 1439–1448. doi: 10.1093/infdis/jiab490.
64. Pflanz S., Timans J.C., Cheung J. et al. IL-27, a heterodimeric cytokine composed of EBI3 and p28 protein, induces proliferation of naive CD4+ T cells // *Immunity*. 2002. Vol. 16, No. 6. P. 779–790. doi: 10.1016/s1074-7613(02)00324-2.
65. Phetsouphanh C., Darley D.R., Wilson D.B. Immunological dysfunction persists for 8 months following initial mild-to-moderate SARS-CoV-2 infection // *Nat. Immunol.* 2022. Vol. 23, No. 2. P. 210–216. doi: 10.1038/s41590-021-01113-x.
66. Rabaa A.A., Al-Ahmed S.H., Muhammad J. et al. Role of Inflammatory Cytokines in COVID-19 Patients: A Review on Molecular Mechanisms, Immune Functions, Immunopathology and Immunomodulatory Drugs to Counter Cytokine Storm // *Vaccines (Basel)*. 2021. Vol. 29, No. 9 (5). P. 436. doi: 10.3390/vaccines9050436.
67. Ravkov E., Slev P., Heikal N. Thymic output: Assessment of CD4+ recent thymic emigrants and T-Cell receptor excision circles in infants // *Cytometry Part B – Clinical Cytometry*. 2017. Vol. 92, No. 4. P. 249–257. doi: 10.1002/cyto.b.21341.
68. Rojas M., Herrán M., Ramírez-Santana C. et al. Molecular mimicry and autoimmunity in the time of COVID-19 // *J. Autoimmun.* 2023. Sep; Vol. 139. P. 103070. doi: 10.1016/j.jaut.2023.103070.
69. Rubinstein A., Kudryavtsev I., Malkova A. et al. Sarcoidosis-related autoimmune inflammation in COVID-19 convalescent patients // *Frontiers in Medicine*. 2023. Vol. 10. P. 1271198. doi: 10.3389/fmed.2023.1271198.
70. Rydzynski Moderbacher C., Ramirez S.I., Dan J.M. et al. Antigen-specific adaptive immunity to SARS-CoV-2 in acute COVID-19 and associations with age and disease severity // *Cell*. 2020. Vol. 183, No. 4. P 996–1012.e19. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.038.

71. Santana-de Anda K., Torres-Ruiz J., Mejía-Domínguez N.R. et al. Novel Clinical, Immunological, and Metabolic Features Associated with Persistent Post-Acute COVID-19 Syndrome // *Int. J. Mol. Sci.* 2024. Vol. 25, No. 17. P. 9661. doi: 10.3390/ijms25179661.
72. Savchenko A.A., Tikhonova E., Kudryavtsev I. et al. TREC/KREC Levels and T and B Lymphocyte Subpopulations in COVID-19 Patients at Different Stages of the Disease // *Viruses*. 2022. Vol. 21, No. 14 (3). P. 646. doi: 10.3390/v14030646.
73. Schultheiß C., Willscher H., Paschold L. et al. The IL-4β, IL-6, and TNF cytokine triad is associated with post-acute sequelae of COVID-19 // *Cell Reports Med.* 2022. Vol. 3, No. 6. P. 100663. doi: 10.1016/j.xcrm.2022.100663.
74. Shahbaz S., Rezaifar M., Syed H. et al. Upregulation of olfactory receptors and neuronal-associated genes highlights complex immune and neuronal dysregulation in Long COVID patients // *Brain, Behavior and Immunity*. 2025. Vol. 124. P. 97–114. doi: 10.1016/j.bbi.2024.11.032.
75. Talwar S., Harker J.A., Openshaw P.J.M., Thwaites R.S. Autoimmunity in long COVID // *J. Allergy Clin. Immunol.* 2025. Apr; Vol. 155, No. 4. P. 1082–1094. doi: 10.1016/j.jaci.2025.02.005.
76. Torres-Ruiz J., Lomelín-Gascón J., Lira Luna J. et al. Novel clinical and immunological features associated with persistent post-acute sequelae of COVID-19 after six months of follow-up: a pilot study // *Infectious disease (London)*. 2023. Vol. 55, No. 4. P. 243–254. doi: 10.1080/23744235.2022.2158217.
77. Tsilingiris D., Vallianou N.G., Karampela I. et al. Laboratory Findings and Biomarkers in Long COVID: What Do We Know So Far? Insights into Epidemiology, Pathogenesis, Therapeutic Perspectives and Challenges // *Int. J. Mol. Sci.* 2023. Jun 24; Vol. 24, No. 13. P. 10458. doi: 10.3390/ijms241310458.
78. Vinuesa C.G., Linterman M.A., Yu D., MacLennan I.C.M. Follicular helper T cells // *Ann. Rev. Immunol.* 2016. Vol. 34. P. 335–368. doi: 10.1146/annurev-immunol-041015-055605.
79. Wang E.Y., Mao T., Klein J. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature*. 2021. Vol. 595, No. 7866. P. 283–288. doi: 10.1038/s41586-021-03631-y.
80. Woodruff M.C., Ramonell R.P., Haddad N.S. et al. Dysregulated naive B cells and de novo autoreactivity in severe COVID-19 // *Nature*. 2022. Vol. 611, No. 7934. P. 139–147. doi: 10.1038/s41586-022-05273-0.
81. Yong S.J., Halim A., Halim M. et al. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers // *Rev. Med. Virol.* 2023. Vol. 33, No. 2. P. e2424. doi: 10.1002/rmv.2424.
82. Yoshimoto T., Yasuda K. et al. IL-27 suppresses Th2 cell development and Th2 cytokines production from polarized Th2 cells: a novel therapeutic way for Th2-mediated allergic inflammation // *J. Immunol.* 2007. Vol. 179, No. 7. P. 4415–4423. doi: 10.4049/jimmunol.179.7.4415.
83. Zhao Y., Kilian C., Turner J.E. et al. Clonal expansion and activation of tissue-resident memory-like Th17 cells expressing GM-CSF in the lungs of severe COVID-19 patients // *Sci. Immunol.* 2021. Vol. 6, No. 56. P. eabf6692. doi: 10.1126/sciimmunol.abf6692.
84. Zhou R., To K.K., Wong Y.C. et al. Acute SARS-CoV-2 infection impairs dendritic cell and T cell responses // *Immunity*. 2020. Vol. 53, No. 4. P. 864–877.e5. doi: 10.1016/j.jimmuni.2020.07.026.



В книге, написанной в жанре учебного пособия, избранных лекций и клинических рекомендаций для врачей, рассмотрены коморбидные — вторичные и сопутствующие заболевания при ВИЧ-инфекции на разных стадиях иммуносупрессии и периодах развития инфекции. Авторы, основываясь на собственном опыте и мировых достижениях в области ВИЧ-инфекции, освещают вопросы, связанные с причинами, патофизиологией, диагностикой оппортунистических инфекций, клиническими особенностями формирования поражения жизненно важных органов и систем, ролью хронических вирусных инфекций, туберкулеза, соматической, в том числе онкологической и психоневрологической патологии. Предложены алгоритмы формулирования развернутого диагноза, тактики лечения коморбидных заболеваний на фоне ВИЧ-инфекции.

Книга предназначена и рекомендуется для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.

## ГЛАВА 7

### ПОЛИМОРФИЗМ ПОРАЖЕНИЙ ГОЛОВНОГО МОЗГА И НЕЙРОРАДИОЛОГИЯ МОЗГОВЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ПРИ COVID-19

*Т. Н. Трофимова, Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, А. А. Богдан,  
Е. И. Виноградова, Н. В. Бобович*

#### **7.1. Полиморфизм органных поражений как проявление системных процессов на фоне острого воспаления**

Влияние основных повреждающих факторов острой фазы COVID-19 изучено на большом клиническом материале. Это выражается в непосредственном воздействии вируса в процессе его репродукции и прогрессировании воспаления, вовлечении в комплекс опосредованных процессов через участие в про- и противовоспалительных цитокиновых реакциях, перекисном окислении, активации клеточных энзимов, свертывающей системы эндотелия и крови при сложившихся определенных внешних социальных и госпитальных условиях и др. [6, 53, 56].

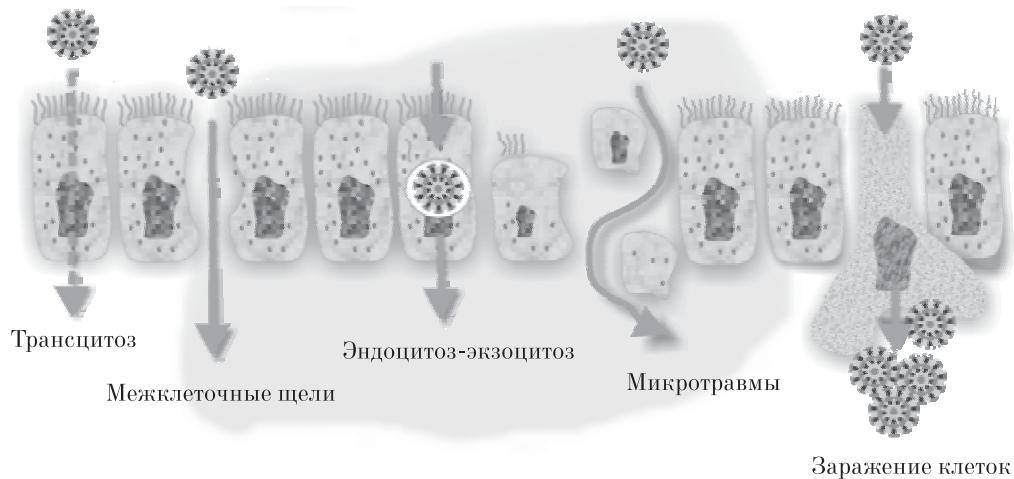
При рассмотрении основных патогенетических механизмов, влияющих на патофизиологию пролонгированного COVID-19, необходимо в первую очередь учитывать [1, 2, 54]:

- рецепторное АПФ2 взаимодействие и вирус-специфические поражения клеток;
- иммунологические аберрации и воспалительное повреждение в ответ на острую инфекцию;
- аутоиммунные нарушения;
- гормональную дисфункцию как компонент нарушенной тканевой регуляции;
- дисфункцию вегетативной регуляции вследствие нарушений центральной и периферической нервной системы;
- вероятные, но не идентифицированные генетические расстройства.

Все эти процессы сплетаются в единый клубок уже в острой стадии воспаления, проявляясь в зависимости от тяжести, индивидуальных качеств пациента, наличия сопутствующей патологии, пола и возраста.

SARS-CoV-2 в организм человека проникает преимущественно респираторным путем, адсорбируясь на слизистых оболочках эпителия носоглотки, трахеи

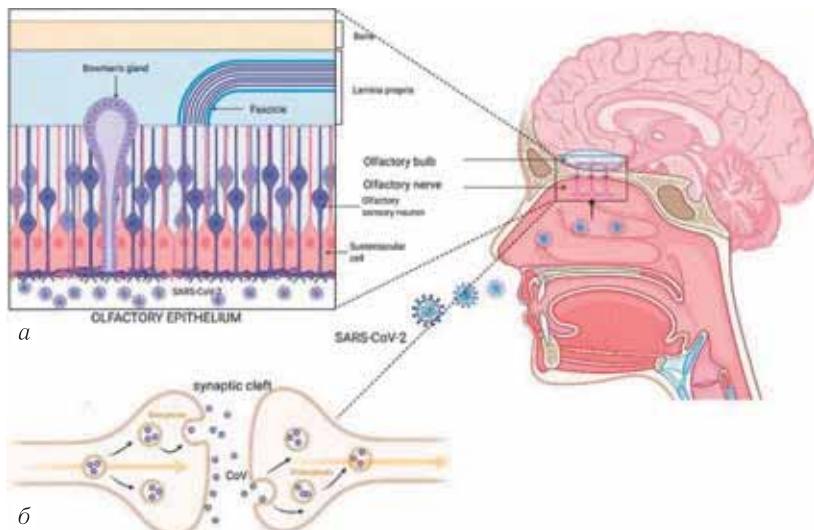
и бронхов. Далее, согласно общепринятым представлениям, патогенез заболевания реализуется через транспорт вируса путем конвекции, диффузии в дистальные отделы легких, где развивается первая фаза воспаления с выраженным цитокиновым ответом и вовлечением большинства органов и систем. Данный этап сопровождается массированной миграцией вируса по кровеносной системе и интерстициальным пространствам с локализацией по рецепторному механизму через АПФ2 (ACE2). В желудочно-кишечном тракте, почках, печени и головном мозге механизмы транспорта реализуются как рецепторным, так и нерецепторными путями перемещения вирусных частиц через клеточные пространства и жидкие среды организма [10, 63]. SARS-CoV-2 по способности транспортироваться в средах организма не отличается от других РНК-вирусов, что в свое время систематизировала М. Р. Бобкова на примере вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (рис. 7.1) [4].



**Рис. 7.1.** Вероятные пути транспорта ВИЧ через эпителий [4]

Помимо гематогенного и рецепторного путей, SARS-CoV-2 в головной мозг может попадать через нервные волокна черепных нервов и, вероятно, через блуждающий нерв. Скорость перемещения вируса по аксонам ретроградным путем весьма велика, что проявляется первыми неврологическими проявлениями с потерей возможности воспринимать запахи и вкус уже через 3–5 дней после инфицирования (рис. 7.2) [9, 16, 64].

Полиморфность клинического течения и функциональных нарушений в острой фазе COVID-19 предопределили распределение по органам и тканям рецепторов АПФ2 и их различия в локации и участии, доказанные также в серии патоморфологических исследований, проведенных М. Г. Рыбаковой в Санкт-Петербурге на большом материале в разные годы пандемии, что отражено в серии монографий, посвященной коронавирусной инфекции.



**Рис. 7.2.** Путь проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС по обонятельным нервам [34]: *а* — SARS-CoV-2 поражает сенсорные нейроны обонятельного эпителия полости носа. Обонятельные сенсорные нейроны распространяют аксоны к обонятельной луковице и передают вирус через механизм аксонального транспорта в ЦНС; *б* — SARS-CoV-2 может распространяться на тела нейронов посредством транссинаптической передачи посредством экзоцитоза и эндоцитоза между синапсами. ЦНС — центральная нервная система

## 7.2. Клинические проявления нарушений со стороны центральной нервной системы при COVID-19

В основе клинических проявлений действия вируса на головной мозг лежит его взаимодействие и последующее повреждение таких клеток, как нейроны, астроциты, олигодендроциты, микроглиоциты, которые выполняют свои специализированные функции и распределены в стратегически важных отделах мозга [8, 28, 29]. Рассмотрим функциональную направленность клеток головного мозга, имеющих рецепторы АПФ2 и уязвимых при COVID-19.

— Нейрон — основная функциональная клетка, имеющая большое количество отростков, в центре клетки расположено ядро, в котором находится ядро и такие базовые органоиды; функция нейрона — восприятие и проведение информации. Для того чтобы это можно было реализовать, нервная клетка обладает несколькими дендритами и аксоном.

— Астроциты выполняют ряд функций, в том числе поддержание нейронов и разделение их своими телами на компартменты, участие в иммунном ответе головного мозга, поддержание хронического воспаления и прогрессирующей нейродегенерации благодаря гиперэкспрессии цитокинов, факторов роста и хемокинов и др. Они представляют собой многоотростчатые клетки, тонкие отростки которых расходятся радиально, содержат промежуточные филаменты, придающие прочность клеткам и структуре головного мозга в целом, цитоплазма содержит

большое количество гранул гликогена — быстрого источника глюкозы для нейронов. Отростки астроцитов формируют пограничную глиальную мембрану на желудочковой и пиальной поверхности мозга, принимают участие в образовании межнейрональных синапсов, формировании муфт в капиллярах мозга.

— Олигодендроциты образуют миелиновые оболочки аксонов нейронов белого вещества, обеспечивающие функционирование аксона и стабильность его структуры, в сером веществе образуют клетки-сателлиты, участвующие в процессах ионного обмена между нейронами.

— Микроглия имеет мезодермальное происхождение; ее клетки близки по строению к клеткам эпендимы и способны к самообновлению, представляют собой небольшие клетки, в случае воспалительного процесса или нарушения миелиновой оболочки они становятся подвижными фагоцитами; микроглиоциты выполняют нейропротективные и восстановительные функции.

— Эпендима выстилает желудочки мозга, реснички, расположенные на их свободном конце, способствуют регуляции и перемещению спинномозговой жидкости [2, 3].

В острой фазе течения COVID-19 у пациентов преобладающие симптомы развиваются со стороны ЦНС: обонятельные и вкусовые расстройства, головные боли, головокружения, когнитивные и психического нарушения и др. Более тяжелые поражения ЦНС представлены эпилепсией, генерализованными судорогами, токсико-метаболической энцефалопатией и энцефалитом, поражениями сосудов, синдромами Гийена–Барре и Миллера Фишера, острым миелитом, синдромом задней обратимой лейкоэнцефалопатии [17, 20, 31, 55] (табл. 7.1).

По крайней мере один субъективный неврологический симптом был зарегистрирован более чем у 90% пациентов с COVID-19 [41]. Позже этот перечень был существенно дополнен за счет когнитивных, психических и неврологических нарушений как в остром, так и отсроченном периоде после заболевания [17, 19, 24].

В наших исследованиях было проведена комплексная оценка психоневрологического статуса с выполнением МРТ головного мозга, в том числе многовоксельной  $^1\text{H}$ -МРС [23, 24]. Обнаружены изменения профиля метаболитов не только у пациентов с тяжелым неврологическим дефицитом, сопровождаемым изменениями на структурных МРТ-изображениях, но и при отсутствии видимых структурных нарушений в ткани головного мозга. У пациентов с COVID-19 отмечается диффузное изменение метаболизма, в том числе в неизмененных (данные структурной МРТ) отделах головного мозга. Статистика частоты и тяжести психоневрологических осложнений определялась тяжестью течения острого воспаления, контингентом поступающих в стационар пациентов, наличием профильных консультантов для выявления и идентификации коморбидных состояний и др.

### 7.3. Радиология острой фазы COVID-19

Оптимальным методом визуализации изменений головного мозга при COVID-19 является МРТ, позволяющая оценить реальный объем поражения

Таблица 7.1

## Основные лучевые паттерны тяжелых поражений головного мозга при COVID-19

Нозология	Лучевые паттерны	Примечание
1	2	3
Ишемический инсульт	Мультитерриториальное поражение, преимущественно в бассейне передней циркуляции	Люди молодого возраста, без факторов риска
Тромбоз венозных синусов и кольлекторов	Множественность поражения с вовлечением разных синусов и вен, ассоциированных с венозными инфарктами с гетерогенной картиной — кровоизлияния, вазогенный и цитотоксический отек	Отмечается рост встречаемости у пациентов, находящихся на ЭКМО
Артериальная диссекция	Экстракраниальные сонные и позвоночные артерии. Часто билатеральные изменения	Факторы риска отсутствуют. Ассоциировано с поражением эндотелия
Внутримозговое кровоизлияние	Одно- или множественные гематомы с перифокальным отеком, масс-эффектом. Возможна тампонада желудочков. Субарахноидальное кровоизлияние. Часто наблюдаются микротеморрагии кортикальной, субкортикальной, привенулярной локализации. Возможна вовлечение глубоких отделов белого вещества и мозолистого тела	Микротеморрагии, в том числе отложение микродепозитов железа, могут быть проявлением отсроченной постгипоксической лейкоэнцефалопатии на фоне ОРДС
Васкулит	Накопление контрастного вещества стенками нескольких/множества сосудов на большом протяжении. В педиатрической практике картина стеноэз, концентрического накопления контраста стенками достаточно крупных сосудов (фокальная артериопатия)	В основе лежат явления дисфункции эндотелия и развивающегося эндотелиита
Задняя обратимая лейкоэнцефалопатия	Симметричные патологические изменения в затылочно-теменных областях, преимущественно субкортикальные отделы белого вещества, ассоциированные с кровоизлияниями, в том числе микроревматизмами. Сопровождающиеся признаками рестрикции диффузии	В основе лежат явления дисфункции эндотелия. Нельзя не отметить ассоцииированность развития синдрома с проводимым лечением

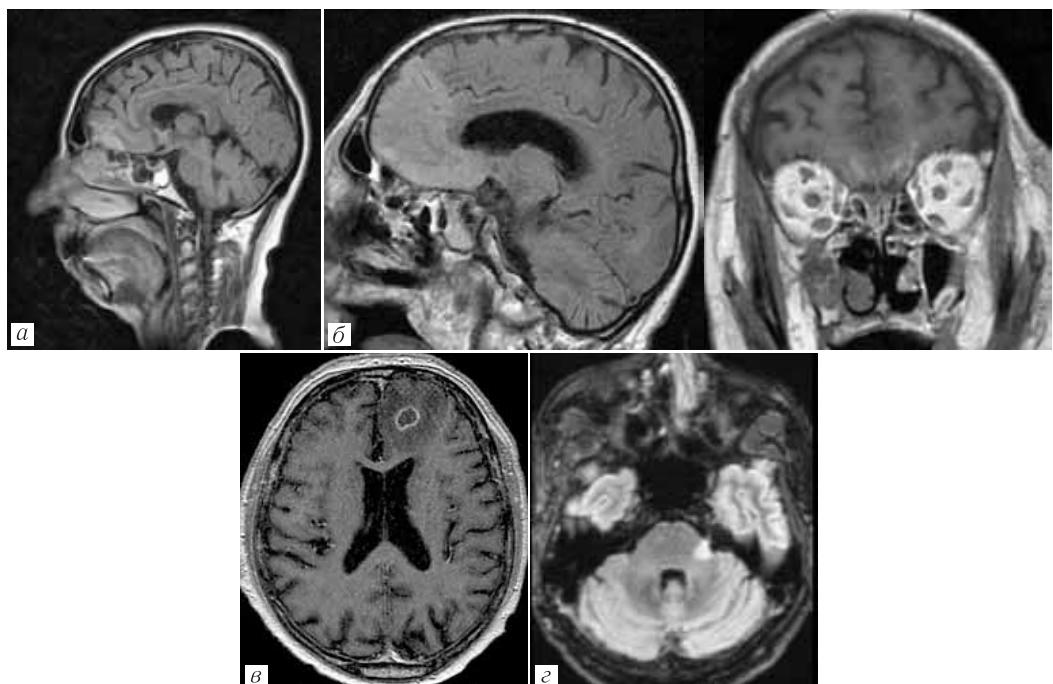
## Окончание таблицы 7.1

1	2	3
Лейкоэнцефалопатия	Мультифокальные изменения белого вещества, преимущественно задние отделы, с рестрикцией дифузии в центральных отделах. Вероятно наличие постконтрастного усиления и микрогеморрагии. Возможно вовлечение базальных ядер	Состояние ассоциировано с хронической гипоксией
Краниальная нейропатия	Поражение нервов с усилиением, гиперинтенсивным сигналом, рестрикцией дифузии	Требует дальнейших исследований

ЭКМО — экстракорпоральная мембранныя оксигенация, ОРДС — острый респираторный дистress-синдром.

и возможные причины еще на начальных стадиях развития неврологических осложнений. Рентгеновская компьютерная томография характеризуется более скромными возможностями, констатируя обширные острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), массивные кровоизлияния, формирование абсцессов. Деликатные изменения, обусловленные микродепозитами железа, участками демиелинизации, остаются за гранью возможностей этой технологии.

**Поражение черепных нервов.** У пациентов с COVID-19 часто встречаются отсутствие или снижение обоняния (аносмия, гипосмия), а также ослабление, извращение или отсутствие вкусовых ощущений (гипогевзия, дисгевзия) [61]. При этом на T2-ВИ, T2 FLAIR-ВИ в медиобазальных отделах лобных долей, а также в обонятельных луковицах визуализируются зоны патологической интенсивности, свидетельствующие об отеке, с рестрикцией диффузии (рис. 7.3, *а*). Как правило, изменения симметричные, но возможно и одностороннее поражение головного мозга. В дальнейшем наблюдается полный регресс, но при неблагоприятном

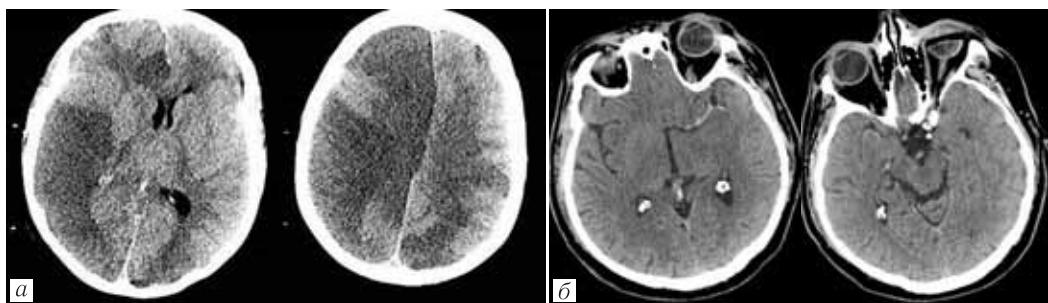


**Рис. 7.3.** МРТ: *а* — отек медиобазальных отделов лобных долей; *б* — энцефалит. Зона обширного отека полюсно-базальных отделов лобных долей с участками геморрагического пропитывания; *в* — абсцесс левой лобной доли; *г* — очаг в латеральных отделах моста мозга в зоне выхода левого тройничного нерва (ЧН 5)

развитии событий отмечается прогрессирование, с формированием обширных участков поражений с элементами геморрагического пропитывания, возможно абсцедирование (рис. 7.3, *б*, *в*), что заставляет ретроспективно интерпретировать указанные изменения как энцефалитические очаги. При динамическом наблюдении возможно появление очагов вазогенного отека в других отделах головного

мозга. Нередко встречаются МРТ-признаки поражения глазодвигательных, лицевого и других черепных нервов. При этом отмечаются изменения по ходу ствола нервов или их ядер, с избирательным накоплением контрастного вещества, рестрикцией диффузии (рис. 7.3, г).

**Нарушения мозгового кровообращения в остром периоде.** COVID-19 существенно увеличивает риск развития ОНМК [18, 27, 45]. У пациентов отмечается увеличение частоты развития инсультов, в том числе лакунарных. Лучевая симптоматика не отличается от обычной, но обращает на себя внимание множественность зон ишемии как больших полушарий мозга, так и подкорковых структур, ствола и мозжечка (рис. 7.4, а). Это обусловлено особенностями венозной и артериальной тромбоэмболии, ассоциированной с массивным воспалением, гипоксией, диффузной внутрисосудистой коагуляцией, приводящих к рассыпному паттерну изменений (рис. 7.4, б).

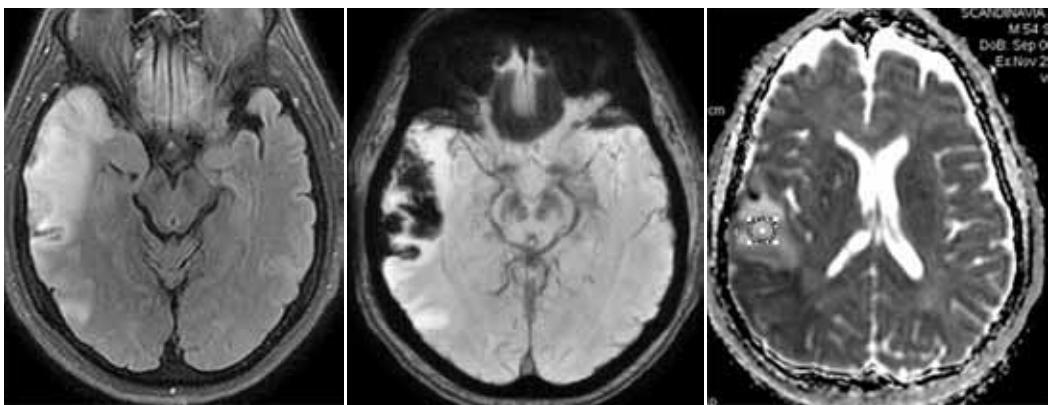


**Рис. 7.4. а — МРТ. Множественные ишемические инсульты обеих гемисфер большого мозга; б — КТ. Тромбоз левой и правой средних мозговых артерий. Симптом гиперденсного сосуда**

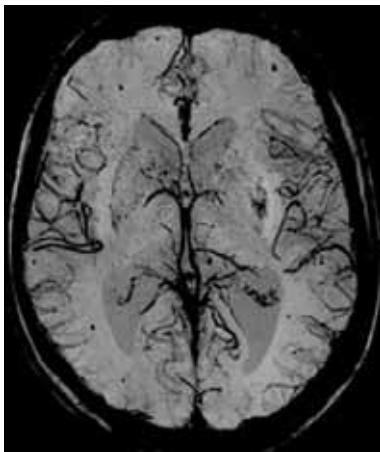
Для COVID-19 характерен рост частоты венозных тромбозов с развитием венозного инфаркта. Изменения определяются в зоне, дренируемой тромбированным коллектором, и представляют собой гетерогенную структуру, образованную комбинацией участков вазогенного и цитотоксического отека, а также кровоизлияний (рис. 7.5).

Весьма часто у пациентов, инфицированных SARS-CoV-2, визуализируются геморрагии, выраженность и проявления которых варьируют в широком диапазоне, начиная от микродепозитов железа и заканчивая массивными гематомами с прорывом крови в желудочки и развитием дислокационного синдрома. Появление микродепозитов железа, что визуализируется на изображениях, чувствительных к намагниченности (SWI/SWAN ИП), как резко гипointенсивные точечные изменения, возможно как на фоне развивающегося ОНМК, так и самостоятельно, отражая выраженность эндотелиальной дисфункции, что достаточно характерно для системных нарушений микроциркуляции при тяжелом воспалении (рис. 7.6).

Массивные геморрагии могут развиваться как самостоятельно, так и в форме геморрагической трансформации ишемического инсульта или венозного инфаркта (рис. 7.7).



**Рис. 7.5.** МРТ. Картина венозного инфаркта правой височной доли, обусловленного тромбозом нижней анастомотической вены (вена Лаббе)



**Рис. 7.6.** МРТ. Микродепозиты железа в веществе головного мозга

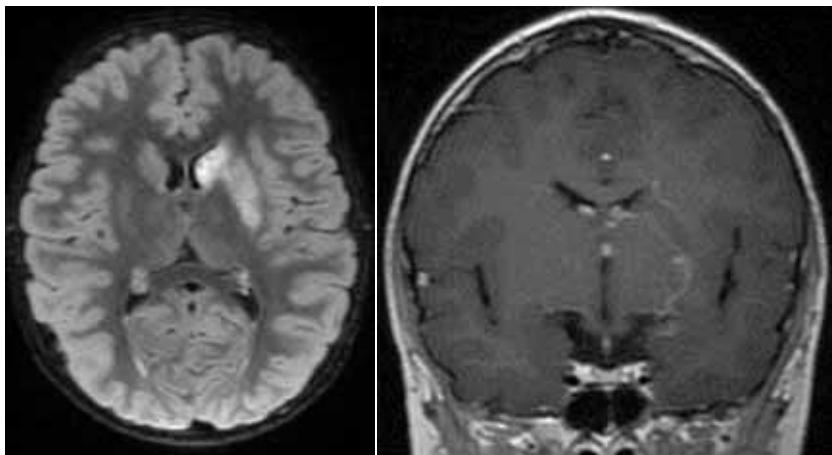


**Рис. 7.7.** КТ. Интрапаренхиматозное кровоизлияние с прорывом крови в левый боковой желудочек

В ряде случаев причиной развития ОНМК может явиться васкулит/васкулопатия, для которых патогномоничным является визуализация утолщенной, накапливающей контрастное вещество, стенки сосуда с формированием линейного или циркулярного паттерна (рис. 7.8).

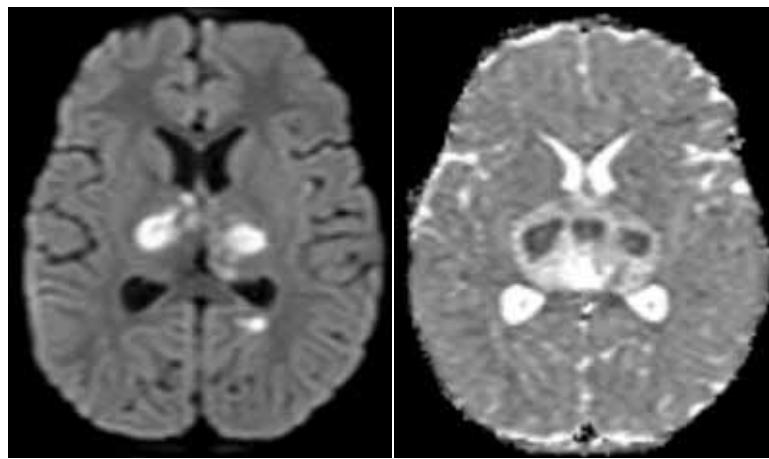
Лучевая картина ограничена, как правило, множественными очагами вазогенного отека, сочетающимися в ряде случаев с зонами цитотоксического отека. Возможно развитие лакунарных инсультов и обширных зон ишемии.

Дополнительно вариантом поражения ЦНС может быть массивное диффузное повреждение эндотелия ГЭБ («молниеносное» течение васкулита, тромбоэндотелиита) без признаков тромбоза церебральных артерий, что проявляется диффузным вазогенным отеком головного мозга, множественными микродепозитами железа и ассоциировано с плохим прогнозом.



**Рис. 7.8.** МРТ. Воскулит проксимальных отделов средней мозговой артерии (сегмент M1) с развитием инсульта

**Острая некротическая энцефалопатия.** N. Poyiadji и соавт. описали выявленное при КТ двустороннее симметричное снижение плотности вещества головного мозга в области зрительных бугров при сохраненной проходимости сосудов вертебрально-базилярного бассейна у 50-летней женщины, у которой был диагностирован верифицированный COVID-19 [52]. При МРТ определялось билатеральное поражение таламусов и медиобазальных отделов височных долей с признаками геморрагического пропитывания (рис. 7.9).



**Рис. 7.9.** МРТ. Острая некротическая энцефалопатия

Авторы пришли к выводу, что у пациентки развилась острая некротическая энцефалопатия. Это редкое заболевание обычно считается осложнением таких вирусных инфекций, как грипп А ( $H_1N_1$ ) и В, парагрипп, вирусы герпеса человека HHV-6 и HHV-7, краснухи, вирусы Коксаки A9 и др. [52]. Острая некротическая энцефалопатия не является инфекционным процессом сама по себе

и считается осложнением вирусных инфекций. В наших случаях для острой некротической энцефалопатии было характерно билатеральное поражение таламусов, медиобазальных отделов височных долей на фоне сохранения артериального кровоснабжения и венозного дренажа. Во всех случаях отмечается геморрагическое пропитывание участков вазогенного отека, а на постконтрастных изображениях визуализируется периферический паттерн усиления. Таким образом, наиболее характерной особенностью лучевых проявлений острой некротической энцефалопатии является возникновение симметричных, мультифокальных очагов понижения плотности вещества головного мозга с поражением таламуса, ствола мозга, белого вещества и мозжечка.

**Лейкоэнцефалопатия** при COVID-19 может быть представлена очаговыми (моно- или мультифокальными), а также диффузными изменениями. Очаговые поражения белого вещества относятся к наиболее частым и встречаются практически у каждого третьего пациента, у которого при лучевых исследованиях обнаруживаются изменения в веществе мозга (рис. 7.10).

Они могут как проявляться неспецифическим паттерном, так и относиться к достаточно четко очерченным состояниям — PRES, ОРЭМ и т.д. На МРТ

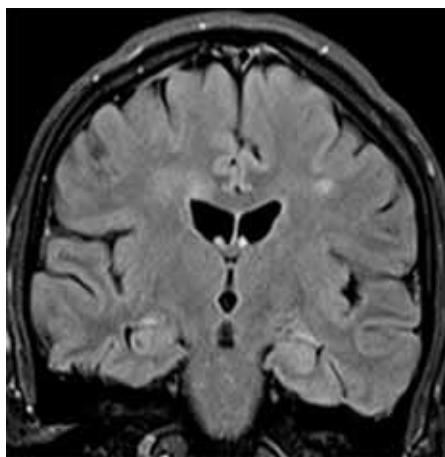


Рис. 7.10. МРТ. Очаговые изменения белого вещества

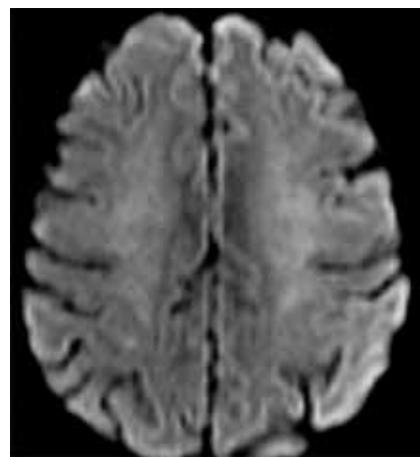


Рис. 7.11. МРТ. Лейкоэнцефалопатия

обычно визуализируются симметричные сливные очаговые изменения, простирающиеся от прецентральных извилин через семиовальные центры и лучистую корону к относительноциальному субкортикальному белому веществу и мозолистому телу (рис. 7.11).

Более отчетливо эти изменения прослеживаются на DWI. Свой вклад в формирование лучевой картины вносят ассоциированные микрокровоизлияния и депозиты железа.

**Синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES).** Нередкое неврологическое осложнение, наблюдающееся у пациентов, находящихся в отделениях интенсивной терапии и реанимации. Наиболее типичной является гетероген-

ная картина поражения задних отделов головного мозга, представляющаяся собой причудливое сочетание участков вазогенного и цитотоксического отеков, а также кровоизлияний, преимущественно петехиальных. Ни в одном случае у пациентов с PRES нам не довелось наблюдать формирование обширных внутримозговых гематом. Более того, возможны варианты, не сопровождающиеся геморрагическим пропитыванием. Изменения обычно визуализируются в затылочно-теменных областях с распространением на задневерхние отделы височных долей, таламусы, ствол мозга, гемисфера мозжечка. Второй по частоте локализацией является поражение лобных долей (кора и субкортикальные отделы белого вещества). Во всех случаях изменения носят двусторонний и достаточно симметричный характер (рис. 7.12).

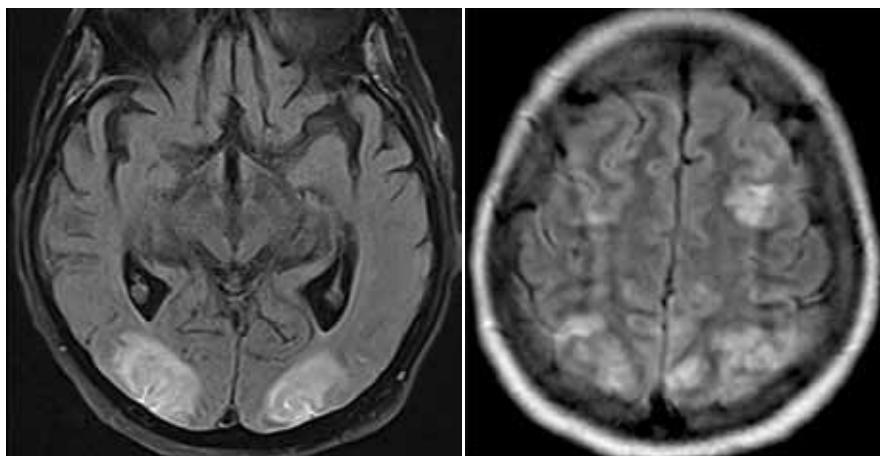
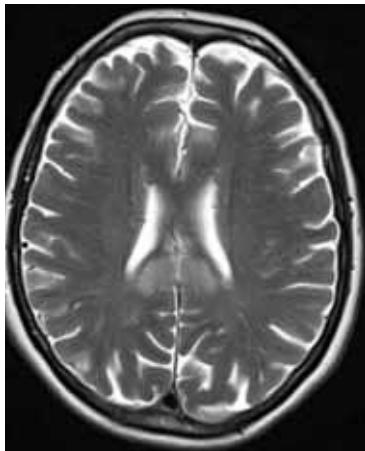


Рис. 7.12. МРТ. Картина синдрома задней обратимой энцефалопатии

**Обратимая умеренная лейкоэнцефалопатия утолщения мозолистого тела.** Отмечается увеличение частоты фокального поражения утолщения мозолистого тела. Изменения носят неспецифичный характер и обычно ассоциированы с вирусной инфекцией, но перечень причин возникновения такого рода монофокальных изменений достаточно обширен. Как правило, это случайная находка, не сопровождающаяся какой-либо неврологической симптоматикой. Для такого очага характерны отсутствие масс-эффекта, реакции на внутривенное контрастирование, обратное развитие в течение нескольких недель (рис. 7.13).

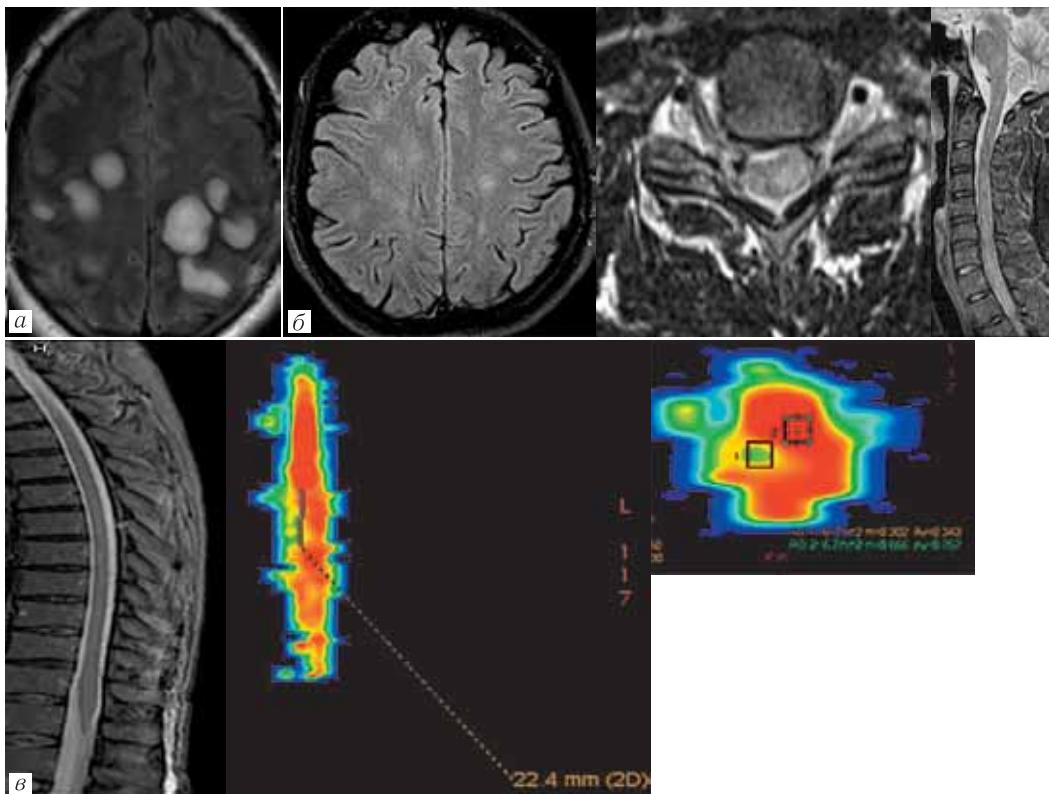
Как правило, развитие **острого рассеянного энцефалита/энцефаломиелита (ОРЭ/ОРЭМ)** по отношению к COVID-19 носит вторичный характер и свидетельствует о запуске аутоиммунных механизмов. В наших случаях ОРЭМ ассоциировался с менее тяжелыми формами течения основного заболевания, когда клиническая картина ограничивается умеренной и непродолжительной респираторной симптоматикой. Лучевые проявления не отличаются от обычных проявлений — одно- или многоочаговое поражение белого вещества, с перифокальным отеком и перipherическим паттерном контрастирования в ряде случаев, умеренным масс-эффектом. Возможно формирование гипointенсивногоperi-



**Рис. 7.13.** МРТ. Обратимая лейкоэнцефалопатия утолщения мозолистого тела

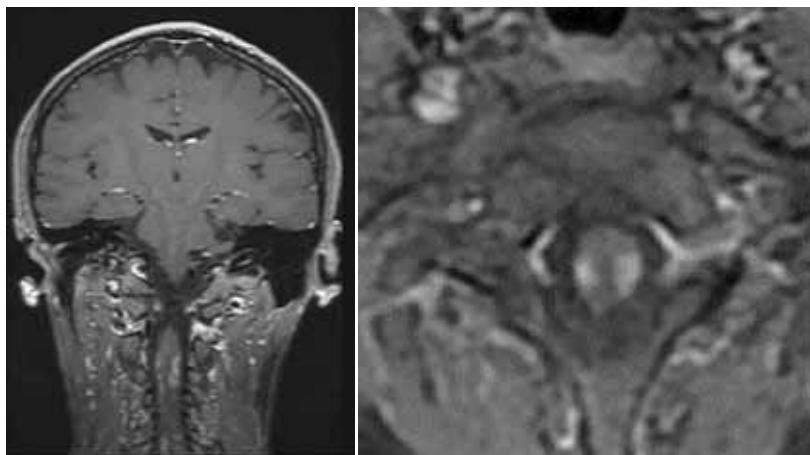
ферического кольца на границе очага и перифокального отека (рис. 7.14, *а*). В наиболее тяжелых случаях наблюдается эффект кавитации. Изменения в спинном мозге соответствуют поперечному миелиту с формированием патологического очага различной протяженности, сопровождающегося увеличением объема спинного мозга, реакцией на внутривенное усиление в ряде случаев (рис. 7.14, *б*). Иногда изменения на структурных МРТ спинного мозга не визуализируются, и только при трактографии удается дифференцировать изменение белого вещества со снижением показателей фракционной анизотропии (рис. 7.14, *в*).

**Синдром Гийена–Барре.** Отмечается рост встречаемости этого редкого состояния, проявляющегося при МРТ избирательным накоплением



**Рис. 7.14.** МРТ: *а* — острый рассеянный энцефалит; *б* — острый рассеянный энцефаломиелит; *в* — острый поперечный энцефаломиелит

контрастного препарата в дорсальных и вентральных корешках спинного мозга и проксимальных участках спинномозговых нервов, образующихся в результате их слияния. Картина необычайно яркая и патогномоничная, с двусторонними симметричными изменениями (рис. 7.15).



**Рис. 7.15. МРТ. Синдром Гийена–Барре**

**Метаболические нарушения в веществе головного мозга.** Многие пациенты с COVID-19 отмечают различные нервно-психические отклонения в виде спутанности сознания, головной боли, панических атак, астении, ухудшения памяти, головокружения, поведенческих расстройств и т.д. при отсутствии каких-либо структурных изменений, выявляемых при МРТ. Наши исследования показали, что при инфицировании SARS-CoV-2 отмечаются нарушения метаболизма, выявляемые при помощи МР-спектроскопии. Изменения носят неспецифический характер и проявляются снижением N-ацетил аспартата (NAA) и ростом холина (Cho), креатина (Cr), миоинозитола (mI) (рис. 7.16).

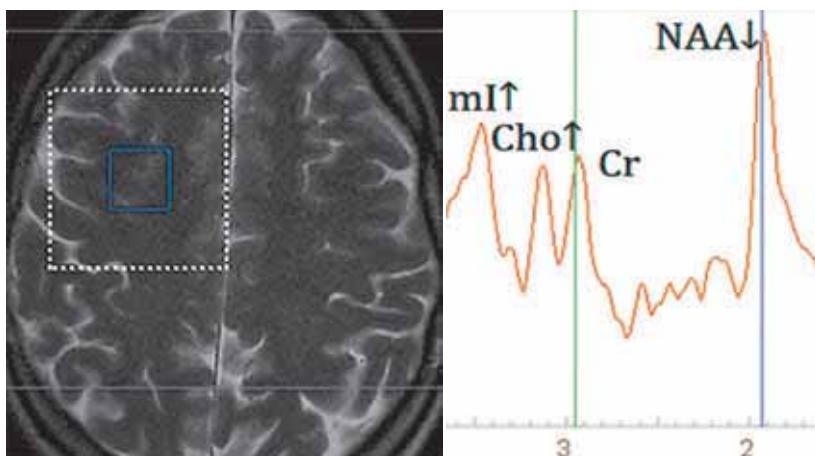
Ранее аналогичные изменения мы наблюдали при ВИЧ-инфекции, что позволяет говорить о существующих механизмах реагирования на инвазиюнейротропных вирусов. В динамике при COVID-19 отмечается нормализация показателей, чего нельзя сказать про инфицирование ВИЧ, при котором изменения метаболитов в веществе головного мозга не только не исчезали, а наоборот, неуклонно прогрессировали, приводя пациента к деменции.

Сказанное подчеркивает необходимость проведения МРТ головного мозга пациентам не только с острой психоневрологической симптоматикой, но и переболевшим COVID-19.

#### **7.4. Головной мозг в постковидном периоде по данным радиологических и морфологических исследований**

У значительной части переболевших инфекцией COVID-19, независимо от тяжести основного заболевания, выявлено длительное персистирование симптомов без тенденции к существенному улучшению [11, 33, 44, 47]. На сегодняшний

день накоплены данные о зависимости возникновения постковидного синдрома (ПКС) от тяжести течения основного заболевания и госпитализации во время течения острого периода, пола, возраста пациента, сопутствующего сахарного диабета, вакцинального статуса и образа жизни [58]. Согласно возникшей спустя пять лет после пандемии инфекции COVID-19 точке зрения, ПКС может рассматриваться как частный случай постинфекционного синдрома различной этиологии ввиду схожести клинических проявлений [12, 13, 40].



**Рис. 7.16.** МРТ.  $^1\text{H}$  мультивоксельная МР-спектроскопия. Изменения основных метаболитов в интактном, по данным структурной МРТ, веществе головного мозга

Ядром клинической картины ПКС является нарушение исполнительских функций и когнитивный дефицит [32]. Согласно полученным нами ранее данным у пациентов с ПКС спектр предъявляемых субъективных жалоб указывал на преобладание неспецифических астенических симптомов: нарушение памяти, внимания и мышления, расстройство сна, быструю утомляемость в сочетании с преобладанием активности симпатического отдела вегетативной нервной системы, по данным субъективной оценки с применением вегетативного опросника А. М. Вейна [5, 7, 14].

Нейropsихологический статус на основе оценки усредненного неврологического профиля выявил когнитивное снижение легкой степени в виде нарушения гноэза всех модальностей, что затрудняло выполнение действий, связанных с быстрым оперированием полученной информацией, таких как счет, конструирование, воспроизведение рисунков [5, 60, 68]. Интерференция повышала степень выраженности выявленного дефекта [5]. Все симптомы в умеренной степени возраст зависимо, у лиц старше 40 лет, снижали качество жизни пациентов [14, 25, 26].

Патофизиологическая основа формирования ПКС на сегодняшний обсуждается [58, 65]. Механизмами, лежащими в основе его возникновения, могут быть сохраняющееся системное воспаление, сопутствующая ему эндотелиальная

дисфункция, аутоиммунные процессы, суперинфекция в виде реактивации латентных вирусов, митохондриальная дисфункция. Длительные исследования с применением кластерного анализа позволили выявить более высокие уровни антител к белкам S1 и N к SARS-CoV-2 в сыворотке крови у людей с когнитивными нарушениями, более низкий уровень растворимого фактора супрессии опухоли 2 при наличии ортостатической гипотензии. С проявлениями ПКС не ассоциированы уровни ИЛ-6, высокочувствительного С-реактивного белка (далее — СРБ) и кортизола [58].

Несомненно, известна роль аномального иммунного ответа и системного воспаления в развитии ПКС, в активации микроглии в ткани головного мозга, в процессе комплемент-индуцированного и антитело-зависимого фагоцитоза, повреждающего гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) и других патологических процессах [2, 37].

Группой исследователей была продемонстрирована связь между возникающим на фоне инфекции COVID-19 дисбиозом кишечника и длительным сохранением симптомов ПКС. Анализ взаимосвязи микробиоты кишечника и функционирования головного мозга выявил корреляцию между ферментом дофа-декарбоксилазой рецептора ACE2 и кластерами генов, принимающими участие в метаболизме дофамина, и регулирующими всасывание в кишечнике аминокислот-предшественников нейротрансмиттеров [46]. Нарушенный микробный профиль коррелировал с повышенными уровнями провоспалительных цитокинов в крови, которые могут преодолевать ГЭБ и влиять на функцию мозга.

Выявлены диагностические критерии для острого диссеминированного рассеянного энцефаломиелита и микрокровоизлияний, что также не может считаться достаточным [56], поскольку механизмы их развития не является специфическими для COVID-инфекции и могут наблюдаться под воздействием иных причин.

Несколькими группами исследователей предприняты попытки выявить генетические ассоциации ПКС [35, 39, 48]. Наиболее убедительные доказательства получены для ассоциации гена FOXP4, играющего роль в реализации физиологических и патологических процессах функционирования легких, с длительным течением COVID-19, независимо от его предварительно выявленной ассоциации с тяжелым течением заболевания [39].

Проводимые нейровизуализационные исследования не позволили выявить макроструктурные поражения головного мозга, приводящие к когнитивному дефициту при инфекции COVID-19, исключая случаи инсульта или венозного тромбоза [38]. В источниках литературы имеют место разноречивые данные о структурных изменениях у пациентов с ПКС: описаны снижение объема мозжечка, язычной извилины, клина и уменьшение плотности коры головного мозга в левой и правой постцентральной извилине и предклине [38].

Наши исследования по данным структурной МРТ не было выявлено значимых изменений в головном мозге, при этом данные МРТ-спектроскопии показали изменение соотношения нейромедиаторов в области передних и средних

отделов поясной извилины и семiovального центра справа. Полученные результаты соотносились со степенью тяжести клинических проявлений ПКС [22, 51].

Учитывая факт преобладания в структуре ПКС когнитивных и нейропсихологических нарушений некоторыми авторами, были предприняты попытки выявления метаболических нарушений в области коры головного мозга и подкорковых ядер [14, 42, 50]. По данным магнитно-резонансной протонной спектроскопии было продемонстрировано снижение уровней гамма-аминомасляной кислоты, воды, N-ацетиласпартата (NAA) в затылочных долях головного мозга в группе лиц с когнитивными нарушениями, которое коррелировало с депрессией и расстройством сна [43]. Изучение уровней холина (Cho), креатина (Cr), мио-инозитола (mI) и их соотношений по данным спектроскопии у пациентов после острой инфекции COVID-19, разделенных по тяжести острого заболевания, определил снижение Cho/Cr в области префронтальной горы, передних и задних отделов поясной извилины, над мозолистым телом у пациентов с тяжелым течением инфекции COVID-19. D. Rajuelo и соавт. выявили повышение Cho и снижение NAA/Cho в валике мозолистого тела по сравнению с таковыми у здоровых лиц [49].

Другим исследование было выявлено снижение соотношения гамма-аминомасляной кислоты/вода, что коррелировало с депрессией и плохим качеством сна, что предполагало гипервозбудимость коры. В то же время уровень NAA имел тенденцию к снижению [2, 3].

Противоречивые данные были получены W. A. J. Vints и соавт., которые сравнили уровни вышеуказанных нейромедиаторов в области гиппокампа у 6 пожилых людей до и после заражения вирусом SARS-CoV-2 [61]. Согласно результатам, у каждого пациента имело место разнонаправленное изменение

P. Manganotti и соавт. в 2025 г. при обследовании 28 пациентов с ПКС выявили снижение уровня метаболизма в лобных, височных и теменных долях с обеих сторон, в левой затылочной доле [43]. Эти изменения замедлением коркового ритма при выполнении электроэнцефалографии во фронтальной области, увеличением относительной мощности в дельта- и тета-диапазонах, и снижением мощности в альфа-диапазоне в лобных, височных и центральных областях. Другой группой исследователей также выявлен гипометаболизм, но в иных зонах коры головного мозга: левая веретенообразная извилина, миндалевидное тело, парагиппокампальная область, червь мозжечка [57]. Однако эти изменения были выявлены только у трети обследованных пациентов.

### **7.5. Комплексные радиологические, клинические и лабораторные параллели в постковидном периоде**

Выполненное нами исследование базировалось на результатах комплексного клинико-лабораторного обследования пациентов с подтвержденным ПКС, включая углубленную оценку психолого-психиатрического статуса, молекуллярно-генетические исследования, применение структурных и функциональных методик, принятых в нейровизуализации.

Объектом исследования были пациенты, которые перенесли лабораторно подтвержденную (положительный результат ПЦР для определения РНК ви- руса SARS Cov-2) инфекцию COVID-19 или положительные по наличию в крови иммуноглобулинов (далее — Ig) G либо суммарно IgM и IgG к SARS CoV-2 инфекцию COVID-19, имеющие проявления ПКС (долгосрочные клинические последствия, сохраняющиеся в течение ≥3 месяцев (более 12 недель) после перенесенной инфекции COVID-19.

*Критерии включения:*

- возраст пациентов, предполагаемых к включению в исследование, от 18 до 65 лет;
- наличие признаков постковидного синдрома, предполагаемых к исследованию в настоящей работе: выраженная слабость, не имеющая иных объективных причин, нежели последствия перенесенной инфекции COVID-19; тяжесть в грудной клетке; ощущение «неполного вдоха»; головные, суставные и мышечные боли, не имеющие иных объективных причин, нежели последствия перенесенной инфекции COVID-19; нарушения сна, депрессия, когнитивные нарушения и расстройство высших корковых функций; нарушение памяти, мышления. Синдром будет диагностироваться клинически с учетом предшествующего инфекционного анамнеза;
- наличие неврологических нарушений, не обусловленных иными неврологическими заболеваниями.

*Критерии исключения:*

- соматические заболевания в стадии декомпенсации;
- перенесенный инфаркт миокарда или инсульт (инфаркт мозга, внутримозговое кровоизлияние) с выраженным неврологическим дефицитом или максимальным размером более двух сантиметров;
- аневризма левого желудочка с тромбозом;
- аневризма аорты;
- хроническая сердечная недостаточность, недостаточность кровообращения выше Н IIА;
- угрожающие жизни нарушения сердечного ритма и проводимости;
- атеросклероз сосудов нижних конечностей с декомпенсацией периферического кровообращения;
- тромбоэмболия легочных артерий;
- демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы;
- заболевания, сопровождающиеся выраженным когнитивным дефицитом, диагностированные до перенесенной инфекции COVID-19, нейродегенеративные заболевания ЦНС [36];
- диагностированные до инфекции COVID-19 тяжелая депрессия, обсессивно-компульсивное расстройство, диссоциативно-конверсионное расстройство, иные расстройства поведения;
- шизофrenия, биполярное расстройство;

— наличие выраженных морфологических изменений при проведении бесконтрастного МРТ.

Для объективного представления состояния познавательных функций пациента была использована краткая шкала оценки когнитивной сферы mini-mental status examination (MMSE). Тест не обладает высокой чувствительностью к легким когнитивным нарушениям и не позволяет их дифференцировать, однако он прост в исполнении и не требует специального обучения исследователя [21].

К экспресс-методам оценки высших корковых функций можно также отнести Корректурную пробу (Тест Бурдона) для характеристики внимания, зрительного гноэза, скорости мыслительного процесса [24]. К первичным методам обследования также отнесен опросник для выявления признаков вегетативных изменений А. М. Вейна, шкала (тест-опросник) депрессии Бека, шкала тревоги Спилбергера–Ханина [5]. Для изучения влияния молекулярно-генетических факторов на патогенез ПКС были выбраны следующие маркеры:

- ген тау-белка (англ. Microtubule-associated protein tau — *MAPT*) однонуклеотидная замена rs1467967;
- ген ангиотензин-превращающего фермента 2 (англ. Angiotensin converting enzyme 2 — *ACE2*) однонуклеотидная замена G8790A;
- ген пресенилина-1 (англ. Presenilin 1 — *PSEN1*), однонуклеотидная замена rs63750831 (V94M);
- ген дофаминтранспортного белка (англ. Solute carrier family 6 member 3 — *SLC6A3*), однонуклеотидная замена rs27072. Структура праймеров приведена в табл. 7.2.

Таблица 7.2

Структура праймеров исследуемых генов *MAPT*, *ACE2*, *PSEN1*, *SLC6A3*

Название гена и локуса	Нуклеотидная последовательность праймеров	Размер ампликона, п.н.
<i>MAPT</i> (rs1467967)	CACAGCCACCCCTCCCTCTAAC GGCTCCACCCTTCAGTTTGGA	268
<i>ACE2</i> (G8790A)	TTCTCCCTGCTCCTATACTACCG TTCATTCAATGTCCTTGCCCTTA	817
<i>PSEN1</i> (V94M)	GTCCCTGTGACTCTCTCCAT ATAACTTCAGCCCTATCCAGTAAT	320
<i>SLC6A3</i> (rs27072)	CGCCGTGTCTTGTTGCT ACGGGGATTCTCAGCAGGTG	219

Для детекции продуктов амплификации (ампликоны) использовали метод электрофореза в агарозном геле. Затем ампликоны обрабатывали соответствующими рестриктазами согласно инструкции производителя (табл. 7.3).

Таблица 7.3

**Интерпретация результатов рестрикционного анализа исследуемых генов *MAPT*, *ACE2*, *PSEN1*, *SLC6A3***

Название гена	Название рестриктазы	Фрагменты рестриктов / аллели
<i>MAPT</i>	DraI	267 / GG 267+186+81 / GA 186+81 / AA
<i>ACE2</i>	Alu1	817 / GG 817+228 / AA 817+589+228 / GA
<i>PSEN1</i>	NcoI	320 / GG 303+17 / AA 320+303+17 / GA
<i>SLC6A3</i>	MspI	219 / AA 137+82+ 219 / AG 137+82 / GG

На следующем этапе проводили электрофоретическое разделение полученных рестриктов в 2% агарозном геле. Проведено выявление полиморфизма гена *SNCA* (rs356220). Структура праймеров для выявления локуса *SNCA* приведена в табл. 7.4.

Таблица 7.4

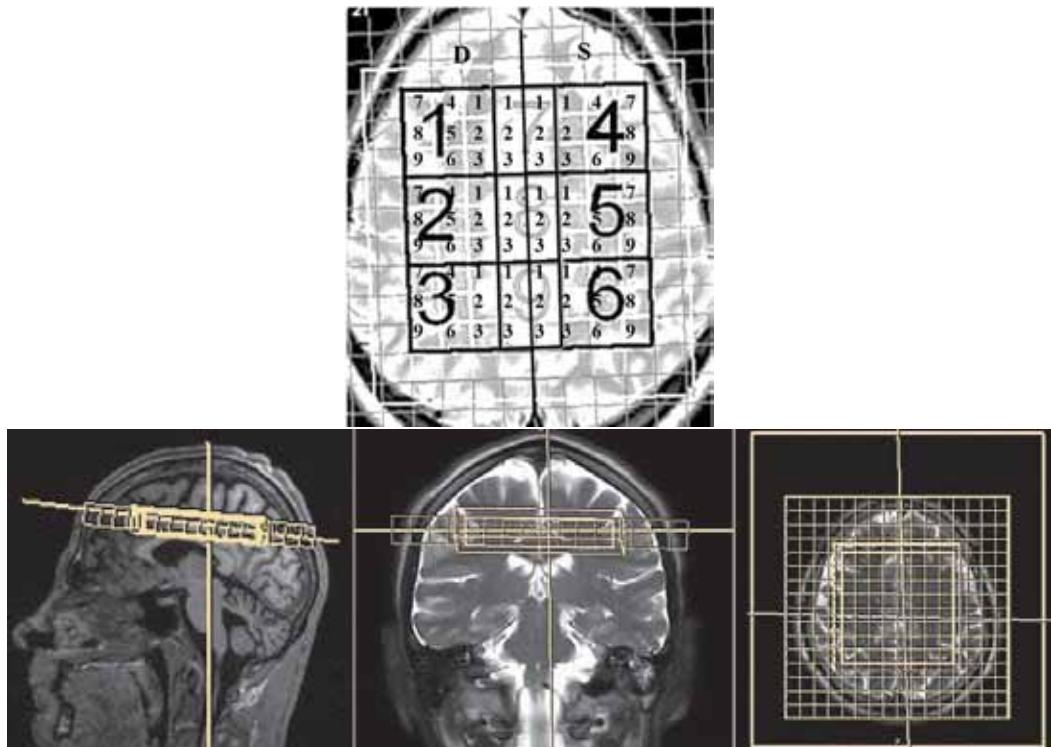
**Структура праймера *SNCA***

Название праймера	Нуклеотидная последовательность	Размер ампликона, п.н.
SNCA	GGTAAACATTGCTTCCTTTG AGTTCACTGAGTATTGTTCTG	225

У 145 отобранных по методикам тестирования пациентам с последствиями инфекции COVID-19 выполнена МРТ с применением нативной и постконтрастной МРТ. Мультипараметрическое исследование головного мозга высокого разрешения с выполнением спектроскопии, трактографии, диффузионно-взвешенного исследования.

При исследовании выполнялись высокоразрешающие 3d-импульсные последовательности толщиной 1 мм (и менее при необходимости) с квадратной матрицей в различных плоскостях сканирования, диффузионно-взвешенное исследование, трактография, спектроскопия (одно- и многовесельная), при клинической задаче дополняли исследованием с контрастным усилением.

Картирование распределения вышеуказанных параметров осуществлялось в соответствии с рис. 7.17.



**Рис. 7.17.** Карта распределение полей при выполнении мультивоксельной спектроскопии и методика выполнения

Оценивались соотношения параметров между группами пациентов. Кроме этого, проведен сравнительный анализ латерализации нарушенных функций (см. рис. 7.17).

Трактография позволила оценить цельность и связность аксональных путей. Были оценены следующие показатели: *фракционная анизотропия* (*FA*), *ADC*, *Tra-seW*, а также изображение, формируемое без диффузионного взвешивания (*b0*).

Анализируемыми трактами были волокна от передних, средних и задних отделов поясной извилины, в которых ранее нами было обнаружено изменение нейрохимического спектра, коррелирующее с клиническими показателями степени выраженности постковидного синдрома. Области интереса были обозначены вручную и идентичны для каждого поля.

По результатам исследования была сформирована основная группа из 145 пациентов, среди них: 57 мужчин и 88 женщин; медиана возраста — 48 [41; 54] лет. Большинство пациентов продолжало трудовую деятельность, 8 человек не работали по разным причинам. 21% (31 чел.) перенесло COVID-инфекцию повторно за период пандемии; 1 человек указал на повторность 4 раза. Пневмония развилась у 26 человек. От момента острой фазы заболевания до периода настоящего наблюдения среднее время составило 6–12 месяцев.

Контрольную группу составили 12 практически здоровых лиц (5 мужчин и 7 женщин; медиана возраста 40 лет), у которых не было в анамнезе явного заболевания инфекцией COVID-19 и признаков постковидного синдрома по данным чек-листа. В этой группе также не было отмечено сопутствующих сердечно-сосудистых, нейродегенеративных заболеваний.

Все пациенты, имеющие постковидные нарушения, были стратифицированы нами на три подгруппы: 1 — легкие нарушения (балл чек листа от 1 до 4); 2 — нарушения средней степени тяжести (балл чек-листа от 5 до 7); 3 — тяжелые нарушения (балл чек-листа более 8) (табл. 7.5).

Таблица 7.5

**Жалобы у пациентов, перенесших COVID-19 во время проведения исследования**

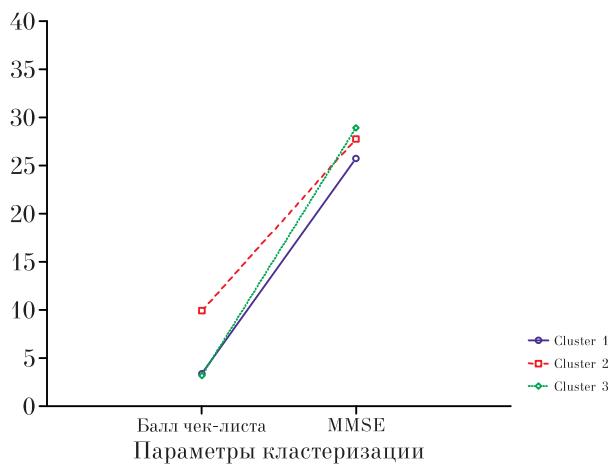
Симптом	Подгруппа, %			$\chi^2$ ; p
	1	2	3	
<b>Нарушение памяти</b>	46	77	94	<b>17,9; p&lt;0,01</b>
<b>Нарушение сна</b>	52	83	95	<b>21,2; p&lt;0,01</b>
Шум в ушах	45	47	50	7,43; p=0,06
<b>Быстрая мышечная утомляемость</b>	21	39	83	<b>28,8; p&lt;0,01</b>
<b>Нарушение внимания</b>	21	70	42	<b>40,4; p&lt;0,01</b>
<b>Снижение концентрации</b>	29	77	77	<b>22,2; p&lt;0,01</b>
<b>Головокружение</b>	13	20	67	<b>28,3; p&lt;0,01</b>
Дрожь в руках	15	17	45	4,8; p=0,18
<b>Тревога</b>	21	68	83	<b>33,5; p&lt;0,01</b>
<b>Покалывание в кистях и стопах</b>	23	29	59	<b>12,2; p=0,006</b>
<b>Апатия</b>	13	14	57	<b>30,4; p&lt;0,01</b>
<b>Лабильность настроения</b>	19	53	62	<b>18,8; p&lt;0,01</b>
<b>Туман в голове</b>	10	48	74	<b>32,6; p&lt;0,01</b>
<b>Снижение слуха</b>	10	20	57	<b>18,4; p&lt;0,01</b>
<b>Страх</b>	6	3	33	<b>13,3; p&lt;0,01</b>
Онемение и боль в лице	2	0	17	2,27; p=0,52
<b>Депрессия</b>	0	7	45	<b>24,7; p&lt;0,01</b>

Наибольшие отличия в спектре жалоб у пациентов с постковидным синдромом были получены в третьей подгруппе, что, возможно, было обусловлено увеличением в этой группе процента пациентов с признаками атеросклероза брахицефальных артерий ( $\chi^2=11,17$ ;  $p=0,01$ ) и возраста. Из сопутствующих заболеваний в полученных подгруппах выявлены: артериальная гипертензия: 54% в первой подгруппе и 73% — во второй и 68% — третьей; атеросклероз сосудов брахицефальных артерий выявлен у 8% первой подгруппы и 7% — второй и 30% третьей

( $p=0,01$ ). Неврологические проявления повреждения межпозвонковых дисков отмечены у 14% пациентов первой подгруппы, 38% — второй и 36% — третьей. Возраст пациентов был примерно равным в контрольной группе, первой и второй подгруппах и отличался от возраста в третьей: 40 лет и 51 год.

При этом отмечалось планомерное снижение балла MMSE в подгруппах: 30 баллов в контрольной группе; 28 [27; 29] баллов — в первой подгруппе (MW  $p=0,043$ ); 28 [27; 28] — во второй (MW  $p=0,022$ ); 27 [26; 29] — в третьей (MW  $p=0,004$ ); (KW,  $p=0,006$ ). В неврологическом статусе у обследованных пациентов очаговой и общемозговой симптоматики выявлено не было. За специализированной медицинской психиатрической помощью пациенты не обращались. Принимая во внимание, что пациенты с ПКС явно демонстрировали когнитивное снижение, нами была предпринята попытка разделить образованную когорту на группы.

С учетом данных, полученных в первый год проведения нашего исследования о влиянии когнитивного дефицита, нами был выполнен кластерный анализ, результаты которого позволили объединить оба подхода и выявить три подгруппы лиц с последствиями инфекции COVID-19 (рис. 7.18).



**Рис. 7.18.** Результаты кластерного анализа распределения пациентов с постковидным синдромом

Из представленного рисунка прослеживается разделение всего пула пациентов на три подгруппы по степени тяжести постковидных нарушений. Из сопутствующих заболеваний наиболее частым по-прежнему была артериальная гипертензия: 60% в первой подгруппе, 92% — во второй и 50% — в третьей. Атеросклероз сосудов брахиоцефальных артерий был выявлен у 8% пациентов первой подгруппы, у 7% — второй подгруппы и 30% — третьей ( $p=0,01$ ). Неврологические проявления повреждения межпозвонковых дисков отмечены у 8% пациентов первой подгруппы, у 28% — второй и 33% — третьей. Таким образом, распределение на подгруппы пациентов с плосковидным синдромом на основе кластерного анализа достаточно демонстрирует нарушение степени его тяжести.

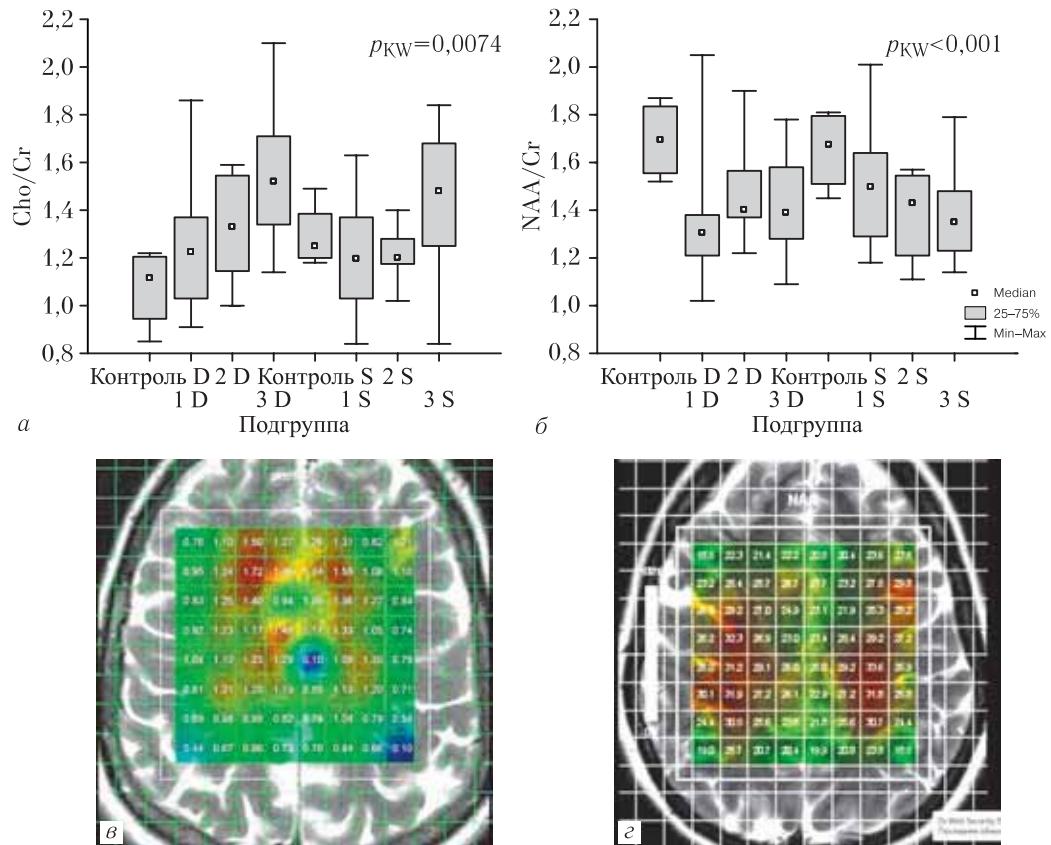
Распределение пациентов по трем подгруппам по значению балла чек-листа и результатам теста MMSE позволило определить особенности морфометрического статуса головного мозга и МР-спектроскопии, у пациентов с тяжелым течением ПКС, в виде межполушарной асимметрии височных рогов боковых желудочков. В этой подгруппе также определялось небольшое расширение пространства между извилинами и уменьшение толщины коры головного мозга медиальной глазничной извилины слева и справа. Полученные результаты соотносятся с данными, полученными при спектроскопии головного мозга другими исследователями и отражают особенности деления группы с ПКС на подгруппы.

Более значимые различия выявлены нами при проведении спектроскопии. Так, у пациентов третьей подгруппы обнаружено снижение соотношения NAA/Cr в области субкортикального БВ на уровне средних отделов прецентральной извилины правой лобной доли (2\_9) в области поясной извилины справа ( $p_{MW}=0,019$ ), а также снижение соотношения NAA/Cr в области коры переднего отдела поясной извилины слева (7s2) ( $p_{MW}=0,04$ ) в сравнении с аналогичными показателями в первой подгруппе, и в области коры переднего отдела поясной извилины слева (7s2) при сравнении с таковыми в контрольной группе ( $p_{MW}=0,04$ ). В симметричном участке правой лобной доли также отмечено снижение NAA/Cr, но уже для первой подгруппы при сравнении с контролем ( $p_{MW}=0,027$ ). Полученные данные указывали на наличие межполушарной асимметрии изучаемых нейромедиаторов (рис. 7.19, а–г). Изменение соотношения Cho/Cr при нарастании тяжести ПКС подтверждает предположение об изменении параметров спектроскопии в передних отделах поясной извилины без изменения морфологических характеристик головного мозга.

Нами также выявлено преимущественное увеличение соотношения Cho/Cr в субкортикальном БВ и коре поясной извилины справа, субкортикального БВ поясной извилины слева с выравниванием межполушарной исходной асимметрии (рис. 7.19, б, г). Кроме того, наблюдалось увеличение соотношения Cho/Cr в средних отделах коры поясной извилины справа в третьей подгруппе ( $p_{MW}=0,04$ ) по сравнению с таковым в первой и второй подгруппах. Соотношение Cho/Cr имело однонаправленное изменение во всех локациях, которые были отличны от зон изменения соотношения NAA/Cr.

Снижение уровня соотношения mI/Cr наблюдалось в БВ севиовального центра правой лобной доли (2\_4) ( $p_{MW}=0,038$ ;  $p_{MW}=0,04$  для первой подгруппы и контроля и  $p_{MW}=0,003$  для третьей подгруппы и контроля), в юкстакортикальных отделах левой лобной доли на уровне средней лобной извилины (4\_7) ( $p_{MW}=0,048$ ) и в области коры средних отделов поясной извилины слева ( $p_{MW}=0,03$ ) (рис. 7.19, в, г).

Учитывая характер распределения функций в головном мозге, можно утверждать, что в группе пациентов с ПКС имело место изменение параметров межполушарной асимметрии распределения нейромедиаторов с выравниванием асимметрии.



**Рис. 7.19.** Результаты выполнения мультивоксельной МРТ-спектроскопии в образованных подгруппах пациентов с постковидным синдромом: *а* — распределение уровня NAA/Cr справа и слева; *б* — распределение уровня Cho/Cr справа и слева (контроль D — показатели контрольной группы для правого полушария головного мозга; контроль S — показатели контрольной группы для левого полушария головного мозга; 1D — первая подгруппа пациентов с постковидным синдромом, правое полушарие головного мозга; 2D — вторая подгруппа пациентов с ПКС, правое полушарие головного мозга; 3D — третья подгруппа пациентов с постковидным синдромом, правое полушарие головного мозга; 1S — первая подгруппа пациентов с ПКС, левое полушарие головного мозга; 2S — вторая подгруппа пациентов с постковидным синдромом, левое полушарие головного мозга; 3S — третья подгруппа пациентов с постковидным синдромом, левое полушарие головного мозга); *в* — картирование мультивоксельной МРТ-спектроскопии у пациента с выраженным постковидным синдромом по NAA/Cr; *г* — картирование мультивоксельной МРТ-спектроскопии у пациента с выраженным постковидным синдромом по Cho/Cr

Для уточнения результатов был выполнен корреляционный анализ параметров морфометрии и спектроскопии с баллом чек-листа (табл. 7.6).

Исходя из полученных данных, наибольшую положительную связь со степенью выраженности ПКС продемонстрировали изменения соотношений NAA/Cr и Cho/Cr в субкортикальном БВ передних и средних отделов поясной извилины справа, снижение NAA/Cr в коре и повышение Cho/Cr в области



субкортикального БВ передних отделов поясной извилины слева, соотношения NAA/Cr и Cho/Cr семиовальных центров обеих лобных долей.

Таблица 7.6

**Результаты корреляционного анализа между баллом опросника чек-листа и параметрами спектроскопии у пациентов с постковидным синдромом**

Параметр	R	p
NAA/Cr в области 4–3 (БВ передних отделах поясной извилины слева)	0,54	<0,001
Cho/Cr в области 4–3 (БВ передних отделах поясной извилины слева)	0,54	<0,001
Cho/Cr в области 1–2 (БВ в передних отделах поясной извилины справа)	0,52	<0,001
NAA/Cr в области 3–1 (БВ в передних отделах поясной извилины справа)	0,46	0,0015
Cho/Cr в области 1–3 (БВ передних отделах поясной извилины справа)	0,45	0,0012
NAA/Cr в области 9s1 (кора задних отделов поясной извилины слева)	0,42	0,002
NAA/Cr в области 2–4 (семиовальный центр справа)	0,42	0,002
NAA/Cr в области 5–5 (семиовальный центр слева)	0,39	0,002
Cho/Cr в области 2–1 (БВ средних отделов поясной извилины справа)	0,39	0,006
Cho/Cr в области 2–2 (БВ средних отделов поясной извилины справа)	0,39	0,005
NAA/Cr в области 5–6 (семиовальный центр слева)	0,4	0,006
Cho/Cr в области 2–4 (семиовальный центр справа)	0,4	0,004

Изменение NAA в поясной извилине отражает уменьшение плотности нейронов в передних отделах поясной извилины или указывает на их низкую функциональную активность. В свою очередь, повышение Cho может свидетельствовать о разрушении клеточной мембраны или миелина. Принимая во внимание более значимое изменение Cho именно в БВ поясной извилины, мы предполагаем нарушение процесса передачи нервного импульса [34]. Снижение уровня моинозитола как индикатора воспаления, связанного с регуляцией осмоса астроцитов, подтверждает нашу гипотезу об отсутствии разрушения нейронов. Аналогичные изменения наблюдаются как в субкортикальном БВ средних отделов поясной извилины с двух сторон, так и в БВ семиовального центра правой лобной доли. Таким образом, выявленные изменения в уровне нейрометаболитов в передних и средних отделах субкортикального БВ поясной

извилины соотносятся с исследованиями других авторов и, вероятно, указывают на глиальную дисфункцию [34, 40].

Изменение уровня нейромедиаторов в описанных выше областях (передние и средние отделы правой поясной извилины), согласно данным литературы, может проявляться нарушением исполнительских функций, что было отмечено нами ранее и подтверждено данными приведенного выше корреляционного анализа. Таким образом, у пациентов с симптомами ПКС различной степени тяжести, установленной методом кластерного анализа с учетом чек-листа и балла MMSE, нейровизуализационные морфометрические характеристики не отражали характер тяжести постковидных нарушений, в то время как по результатам спектроскопии выявлены изменения метаболитов в передних и средних отделах поясной извилины, указывающие на глиальную дисфункцию и нарушение передачи нервного импульса в передних отделах поясной извилины, белом веществе семiovальных центров, что может приводить к нарушению построения адаптивных программируемых действий. С учетом того, что поясная извилина является высшим корковым центром вегетативной нервной системы, а также связана с эмоциональными реакциями и формированием памяти, выявление указанных нарушений позволит лучше понять патогенез постковидного синдрома.

## **7.6. Связь молекулярно-генетических маркеров и данными магнитно-резонансной томографии и протонной спектроскопии**

В неврологическом статусе у обследованных пациентов очаговой и общемозговой симптоматики выявлено не было. За специализированной медицинской психиатрической помощью пациенты не обращались. На этом этапе исследования распределили результаты анализа полиморфизма генетических аллелей по подгруппам степени тяжести ПКС (табл. 7.7).

Распределение аллелей по подгруппам тяжести не позволило нам выявить определенных закономерностей, однако обращает на себя внимание некоторая асимметрия распределения аллелей гена *MART* в первой подгруппе по сравнению со второй и третьей. Для гена *ACE2* было характерно преобладание аллелей AA во всех трех подгруппах. Полиморфизм генов *SLC6A3* и *SNCA* на тяжесть постковидных нарушений не влиял. Экспрессия вышеуказанных генов имела отличия только для гена *MART*, с повышением ее в третьей подгруппе. Для уточнения зависимости этих изменений мультивоксельной спектроскопии у пациентов с тяжелым течением ПКС от экспрессии изучаемых генов нами был проведен корреляционный анализ.

Для экспрессии гена *SCNA* было показана высокая отрицательная связь с уровнем интерлейкина-1 $\beta$  и морфометрическими параметрами головного мозга по данным структурной МРТ. При этом повышение его экспрессии было тесно связано с увеличением уровней NAA/Cr в переднемедиальных отделах левой и правой лобных долей в симметричных участках. При этом повышение

уровня предшественника гамма-аминомасляной кислоты отмечено только для левого полушария в области лобной доли.

Таблица 7.7

## Распределения аллелей в подгруппах пациентов с постковидным синдромом

Параметр	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 3	$\chi^2$ ; p
<i>MART</i> , %	<b>AA – 55</b>	AA – 37	AA – 39	1,52; 0,82
	GA – 30	GA – 50	GA – 45	
	GG – 15	GG – 13	GG – 16	
<i>ACE2</i> , %	GA – 10	GA – 38	GA – 22	3,98; 0,41
	GG – 5	GG – 0	GG – 0	
	<b>AA – 85</b>	<b>AA – 62</b>	<b>AA – 78</b>	
<i>SLC6A3</i> , %	AG – 43	AG – 14	AG – 41	1,89; 0,38
	<b>GG – 57</b>	<b>GG – 86</b>	<b>GG – 59</b>	
<i>SNCA</i> , %	tt – 53	tt – 14	tt – 50	4,88; 0,3
	cc – 20	cc – 43	cc – 38	
	tc – 27	tc – 42	tc – 12	
Экспрессия гена:				PKW
<i>MART</i>	0 [0; 0]	0 [0; 1]	10,19 [1,74; 18,1] <i>p</i> <sub>MW=0,04</sub>	0,028
<i>ACE2</i>	0 [0; 18,32]	0 [0; 1,66]	0 [0; 1,57]	0,92
<i>SLC6A3</i>	35,7 [17,05; 338,7]	86,5 [1,27; 91,7]	2,45 [2,9; 208,3]	0,35
<i>SNCA</i>	1,82 [0; 54,6]	101 [72,4; 1246,6]	29,3 [0,55; 9,49]	0,63

Экспрессия гена *MART*, связанного с развитием болезни Паркинсона, высоко коррелировала с параметрами подкорковых ядер и отделов коры теменно-височкой области головного мозга с двух сторон, что также отражает его патогенетические свойства. Учитывая тот факт, что для гена *MART* в нашем исследовании было выявлено повышение его экспрессии для пациентов с наибольшим баллом чек-листа, эти данные могут указывать на патогенетическое обоснование его влияния. Кроме того, только для *MART* в нашем исследовании был выявлен полиморфизм аллелей, с преобладанием в группе с минимальными проявлениями аллеля AA.

Экспрессия гена *SLC6A3* была связана только с отдельными параметрами спектроскопии: отмечалась связь средней степени с уровнем NAA/Cr в области обеих лобных долей. В этих же областях экспрессия гена *SLC6A3* имела связь с повышением уровня ацетилхолина.

Экспрессия гена *ACE2* была отрицательно связана с морфометрическими параметрами головного мозга, что, вероятно, отражало его патогенетические свойства, способствующие атеросклеротическому поражению сосудов. Она практически не оказывала влияния на уровень N-ацетиласпартата, т.е. не влияла

на передачу нервного импульса, однако положительно коррелировала с уровнем миоинозитола в поясной извилине с двух сторон.

Обращает на себя внимание сильная отрицательная зависимость уровня цитрата в затылочных долях с двух сторон и в задних отделах поясной извилины с двух сторон от уровня экспрессии ACE 2.

Проведенный анализ полиморфизма и экспрессии генов, ответственных за развитие нейродегенеративных заболеваний центральной нервной системы, не позволил нам определить прямое или комплексное влияние на степень выраженности ПКС. Однако при этом следует упомянуть, что результаты корреляционного анализа определили достаточно значимые связи молекулярно-генетических маркеров с параметрами функционального статуса головного мозга.

### **7.7. Функциональные изменения в головном мозге у пациентов с постковидным синдромом по данным трактографии**

При сопоставлении результатов трактографии с ассоциативными связями между отдельными структурами головного мозга. Выявлено снижение параметров диффузии у пациентов с ПКС при сравнении с контрольной группой, которое наблюдалось только в ассоциативном пучке, который начинался в правой поясной извилине. Ранее было показано существенное снижение уровня N-ацетиласпартата по сравнению с контрольной группой в области поясных извилинов, более значимое справа (рис. 7.20).

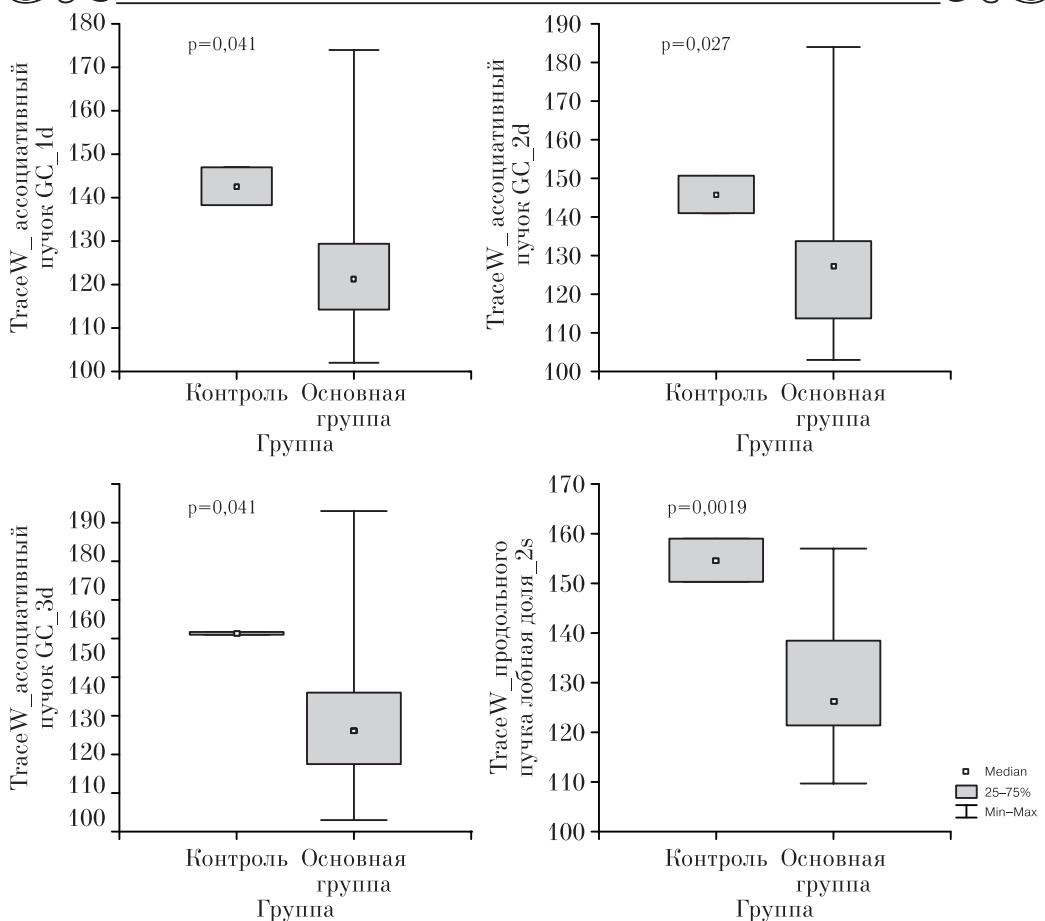
Значимых различий в анализируемых параметрах спектроскопии между группами и подгруппами нами получено не было. Следовательно, все пациенты с постковидным синдромом имели значимое снижение уровня N-ацетиласпартата (рис. 7.21), что объясняет наличие клинических симптомов.

Результаты анализа для выполнения корректурной пробы по параметру количество ошибок в правом нижнем квадранте были прямо противоположны: увеличение фракционной анизотропии приводило к увеличению количества ошибок в конечном квадранте, а повышение диффузии воды — к уменьшению. Время выполнения корректурной пробы после черты в средней степени положительно коррелировало с уровнем диффузии воды в продольном пучке лобной доли слева и справа.

Таким образом, проведенный анализ выявил изменение в виде уменьшения суммы диффузий в области правой поясной извилины у пациентов с ПКС, что соотносится с уменьшением уровня N-ацетиласпартата в этой же области по данным МРТ-спектроскопии [26].

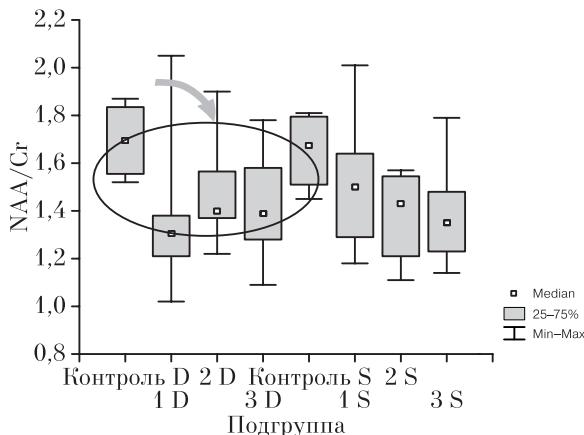
### **Заключение**

Таким образом, инфицирование SARS-CoV-2 приводит к широкому спектру структурных и метаболических изменений ЦНС, выявляемых при нейровизуализационных исследованиях, отражающих тяжесть психоневрологических расстройств в остром периоде. На этапе ПКС значимую роль в клиническом



**Рис. 7.20.** Результаты трактографии у пациентов с постковидным синдромом и в контрольной группе (по W. Trace в локусах 1d, 2d и 3d, 2s в продольном пучке слева соответственно)

статусе играют последствия перенесенных структурных изменений головного мозга, в первую очередь сосудистого генеза. Показано, что морфометрические характеристики не отражают тяжесть нарушений. При этом по данным протонной спектроскопии отмечаются изменения метаболитов в передних и средних отделах поясной извилины, указывающие на глиальную дисфункцию и нарушение передачи нервного импульса в передних отделах поясной извилины, белом веществе семиовальных центров. Там же отмечено снижение коэффициента суммы диффузии в трех ортогональных направлениях независимо от степени тяжести. Выявленное повышение фракционной анизотропии отрицательно коррелирует с баллом MMSE области ассоциативного пучка (левая поясная извилина) и положительно с показателем диффузии. Эти данные могут объяснить нарушение построения адаптивных программируемых действий. Примечательно, что динамический контроль показал постепенное восстановление вещества головного мозга.



**Рис. 7.21.** Результаты выполнения мультивоксельной МРТ спектроскопии в образованных подгруппах пациентов с постковидным синдромом (распределение уровня N-ацетиласпартата /Cr справа и слева)

Анализ полиморфизма и экспрессии генов, ответственных за развитие нейродегенеративных заболеваний ЦНС, не позволил определить прямое или комплексное влияние на степень выраженности ПКС. Только экспрессия *ACE2* влияла на функциональный статус ассоциативного пучка, берущего начало в средних отделах поясной извилины справа. Результаты корреляционного анализа позволили определить значимые связи молекулярно-генетических маркеров с параметрами функционального статуса головного мозга.

Полученные данные позволяют оценить сложность патогенеза и разноличность ПКС, что требует персонализированной оценки каждого пациента с учетом доминирующих клинических проявлений. Морфологический полиморфизм на уровне органов и тканей у пациентов с ПКС, по-видимому, может быть основной причиной изменчивости и в ряде случаев непредсказуемости течения заболевания и осложнений.

### Список литературы

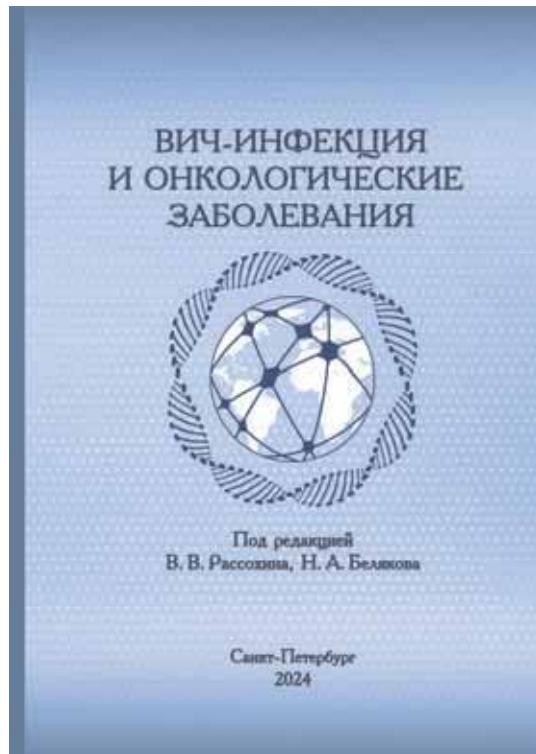
- Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.: ил.
- Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил.
- Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.: ил.
- Бобкова М.Р. Лекарственная устойчивость ВИЧ. М.: Спорт, 2014.
- Вейн А.М. Вегетососудистая дистония. М.: Медицина, 2005. 580 с.

6. Воробьев П.А., Воробьев А.П., Краснова Л.С. Постковидный синдром: образ болезни, концепция патогенеза и классификация // *Проблемы стандартизации в здравоохранении*. 2021. № 5–6. С. 3–10. doi: 10.26347/1607-2502202105-06003-010.
7. Галиновская Н.В., Стома И.О., Воропаев Е.В. и др. Спектр нейропсихологических нарушений у пациентов с постковидным синдромом // *Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа*. 2024. Вып. 3, ч. 14. С. 323–334.
8. Гомазков О.А. КОВИД-19. Клеточные и молекулярные механизмы поражения мозга // *Успехи современной биологии*. 2021. Т. 141, № 5. С. 457–466. doi: 10.31857/S0042132421050033.
9. Демьяновская Е.Г., Крыжановский С.М., Васильев А.С., Шмырев В.И. Неврологические аспекты COVID-19. Тактика ведения пациентов неврологом с учетом эпидемиологической ситуации // *Лечащий врач*. 2021. № 2. С. 54–60. doi: 10.26295/OS.2021.63.96.011.
10. Иванова Г.Е., Боголепова А.Н., Левин О.С. и др. Основные направления лечения и реабилитации неврологических проявлений COVID-19. Резолюция совета экспертов // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова*. 2021. Т. 121, № 6. С. 145–151. doi: 10.17116/jneuro2021421061145.
11. Кузник Б.И., Шаповалов К.Г., Чалисова Н.И. Изменения состояния жизненно важных систем организма при Long-COVID-19 // *Успехи современной биологии*. 2023. Т. 143, № 1. С. 38–51. doi: 10.31857/S0042132423010052.
12. Лобанова И.В. Психические расстройства у лиц, перенесших коронавирусную инфекцию // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2022. Т. 32, № 2. С. 24–32.
13. Мосолов С.Н. Длительные психические нарушения после перенесенной острой коронавирусной инфекции SARS-CoV-2 // *Современная терапия психических расстройств*. 2021. № 3. С. 2–23. doi: 10.21265/PSYRH.2021.31.25.001.
14. Никифорова О.Л., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В. Оценка качества жизни пациентов, перенесших COVID-19, в легкой и среднетяжелой формах // *Медико-биологические проблемы жизнедеятельности*. 2023. № 1. С. 75–81. doi: 10.58708/2074-2088.2023-1(29)-75-81.
15. Никифорова О.Л., Галиновская Н.В., Воропаев Е.В., Осипкина О.В. Распространенность симптомов инфекции COVID-19 через 9 месяцев после перенесенного заболевания // *Здравоохранение*. 2023. № 11 (920). С. 5–11.
16. Рассохин В.В., Светашова Е.И., Щербаков А.А. и др. Механизмы поражения центральной нервной системы при COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии*. 2023. Т. 15, № 1. С. 7–22. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-1-7-22>.
17. Рунина Е.А., Григорьева В.Н., Лесникова А.А., Беляков К.М. Сочетание острого поперечного миелита и синдрома Гийена–Барре у больного с COVID-19 // *Российский неврологический журнал*. 2021. Т. 26, № 6. С. 43–51. doi: 10.30629/2658-7947-2021-26-6-43-51.
18. Сабгайда Т.П., Запорожченко В.Г., Музыкантова Н.Н. Влияние пандемии COVID-19 на структуру смертности от болезней нервной системы в Москве // *Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики*. 2022. Т. 5. С. 28–46. doi: 10.24412/2312-2935-2022-5-28-46.
19. Сапроненкова О.А., Широков Е.А. Постковидные нейрокогнитивные расстройства // *Клиническая медицина*. 2023. Т. 101, № 6. С. 265–274. doi: 10.30629/0023-2149-2023-101-6-265-274.
20. Соболева Н.А. Кратковременные и долговременные последствия коронавирусной инфекции для организма (обзор) // *Комплексные исследования детства*. 2022. Т. 4, № 2. С. 134–141. doi: 10.33910/2687-0223-2022-4-2-134-141.

21. Столяренко Л.Д. Основы психологии: учеб. пособие. Ростов-н/Д: Феникс, 2005. 672 с.
22. Стота И.О., Баранов О.Ю., Беляков Н.А. и др. Изменение морфометрических и нейрохимических показателей структур мозга у пациентов с постковидным синдромом // *Известия Национальной академии наук Беларусь. Серия медицинских наук.* 2025. Т. 22. № 2. С. 102–118. doi: 10.29235/1814-6023-2025-22-2-102-118.
23. Трофимова Т.Н., Андропова П.Л., Савинцева Ж.И., Беляков Н.А. Нейрорадиология в острой фазе коронавирусной инфекции — COVID-19 // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2021. Т. 13, № 2. С. 20–32. doi: 10.22328/2077-9828-2021-13-2-20-32.
24. Трофимова Т.Н., Богдан А.А., Крюкова Е.В. и др. Метаболизм головного мозга у пациентов с COVID-19 по данным мультивоксельной 1Н-МРС: проспективное исследование // *Лучевая диагностика и терапия.* 2023. Т. 14, № 1. С. 15–25. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2079-5343-2023-14-1-15-25>.
25. Халезова Н.Б., Незнанов Н.Г. Психические расстройства у больных в постковидном периоде // Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова и С. Ф. Багненко. СПб.: БОМЦ, 2022. С. 261–280.
26. Хохлова Г.Н., Кольцова О.В., Исаева Е.Р. и др. Когнитивный тренинг как технология защиты и восстановления функций центральной нервной системы у пациентов с инфекционной патологией // *ВИЧ-инфекция и иммуносупрессии.* 2023. Т. 15, № 2. С. 19–36. doi: <http://dx.doi.org/10.22328/2077-9828-2023-15-2-19-36>.
27. 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. P. 489–500. doi: 10.1182/blood.2020006520.
28. Armocida D., Palmieri M., Frati A. et al. How SARS-CoV-2 can involve the central nervous system. A systematic analysis of literature of the department of human neurosciences of Sapienza University, Italy // *J. Clin. Neurosci.* 2020. Vol. 79. P. 231–236.
29. Baig A.M. Neurological manifestations in COVID-19 caused by SARS-CoV-2 // *CNS Neurosci Ther.* 2020. Vol. 26, No. 5. P. 499–501. doi: 10.1111/cns.13372.
30. Carlos A.F., Tosakulwong N., Weigand S.D. et al. Histologic lesion type correlates of magnetic resonance imaging biomarkers in four-repeat tauopathies // *Brain Commun.* 2022. Vol. 4, No. 3. Art. fcac108. doi: 10.1093/braincomms/fcac108.
31. Ceban F. et al. Fatigue and cognitive impairment in post-COVID-19 Syndrome. A systematic review and meta-analysis // *Brain Behav. Immun.* 2022. Vol. 10. P. 93–135. doi: 10.1016/j.bbi.2024.12.020.
32. Del Brutto O.H. et al. Cognitive decline among individuals with history of mild symptomatic SARS-CoV-2 infection: A longitudinal prospective study nested to a population cohort // *Eur. J. Neurol.* 2021. Vol. 28, No. 10. P. 3245–3253. doi: 10.1111/ene.14775.
33. Elboraay T., Ebada M.A., Elsayed M. et al. Long-term neurological and cognitive impact of COVID-19: a systematic review and meta-analysis in over 4 million patients // *BMC Neurology.* 2025. Vol. 25. Article number: 250. <https://doi.org/10.1186/s12883-025-04174-9>.
34. Ernst T., Ryan M.C., Liang H.J. et al. Neuronal and glial metabolite abnormalities in participants with persistent neuropsychiatric symptoms after COVID-19: A brain proton magnetic resonance spectroscopy study // *Journal of Infectious Diseases.* 2023. Vol. 28, No. 11. P. 1559–1570. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiad309>.

35. Faraone S.V., Mick E. Molecular genetics of attention deficit hyperactivity disorder // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2010. Mar; Vol. 33, No. 1. P. 159–180. doi: 10.1016/j.psc.2009.12.004. PMID: 20459345; PMCID: PMC2847260.
36. Holper S., Watson R., Yassi N. Tau as a Biomarker of Neurodegeneration // *Int J. Mol. Sci.* 2022. Vol. 23, No. 13. P. 7307. Published 2022 Jun 30. doi: 10.3390/ijms23137307.
37. Klein J. et al. Distinguishing features of Long COVID identified through immune profiling // *medRxiv*. 2022. P. 2022.08. 09.22278592.
38. Kremer S. et al. Neuroimaging in patients with COVID 19: a neuroradiology expert group consensus // *Eur. Radiol.* 2022. Vol. 32, No. 6. P. 3716–3725. doi: 10.1007/s00330-021-08499-0.
39. Lammi V. et al. Genome-wide association study of long COVID // *Nat. Genet.* 2025 Jun; Vol. 57, No. 6. P. 1402–1417. doi: 10.1038/s41588-025-02100-w. Epub 2025 May 21. PMID: 40399555; PMCID: PMC12165857.
40. Leung C.M.C., Ho M.K., Bharwani A.A. et al. Mental disorders following COVID-19 and other epidemics: a systematic review and meta-analysis // *Transl. Psychiatry.* 2022. May 17. Vol. 12, No. 1. P. 205. doi: 10.1038/s41398-022-01946-6.
41. Liguori C., Pierantozzi M., Spanetta M. et al. Subjective neurological symptoms frequently occur in patients with SARS-CoV2 infection // *Brain Behav. Immun.* 2020. Vol. 88. P. 11–16.
42. Mallek Z., Gargouri R., Maamri H. et al. Fatigue, cognitive complaints, dyspnea, anxiety, and depression as post-COVID syndrome: a cross-sectional study in Sfax, Southern Tunisia // *Pan. Afr. Med. J.* 2025. Sep 1; Vol. 52. P. 3. doi: 10.11604/pamj.2025.52.3.45439. PMID: 41140806; PMCID: PMC12552793.
43. Manganotti P., Iscra K., Furlanis G. et al. Mapping brain changes in post-COVID-19 cognitive decline via FDG PET hypometabolism and EEG slowing // *Sci Rep.* 2025. Jul 2; Vol. 15, No. 1. P. 23141. doi: 10.1038/s41598-025-04815-6. PMID: 40594264; PMCID: PMC12216005.
44. Martin E.M., Srowig A., Utech I. et al. Persistent cognitive slowing in post-COVID patients: longitudinal study over 6 months // *J. Neurol.* 2024. Jan; Vol. 271, No. 1. P. 46–58. doi: 10.1007/s00415-023-12069-3. Epub 2023 Nov 7. PMID: 37936010; PMCID: PMC10769987.
45. Nannoni S. et al. Stroke in COVID-19: A systematic review and meta-analysis// *Int. J. Stroke.* 2024. Vol. 16, No. 2. P. 137–149. doi: 10.1177/1747493020972922.
46. Nataf S., Pays L. Molecular insights into SARS-CoV2-induced alterations of the gut/brain axis // *International Journal of Molecular Sciences.* 2021. Vol. 22, No. 19. P. 10440.
47. Nehme M. et al. Prevalence of Symptoms More Than Seven Months After Diagnosis of Symptomatic COVID-19 in an Outpatient Setting // *Ann. Intern. Med.* 2024. Vol. 174, No. 9. P. 1262–1250. doi: 10.7326/M21-0878.
48. Pairo-Castineira E., Rawlik K., Bretherick A.D. et al. GWAS and meta-analysis identifies 49 genetic variants underlying critical COVID-19 // *Nature.* 2023. Vol. 617. P. 764–768. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06034-3>.
49. Pajuelo D., Dezortova M., Hajek M. et al. Metabolic changes assessed by 1H MR spectroscopy in the corpus callosum of post-COVID patients // *MAGMA.* 2024. Vol. 37, No. 5. P. 937–946. doi: 10.1007/s10334-024-01171-w.
50. Panagea E., Messinis L., Petri M.C. et al. Neurocognitive Impairment in Long COVID: A Systematic Review // *Arch. Clin. Neuropsychol.* 2025. Jan 21; Vol. 40, No. 1. P. 125–149. doi: 10.1093/arclin/acaе042. PMID: 38850628; PMCID: PMC11754669.

51. Peluso Mi.J. et al. Mechanisms of long COVID and the path toward therapeutics // *Cell*. Vol. 187, No. 20. P. 5500–5529.
52. Poyiadji N., Shahin G., Noujaim D. et al. COVID-19-associated Acute Hemorrhagic Necrotizing Encephalopathy: Imaging Features // *Radiology*. 2020 Aug; Vol. 296, No. 2. E119-E120. doi: 10.1148/radiol.20202011487.
53. Queiroz M.A.F. et al. Cytokine profiles associated with acute COVID-19 and long COVID-19 syndrome // *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022. P. 931.
54. Ratnamala U., Jain N.K., Jhala D.D. et al. An Updated Mutation Spectrum of the γ-Secretase Complex: Novel NCSTN Gene Mutation in an Indian Family with Hidradenitis Suppurativa and Acne Conglobata // *Indian J. Dermatol.* 2023. Mar-Apr; Vol. 68, No. 2. P. 141–147. doi: 10.4103/ijd.ijd\_995\_21. PMID: 37275792; PMCID: PMC10238988.
55. Reichard R.R., Kashani K.B., Boire N.A. et al. Neuropathology of COVID 19: a spectrum of vascular and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) like pathology // *Acta Neuropathologica*. 2020. Vol. 140. P. 1–6.
56. Roy D., Ghosh R., Dubey S. et al. Neurological and Neuropsychiatric Impacts of COVID-19 Pandemic // *Can. J. Neurol. Sci.* 2021. Vol. 48, No. 1. P. 9–24.
57. Rozenblum L., Debroucker T., Habert M.O. et al. Cognitive Impairment and Brain Metabolic Changes in Post-Acute Sequelae of COVID-19: Insights From an [18 F]FDG PET/CT Cohort Study // *Clin. Nucl. Med.* 2025. Mar 1; Vol. 50, No. 3. e146-e153. doi: 10.1097/RNU.0000000000005614. Epub 2024 Dec 18. PMID: 39690505.
58. Scharf R.E. Post-COVID-19 Syndrome // *Viruses*. 2024. Vol. 10, No. 16 (12). P. 1901. doi: 10.3390/v16121901.
59. Schild A.K., Scharfenberg D., Regorius A. et al. Six-month follow-up of multidomain cognitive impairment in non-hospitalized individuals with post-COVID-19 syndrome // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 2024. Dec; Vol. 274, No. 8. P. 1945–1957. doi: 10.1007/s00406-024-01863-3. Epub 2024 Jul 24. PMID: 39048833; PMCID: PMC11579205.
60. Stefanou M.I., Palaiodimou L., Bakola E. Neurological manifestations of long-COVID syndrome: A narrative review // *Ther. Adv. Chronic Dis.* 2022. Vol. 13. P. 1–2.
61. Vints W.A.J., Valatkevičienė R., Levin O. et al. Hippocampal neurometabolic and structural changes from pre-to post-COVID-19: A case-series study // *Magn. Reson. Imaging*. 2024. Vol. 109. P. 249–255. doi: 10.1016/j.mri.2024.03.032.
62. Wang E.Y. et al. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19 // *Nature*. 2024.
63. Xiong J., Lipsitz O., Nasri F. et al. Impact of COVID-19 pandemic on mental health in the general population: A systematic review // *J. Affect. Disord.* 2020. Dec 1; Vol. 277. P. 55–64. doi: 10.1016/j.jad.2020.08.001.
64. Yang F., Zhao H., Liu H. et al. Manifestations and mechanisms of central nervous system damage caused by SARS-CoV-2 // *Brain Research Bulletin*. 2024. Vol. 177. P. 155–163. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2021.09.015>.
65. Zülke A.E. et al. Cognitive performance in adults with post-COVID syndrome: Results from a German case-control study // *J. Psychiatr. Res.* 2024. Vol. 176. P. 377–383.



В руководстве для специалистов представлены результаты многолетних наблюдений и накопленного опыта при ведении пациентов с онкологическими заболеваниями, протекающими на фоне ВИЧ-инфекции, которые имеют большое эпидемиологическое и клиническое значение. Онкологические заболевания по-прежнему занимают одно из лидирующих мест в структуре смертности пациентов с ВИЧ, несмотря на существенный прогресс в противоопухолевой терапии. Авторы на основе своего и мирового опыта представили роль канцерогенного потенциала вируса иммунодефицита человека, других инфекционных заболеваний, иммуносупрессии, а также влияние ряда прочих факторов, таких как фоновый воспалительный процесс, в патогенезе основных злокачественных новообразований. Показана тенденция к нарастанию количества пациентов со стойкими и выраженным нарушениями иммунной системы, связанными с прогрессированием заболевания, возрастом, что влечет за собой увеличение числа опухолей, как ВИЧ-ассоциированных, так и неассоциированных: саркомы Капоши, неходжкинских лимфом, рака шейки матки, лимфогрануломатоза, рака анального канала, головы и шеи и др. Обращено внимание на совершенствование диспансеризации пациентов, скрининга и создание эффективных программ и стратегических подходов к профилактике злокачественных новообразований при ВИЧ-инфекции. Подчеркнута необходимость комплексного междисциплинарного подхода, преемственности при лечении пациентов, роль антиретровирусной и противоопухолевой терапии, представлены оптимальные клинико-диагностические алгоритмы у пациентов с ВИЧ-инфекцией и онкологическими заболеваниями, основные положения современных отечественных и зарубежных рекомендаций профессиональных сообществ.

Руководство предназначено и рекомендуется для врачей различных специальностей, клинических ординаторов, аспирантов, стажеров и студентов медицинских вузов.



## ГЛАВА 8

### МЕДИЦИНСКОЕ И СОЦИАЛЬНОЕ БРЕМЯ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

*A. С. Колбин, Ю. М. Гомон, В. В. Рассохин, Е. В. Загальская,  
Н. А. Беляков*

#### Введение

В 2020 г., через полгода от начала пандемии коронавирусной болезни 2019 (CoronaVIrus Disease 2019 — COVID-19), экспертами целого ряда агентств по оценке технологий здравоохранения были даны прогнозы финансовой устойчивости систем здравоохранения во всем мире, свидетельствующие о том, что затраты на мероприятия, направленные на создание и внедрение в клиническую практику медицинских технологий, эффективных в лечении и профилактике COVID-19, могут привести к значительному дефициту бюджетов систем здравоохранения. Это, в свою очередь, может привести к ограничению доступности ресурсов на создание и внедрение в клиническую практику инновационных технологий, используемых при других нозологиях, что подчеркивает принципиальную важность надежного функционирования национальных систем оценки технологий здравоохранения.

В настоящее время, после официального объявления об окончании пандемии, можно оценить последствия, связанные с COVID-19, с позиций совокупного бремени болезни.

По данным ВОЗ, к ноябрю 2024 года во всем мире было подтверждено почти 800 млн случаев заражения COVID-19 и более 7 млн случаев смерти от этой инфекции. По данным статистического сборника «Здравоохранение в России» естественная убыль населения в 2021 г. составила 1,04 млн чел., что больше в сравнении с допандемийным 2019 г (317,2 млн чел.). При этом, исходя из данных официальной статистики, в 2020 г. от COVID-19 умерло 144,7 тыс. чел., в 2021 г. — 465,5 тыс. чел., в 2022 на фоне начавшейся в 2021 г. массовой вакцинации от COVID-19 — 139,3 тыс. чел. По состоянию на декабрь 2023 г. благодаря широкомасштабным усилиям по вакцинации против COVID-19 общий глобальный уровень вакцинации достиг 67%, тем не менее, между показателями стран с высоким и низким уровнем дохода сохранялся значительный разрыв в показателях вакцинации — 76% и 31% соответственно.

В течение всей пандемии пожилые люди подвергались максимальному риску тяжелых исходов заболевания. Так, в США в 2023 г. несмотря на то, что смертность от COVID-19 снизилась во всех возрастных группах, на долю взрослых старше 65 лет по-прежнему приходились почти 63% госпитализаций в связи с COVID-19 и 88% смертей от COVID.

### 8.1. Глобальное бремя болезни

Для количественного описания здоровья используют такое понятие, как глобальное бремя болезни (Global Burden of Disease — GBD) (Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): global burden of disease. <https://www.healthdata.org/gbd>). С 2017 г. GBD представляют в следующих показателях: смертность; потерянные годы жизни (Years of Life Lost — YLL); годы, связанные с инвалидностью (Years Lived with a Disability — YLD); годы жизни с поправкой на инвалидность (disability-adjusted life years — DALYs); распространенность; заболеваемость; ожидаемая продолжительность жизни; ожидаемая продолжительность здоровой жизни (Health Adjusted Life Expect — HALE); коэффициент материнской смертности (Maternal Mortality Ratio — MMR).

Согласно анализу, проведенному Институтом показателей и оценки здоровья (The Institute for Health Metrics and Evaluation — IHME), пандемия стала причиной 6,9 млн смертей во всем мире. При этом, по мнению экспертов, официальные данные в  $\geq 2$  раза были меньше реальных показателей смертности населения. Официальная статистика учитывает только случаи смерти, произошедшие в медицинских организациях и/или у пациентов с подтвержденной инфекцией и, вероятно, наибольшее количество незарегистрированных смертей произошло в странах, где масштабы эпидемии достигали максимальных значений с крайне ограниченной доступностью медицинской помощи (данные IHME).

На 2021 г. число потерянных лет качественной жизни в связи с инвалидностью составляло 7,37% от общего числа DALY, опережая потерю лет качественной жизни в связи с ишемической сердца (6,55%) и инсульта (5,57% общего количества потерянных лет в связи с инвалидностью). Летальность в связи с коронавирусной инфекцией в мире составила 11,63% всех случаев летальности, опережая летальность от инсультов (10,68%). Рассматривая летальность в отдельных возрастных группах ее значения были максимальными среди лиц экономически активного возраста: так, в группе пациентов 15–49 лет ее значения составили 12,9% среди всех смертей, в группе пациентов от 50 до 69 лет — 14,4%, а в группе лиц старше 70 лет — 11,5%.

Общее количество DALY, вызванных COVID-19, сильно варьировалось в разных странах, при этом показатели на 100 тыс. населения варьировали от 5 в Корее до 5363 в США. Смерть от COVID-19 может существенно влиять на количество потерянных лет жизни (YLL), что является основным фактором, способствующим повышению DALY. Кроме того, в отличие от стран с высоким уровнем дохода, значительная доля случаев инвалидности в странах с низким и средним уровнем дохода была связана с тем, что люди умирают в более моло-

дом возрасте. Годы, прожитые с инвалидностью, также были определены как незначительный фактор, влияющий на оценку DALY, связанную с COVID-19.

Для количественной оценки и выявления основных причин увеличения бремени болезней в связи с пандемией, были рассчитаны абсолютные и относительные различия в показателях, а также их 95% доверительные интервалы (95% ДИ) между наблюдаемыми и ожидаемыми показателями по 174 причинам заболеваемости, распространенности, DALY и смертность в 2020–2021 годах. Было продемонстрировано, что во всем мире показатель стандартизированного по возрасту DALY увеличился в абсолютных показателях на 100 тыс. человек и в относительных показателях на 97,9 (стандартизованные по возрасту показатели заболеваемости и распространенности на 100 тыс. человек значительно увеличились в отношении депрессивных расстройств — 618,0 и 444,2 и тревожных расстройств — 102,4 и 628,1).

Таким образом, значительно увеличилось бремя ряда заболеваний, не связанных с инфекцией, в частности психических расстройств, а также сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета, ожирения и др., ряда инфекционных заболеваний, которые напрямую или опосредованно могли влиять на высшую нервную деятельность человека. Эти результаты подчеркивают настоятельную необходимость повышения устойчивости системы здравоохранения, усиления комплексного эпиднадзора и принятия стратегий, основанных на информации, для обеспечения равной готовности к будущим чрезвычайным ситуациям в области общественного здравоохранения.

## 8.2. Пандемия COVID-19 и сахарный диабет

R. Wong и соавт. (2023) оценивали взаимосвязь между перенесенной коронавирусной инфекцией и развитием сахарного диабета (СД). Показано, что общий риск развития СД после COVID-19 был повышен по сравнению с теми, у кого не было инфекции, примерно на 60%. Результаты мета-анализа были сходными в разных наборах данных в США и Европе. Несмотря на различия в отчетах о подгруппах в разных исследованиях, общий риск развития СД в разных возрастных группах был одинаковым, но потенциально более высоким у мужчин по сравнению с женщинами, у пациентов с более тяжелым течением заболевания и в США по сравнению с Европой. Подобного рода исследований по РФ мы не встретили.

Было предложено множество механизмов, влияющих на патофизиологию развития СД после заражения SARS-CoV-2. Исследования, показывающие преимущественную экспрессию ACE2 в ткани поджелудочной железы человека, указывают на потенциальное прямое воздействие вируса на  $\beta$ -клетки и микрососудистую сеть поджелудочной железы или протоковые клетки. Усиление воспаления и активация цитокинов во время острой инфекции также могут привести к повреждению  $\beta$ -клеток, снижению секреции инсулина и острой инсулинопении, с сопутствующей резистентностью к инсулину, опосредованной цитокинами, в печени и скелетных мышцах, что важно для опосредованного инсулином удаления глюкозы.

В дополнение к предполагаемым патофизиологическим механизмам, связанным с ростом числа случаев диагностирования диабета, социальные и экологические факторы, связанные с пандемией, также могли способствовать увеличению числа случаев заболевания СД. Во время пандемии физическая активность значительно снизилась, а показатели избыточного веса и ожирения возросли; пациенты также откладывали плановую медицинскую помощь, что могло повлиять на изменение поведения и снижение риска, способствуя резистентности к инсулину и развитию СД. Острая инфекция COVID-19, возможно, привела к появлению в системе здравоохранения новых пациентов, у которых ранее не был диагностирован СД.

### **8.3. Пандемия COVID-19 и ВИЧ**

В Южной Африке, где зарегистрировано более 25 млн людей, живущих с ВИЧ (ЛЖВ), и в течение многих лет регистрируется самая высокая заболеваемость и распространенность ВИЧ-инфекции, карантин из-за COVID-19 был связан с 27% снижением ежемесячного числа тестов на ВИЧ, 25% снижением числа положительных тестов на ВИЧ и снижение числа назначений антиретровирусной терапии (АРТ) на 43%. Влияние пандемии на все три показателя было более выраженным у мужчин и ЛЖВ в возрасте старше 50 лет. В итоге COVID-19 оказал сильное негативное влияние на скрининг на ВИЧ, диагностику и начало АРТ в данном регионе.

Мы уже в 2020 г. обратили внимание на снижение вновь выявленных случаев ВИЧ-инфекции, а также туберкулеза и вирусного гепатита С, что, как выяснилось, было вызвано перераспределением сил и средств в сторону противодействия коронавирусной инфекции, что подтверждается ретроспективным анализом избыточной смертности в сравнении с допандемическим периодом. Аналогичную закономерность можно отнести к большинству психоневрологических и соматических заболеваний.

В 2024 г. показатель выявленной заболеваемости ВИЧ-инфекцией в РФ (36,08 на 100 000) снизился на 9,9% по сравнению с 2023 г. (40,04) и был на 31,4% ниже по сравнению со среднемноголетним показателем за 2012–2023 гг.

### **8.4. Пандемия COVID-19 и инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи**

Инфекции, связанные с оказанием медицинской помощи (ИСМП), являются серьезным бременем для здравоохранения во всем мире. В условиях пандемии были принятые усиленные меры инфекционного контроля, такие как использование масок и гигиена рук. Целью проведения систематического обзора и мета-анализа F. Ciccacci и соавт. (2024) была оценка эффективности изоляционно-ограничительных мероприятий как мер предотвращения распространения COVID-19 в отношении частоты развития ИСМП среди госпитализированных пациентов. Было проанализировано 42 исследования в 2020–2022 гг., 21 в 2021 г. и 19 в 2022 г. Большинство исследований были проведены в странах с высоким уровнем дохода. В большинстве исследований (30 из 42) сообщалось о снижении числа случаев ИСМП после принятия мер по борьбе с COVID-19.

Желудочно-кишечные инфекции и инфекции дыхательных путей показали значительное снижение, в отличие от инфекций кровотока и инфекций мочевыводящих путей. В некоторых отделениях, таких как кардиологическое и неврологическое, наблюдалось снижение ИСМП, в отличие от отделений интенсивной терапии и кардиохирургии. В 2022 г. увеличилось количество исследований, в которых сообщалось об отсутствии влияния гигиенических мер на частоту развития ИСМП, что в итоге указывает на изменение эффективности изоляционно-ограничительных мероприятий с течением времени.

## 8.5. Пандемия COVID-19 и сердечно-сосудистые заболевания

У пациентов с COVID-19 по сравнению с общепопуляционными наблюдениями значительно чаще наблюдались клинические проявления различных неоднородных синдромов, связанных с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ): аритмии, острая или хроническая сердечная недостаточность, правожелудочковая недостаточность, стрессовая кардиомиопатия, кардиогенный шок, миокардит и мультисистемный воспалительный синдром у взрослых и другие. У пациентов с COVID-19 чаще наблюдалась впервые возникшая острая сердечная недостаточность (СН) или фибрилляция предсердий (ФП). Острый миокардит, в большинстве случаев ассоциированный с COVID-19, встречался нечасто (в 2,4 на 1000 случаев острой госпитализации из-за COVID-19).

В целом, ранее существовавшие ССЗ (в том числе, ФП, ИБС и СН) и такие факторы риска развития ССЗ, как ожирение, СД, артериальная гипертензия (АГ) и злоупотребление табаком, были связаны с повышенным риском смертности у пациентов с COVID-19. Предполагаемые механизмы повышенного риска смертности в этой популяции включают ограниченный физиологический резерв, относительно ослабленный иммунитет и повышенную склонность к воспалительной реакции.

Было высказано предположение, что даже если заболеваемость снизится, распространенность сердечно-сосудистых осложнений COVID-19 останется высокой, учитывая совокупное число миллионов инфицированных людей.

COVID-19 был связан с повышением риска впервые возникшей АГ на 65% по сравнению с контрольной группой). Клинические последствия АГ при COVID-19 многообразны:

- резкое повышение артериального давления (АД) и неконтролируемое повышение АД в стационаре являются значимыми предикторами повреждения органов, в том числе головного мозга, и ухудшения исхода у пациентов с COVID-19 (частота острых нарушений мозгового кровообращения у больных с ранее выявленными ССЗ выше и эти нарушения могут быть причиной смерти больных на фоне тяжелого течения COVID-19);

- АГ связана с более частой госпитализацией в отделения интенсивной терапии (ОИТ), усугублением СН и смертности у пациентов, госпитализированных по поводу COVID-19;

- впервые возникшая АГ является потенциальным фактором риска развития длительного COVID и возникновения ССЗ (ИБС, цереброваскулярные болезни, СН и др.) после выздоровления от инфекции;
- у новых вариантов вируса сохраняется общая черта — наличие специфических мутаций в белке spike, которые способствуют проникновению вируса в клетки через АПФ2-рецепторы, потенциально увеличивать риск возникновения АГ по сравнению с исходными рисками.

## 8.6. Социально-экономическое бремя коронавирусной инфекции

Социально-экономическое бремя заболевания — вариант фармакоэкономического анализа, оценивающий потери от определенного заболевания или состояния здоровья для общества через идентификацию, измерение и оценку прямых и косвенных затрат. Проведенные расчеты социально-экономического бремени COVID-19 в РФ продемонстрировали рост ассоциированных затрат с 4,6 трлн руб. в 2020 г. до 5,5 трлн руб. в 2021 г. и 6,6 трлн руб. в 2022 г. (рис. 8.1). Пандемия COVID-19 привела к значительным экономическим потерям в российском обществе.



**Рис. 8.1.** Результаты оценки социально-экономического бремени COVID-19 в Российской Федерации

В основном затраты были косвенными (непрямыми), в результате потери государства в связи с нетрудоспособностью или преждевременной смертью лиц экономически активного возраста, потери валового внутреннего продукта составили от 41 до 67%. Обращает на себя внимание, что доля немедицинских затрат в части финансовых дотаций бизнесу, материальной помощи населению была максимальной в начале пандемии и составляла до 59% всех расходов. В то же время доля медицинских затрат в связи с развертыванием вакцинации от коронавируса на начало второго квартала 2022 г. выросла до 25% в 2022 г. В обзоре Е. Łukomska и соавт. (2025) была произведена оценка использования ресурсов здравоохранения и расходов на здравоохранение, связанных с дли-

тельным течением COVID-19 и постковидным синдромом. Медицинские расходы для пациентов с COVID-19 в ОИТ были в 2 раза выше, чем для пациентов в палатах общего профиля, и варьировались от 0,05 до 3,48 раза.

Наибольшие расходы приходились на начальный период пандемии, когда отсутствовал опыт на всех этапах диагностики и лечения, была необходимость дополнительного оснащения существующих отделений, строительства и комплектация новых стационаров. В процессе пандемии увеличивалось число пациентов с осложнениями основного заболевания, длительным течением отдельных или ряда клинических симптомов и синдромов. В ряде случаев нарушался учет и регистрация таких пациентов с постковидными проявлениями, они учитывались в иной отчетной статистике, финансирование лечения осуществлялось из других источников и каналов.

Отдельные этапы эволюции пандемии ранее нами были отражены в монографиях «Начало эпидемии COVID-19» (2020), «Эволюция пандемии COVID-19» (2021), «Последствия пандемии COVID-19» (2021), «Биоценоз человека и госпитальная среда» (2023).

## **8.7. Влияние пандемии COVID-19 на фармакологию и лекарственное обеспечение**

Из-за быстрого распространения и связи с чрезвычайно высокой смертностью из-за COVID-19 возникла острая необходимость в вакцинах и лекарствах для управления за заболеванием. Чтобы ускорить доступность новых методов диагностики, профилактики и лечения заболевания были внедрены новые подходы к разработке и регистрации лекарств, существенно изменяя традиционные подходы. Часть из этих управляемых действий были успешными, часть оказалась высокозатратными, неэффективными с клинических позиций и приводили к реализации серьезных нежелательных реакций.

Подходы к созданию и регистрации лекарственных средств были сформированы на протяжении предыдущего столетия. Для разработки лекарств (от малых молекул до генной и клеточной терапии), включая этапы научного поиска и идентификации цели, оптимизации соединений, доклинические и клинические исследования, одобрения их клинического применения, требуется от 8 до 10 лет. Одним из самых длительных процессов являются клинические испытания, которые традиционно проводятся в четыре фазы. На основании этих данных осуществляется лицензирование медицинского продукта регулирующими органами. И только после этого, лекарство начинают получать большие группы пациентов вне рамок предрегистрационных исследований по строгим показаниям с системой управления рисками развития нежелательных реакций.

COVID-19 привел к драматическому сокращению сроков от начала научного поиска до использования лекарства широким кругом больных всех возрастов и полов.

Разработка лекарств для лечения COVID-19 находилась на принципиально иной временной шкале. Такое сокращение сроков было достигнуто благодаря

использованию целого ряда подходов. Так, необходимо отметить, что существенным прорывом стало широкое использование «Физиологически обоснованного фармакокинетического моделирования» (Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling, PBPK) — метод, состоящий из сложной системы уравнений, представляет организм человека в виде математической модели и включает параметры для представления различных органов и тканей в организме. Модели PBPK могут содержать информацию об изменениях, которые важны для описания процессов всасывания, распределения, метаболизма и выделения лекарственного средства, например, о ферментах, участвующих в метаболизме лекарств, таких как цитохром Р450. С помощью PBPK было проведено прогнозирование абсорбции, распределения, метаболизма и выведения лекарственных средств потенциально возможных к применению при COVID-19 путем сочетания физико-химических характеристик и неклинической характеристики механизмов клиренса и энзимологии еще до получения клинических данных.

Как правило, «золотым» стандартом клинических исследований считают randomized контролируемые испытания — РКИ (Randomized Controlled Trials), которые предполагают строгое выполнение утвержденного протокола исследования, жесткие критерии отбора пациентов, соответствие требованиям GCP (Good Clinical Practice, надлежащая клиническая практика). При РКИ изучают действенность (efficacy) лекарственного препарата. Медицина, основанная на доказательствах, преимущественно оперирует действенностью. Вершиной текущей пирамиды доказательственной медицины являются РКИ. Для сбора действенности и в дальнейшем для синтеза этих данных были запущены целые серии РКИ, которые фиксировались в международном реестре клинических исследований COVID-19 (Global Coronavirus COVID-19 Clinical Trial Tracker). Данный реестр объединял базы китайского реестра клинических испытаний, ClinicalTrials.gov, информационной службы клинических исследований Республики Корея, регистра клинических испытаний Евросоюза, базы ВОЗ, иранского реестра клинических испытаний, сеть первичных реестров Японии, немецкий регистр клинических испытаний, данные Росздравнадзора России.

На март 2023 г. в мире проводили более 5000 клинических исследований почти у 2 млн пациентов с COVID-19. Это соответствовало примерно 0,3% пациентов с данной вирусной инфекцией. Большинство исследований относили к перепрофилированию уже известных лекарственных средств, но уже для лечения COVID-19. В то же время из-за необходимости в экстренном принятие решений и невозможности дожидаться результатов РКИ, исследование лекарств проводили, используя неинтервенционные (Non-Interventional Studies) наблюдательные исследования, большие испытания с упрощенной процедурой включения и сбора данных (Large Simple Trials), исследования реальной клинической практики (Real World Data, RWD). Данный подход охватил примерно 170 млн пациентов с инфекцией. Это привело к существенному сокращению времени проведения исследования лекарств для инфекции на фоне снижения достоверности и значимости получаемой информации.

Более того, был использован тезис, что в условиях пандемии вообще нет возможности дожидаться результатов клинических исследований. В результате чего пациенты получали лекарственные средства вне инструкции по применению (off label) не опираясь на данные клинических исследований, а только лишь на гипотезы, выдвинутые экспертными сообществами. При этом количество пациентов получивших off label лекарства, уже в тысячи раз превышало количество больных, включенных в клинические исследования.

На этом фоне разрабатывались и внедрялись клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению пациентов с COVID-19. При этом в основе рекомендаций в медицине, к примеру, клинических рекомендаций должна быть базирующаяся на научных доказательствах структурированная информация.

Прежде всего это были документы ВОЗ: временные, а затем вариативные руководства: их создавали с января 2020 г.; использовали данные крупных международных исследований (SOLIDARITY, RECOVERY); при синтезе данных проводили живые систематические обзоры литературы; учитывали анализ исходов от медицинских вмешательств (смертность, длительность пребывания пациента на искусственной вентиляции легких, элиминация вируса в течение 7 дней, госпитализация, нежелательные явления, время до клинического улучшения состояния, продолжительность госпитализации, время до элиминации вируса); при анализе данных с позиции доказательной медицины применяли методологию GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation; Градации рекомендаций, оценки, разработки и оценки); пробелы в доказательствах заполняли с помощью четких исследовательских вопросов, которые определяли системой PICOT (Patient, Intervention, Comparison, Outcome, Time); для оценки качества рекомендаций не использовали систему AGREE; дополнительно был разработан негативный список лекарств. Еще одним примером были Методические руководства Министерства здравоохранения России. В основе их разработки были следующие методологические подходы: экспертные мнения российских ученых и затем уже анализ данных литературы по традиционной схеме; для оценки качества рекомендаций не использовали систему AGREE, не использовали GRADE и PICO, негативного списка лекарств разработано не было.

На фоне модификации парадигмы проведения клинических исследований, синтеза полученных данных и интерпретации их с позиции доказательной медицины, пандемия также оказала чрезвычайное давление на регулирующие органы по всему миру, требуя быстрого одобрения или разрешения использования терапевтических средств и вакцин против SARS-CoV-2. Хотя подходы к адаптивному и экстренному разрешению, используемые во всем мире, не являются прорывными технологиями, они стали прорывными процессами, позволяющими быстро одобрять лекарства. Такой опыт был проведен почти во всех странах мира, к примеру, в Японии (Система одобрения для экстренных случаев, SAE), США (Система экстренного разрешения на использование, EUA), в России (Упрощенная процедура регистрации лекарств).

Экстренные или адаптивные разрешения не совпадают с разрешением или лицензией. Можно привести в данном случае позицию Управления по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) на основе совокупности имеющихся научных данных, разумно полагать что продукт может быть эффективным для диагностики или лечения. Это привело к тому, что пациенты с COVID-19 получали лекарства, полностью не прошедшие все фазы клинических исследований, информацию об эффективности и безопасности которых собирали параллельно с применением в условиях реальной клинической практики. Однако зачастую остается неясным, как данная информация обрабатывалась и какие регуляторные решения были приняты на их основе.

### **Заключение**

Пандемия новой коронавирусной инфекции может быть отнесена по всем признакам к категории социально-значимых инфекций. Этими признаками являются высокая вирулентность, позволяющая за короткий период охватить всю страну в различных возрастных и гендерных категориях, протекание болезни с различной тяжестью, включая категории бессимптомного и легкого течения, тяжелые формы, завершающиеся госпитализацией и летальными исходами.

С пандемией COVID-19 ассоциированы незначительная смертность (в среднем около 1%), а также высокие затраты системы здравоохранения на организацию диагностики, вакцинацию и лечение больных. Особое место занимали медико-технологические работы и производство диагностикумов, вакцин и лечебных препаратов для борьбы с малоизвестным патогеном.

Изоляционно-ограничительные мероприятия привели к снижению доступности медицинской помощи для отдельных контингентов граждан (прежде всего с хроническими неинфекционными заболеваниями), с другой стороны, в поле зрения системы здравоохранения попали пациенты с впервые возникшими патологическими процессами, что привело к росту регистрации таких заболеваний, как СД и др.

В большинстве стран было отмечено несоответствие и непропорциональность распределения ресурсов и затрат, что вызвало напряжение в обществах, требование проведения анализа и принятия организационных и юридических решений, а также адекватной подготовки врачей на противодействие новым эпидемиям, которые неизбежны в истории человечества.

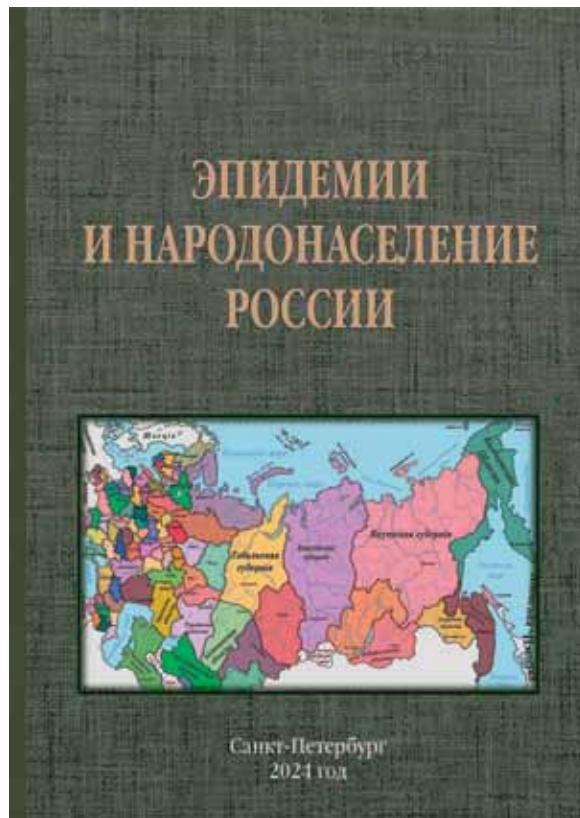
Если рассматривать историю философии создания лекарств, безусловно, на данной хронологической карте скоро появится новая точка, обусловленная пандемией. Десятки миллионов людей во всем мире получили недостаточно изученные лекарства, многие из которых в «непандемичный период» не были бы допущены к применению из-за недостаточной значимости и достоверности информации об их клинической эффективности и безопасности. В то же время были массово апробированы ранее не столь востребованные инновационные методы изучения лекарств, такие как фармакометрия, в частности РВРК.

## Литература

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.: ил.
2. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19: монография. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.: ил.
3. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. Биоценоз человека и госпитальная среда. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 424 с.
4. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Трофимова Т.Н. и др. Последствия пандемии COVID-19 / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. 464 с.: ил.
5. Беляков Н.А., Трофимова Т.Н., Кулагина Е.Н. и др. От Юстиниановой чумы до коронавируса. Медицина. История. Культура. СПб.: АНО РОССИКА «Лики», 2021 280 с.: ил.
6. Здравоохранение в России. 2023: Стат. сб. / Росстат. М., 2023. 179 с.
7. Колбин А.С. COVID-19 и клиническая фармакология // *Клиническая фармакология и терапия*. 2020. Т. 29, № 3. С. 4–11. DOI 10.32756/0869-5490-2020-3.
8. Колбин А.С. Клиническая фармакология для педиатров: учебное пособие. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 288 с.: ил. DOI: 10.33029/97045920-1-СРН-2021-1-288.
9. О состоянии санитарно-эпидемиологического благополучия населения в Российской Федерации в 2024 году: Государственный доклад. М.: Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, 2025. 424 с.
10. Управление клиническими исследованиями / под ред. Д. Ю. Белоусова, С. К. Зырянова, А. С. Колбина. М.: Буки Веди, Издательство ОКИ, 2017, 676 с.
11. ФЗ от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ». Статья 2. <https://www.fda.gov/media/143825/download>.
12. Ahmad F.B., Cisewski J.A., Anderson R.N. Mortality in the United States — Provisional data, 2023 // *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023. Vol. 73, No. 31. P. 677–681. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7331a1>.
13. Aluganti Narasimhulu C., Singla D.K. Mechanisms of COVID-19 pathogenesis in diabetes // *Am. J. Physiol-Heart Circ. Physiol.* 2022. Vol. 323. H403–H420. doi: 10.1152/ajpheart.00204.2022.
14. Alvarez-Garcia J., Jaladanki S., Rivas-Lasarte M. et al. New Heart Failure Diagnoses Among Patients Hospitalized for COVID-19 // *J. Am. Coll Cardiol.* 2021. May 4; Vol. 77, No. 17. P. 2260–2262. doi: 10.1016/j.jacc.2021.03.006.
15. Ammirati E., Lupi L., Palazzini M. et al. Prevalence, characteristics, and outcomes of COVID-19-associated acute myocarditis // *Circulation*. 2022. Vol. 145, No. 15. P. 1123–1139. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056817.
16. Angeli F., Reboldi G., Zappa M., Verdecchia P. Hypertension and myocarditis following COVID-19 vaccination. Two sides of the coin? // *Eur. J. Intern. Med.* 2023. Jul; Vol. 113. P. 107–109. doi: 10.1016/j.ejim.2023.04.023.
17. Angeli F., Zappa M., Verdecchia P. Global burden of new-onset hypertension associated with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection // *Eur. J. Intern. Med.* 2024. Jan; Vol. 119. P. 31–33. doi: 10.1016/j.ejim.2023.10.016.

18. Banerjee M., Pal R., Dutta S. Risk of incident diabetes post-COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Prim. Care Diabetes.* 2022. Vol. 16. P. 591–593. doi: 10.1016/j.pcd.2022.05.009.
19. Barfar E., Raei B., Daneshi S. et al. The burden of COVID-19 based on disability-adjusted life years: a systematic review of available evidence // *Front Public Health.* 2025. Feb 24; Vol. 13. P. 1401726. doi: 10.3389/fpubh.2025.1401726.
20. Bornstein S.R., Dalan R., Hopkins D. et al. Endocrine and metabolic link to coronavirus infection // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2020. Vol. 16. P. 297–298. doi: 10.1038/s41574-020-0353-9.
21. Chen C., Zhou W., Cui Y. et al. Global, regional, and national characteristics of the main causes of increased disease burden due to the covid-19 pandemic: time-series modelling analysis of global burden of disease study 2021 // *BMJ.* 2025. Jul 2; Vol. 390. e083868. doi: 10.1136/bmj-2024-083868.
22. Ciccacci F., De Santo C., Mosconi C. et al. Not only COVID-19: a systematic review of anti-COVID-19 measures and their effect on healthcare-associated infections // *J. Hosp. Infect.* 2024. May; Vol. 147. P. 133–145. doi: 10.1016/j.jhin.2024.02.008.
23. Faramarzi A., Norouzi S., Dehdarirad H. et al. The global economic burden of COVID-19 disease: a comprehensive systematic review and meta-analysis // *Syst. Rev.* 2024. Feb. 16; Vol. 13, No. 1. P. 68. doi: 10.1186/s43643-024-02476-6.
24. Figliozi S., Masci P.G., Ahmadi N. et al. Predictors of adverse prognosis in COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Eur. J. Clin. Invest.* 2020 Vol. 50, No. 10. e13362. 10.1111/eci.13362.
25. Geng Y., Li G., Zhang L. The Impact of COVID-19 Interventions on Influenza and Mycobacterium Tuberculosis Infection // *Front Public Health.* 2021. May 21; Vol. 9. 672568. doi: 10.3389/fpubh.2021.672568.
26. Germovsek E., Barker C.I.S., Sharland M. et al. Pharmacokinetic–Pharmacodynamic Modeling in Pediatric Drug Development, and the Importance of Standardized Scaling of Clearance // *Clinical Pharmacokinetics.* 2019. Vol. 58, No. 1. P. 39–52.
27. Giacomini K.M., van der Graaf P.H. The Pandemic as a Catalyst for Disruptive Innovation in Clinical Pharmacology // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022. Mar; Vol. 111, No. 3. P. 529–532. doi: 10.1002/cpt.2519.
28. Gunsaru V., Henrion M.Y.R., McQuaid C.F. The impact of the COVID-19 pandemic on tuberculosis treatment outcomes in 49 high burden countries // *BMC Med.* 2024. Jul 29; Vol. 22, No. 1. P. 312. doi: 10.1186/s12916-024-03532-7.
29. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME): news. <https://www.healthdata.org/news-release/covid-19-has-caused-69-million-deaths-globally-more-double-what-official-reports-show>.
30. Lai H., Yang M., Sun M. et al. Risk of incident diabetes after COVID-19 infection: a systematic review and meta-analysis // *Metabolism.* 2022. Vol. 137. P. 155330. doi: 10.1016/j.metabol.2022.155330.
31. Leahy J. et al. Coronavirus Disease 2019: Considerations for Health Technology Assessment From the National Centre for Pharmacoeconomics Review Group // *Value Health.* 2020. Nov; Vol. 23, No. 11. P. 1423–1426. doi: 10.1016/j.jval.2020.09.003.
32. Lukomska E., Kloc K., Kowalska M. et al. Healthcare Resource Utilization (HCRU) and Direct Medical Costs Associated with Long COVID or Post-COVID-19 Conditions: Findings from a Literature Review // *J. Mark Access Health Policy.* 2025. Feb. 12; Vol. 13, No. 1. P. 7. doi: 10.3390/jmahp13010007.

33. Matsumoto C., Shibata S., Kishi T. et al. Long COVID and hypertension-related disorders: a report from the Japanese Society of Hypertension Project Team on COVID-19 // *Hypertens Res.* 2023. Mar; Vol. 46, No. 3. P. 601–619. doi: 10.1038/s41440-022-01145-2.
34. Ran J., Song Y., Zhuang Z. et al. Blood pressure control and adverse outcomes of COVID-19 infection in patients with concomitant hypertension in Wuhan, China // *Hypertens Res.* 2020. Nov; Vol. 43, No. 11. P. 1267–1276. doi: 10.1038/s41440-020-00541-w.
35. Sehurutshi A., Farooqui H., Chivese T. The Impact of COVID-19 on the HIV Cascade of Care in Botswana — An Interrupted Time Series // *AIDS Behav.* 2024. Aug; Vol. 28, No. 8. P. 2630–2638. doi: 10.1007/s10461-024-04388-x.
36. Semnani K., Esmaeili S. Nuances in the global impact of COVID-19 on tuberculosis control efforts: An updated review // *Medicine (Baltimore)*. 2025. Apr 18; Vol. 104, No. 16. P. e42195. doi: 10.1097/MD.00000000000042195.
37. Sewanan L.R., Clerkin K.J., Tucker N.R., Tsai E.J. How Does COVID-19 Affect the Heart? // *Curr. Cardiol. Rep.* 2023. Mar; Vol. 25, No. 3. P. 171–184. doi: 10.1007/s11886-023-01841-6.
38. Ssentongo P., Zhang Y., Witmer L., et al. Association of COVID-19 with diabetes: a systematic review and meta-analysis // *Sci Rep.* 2022. Vol. 12. P. 20191. doi: 10.1038/s41598-022-24185-7.
39. Taylor C.A., Patel K., Patton M.E. et al. COVID-19-Associated hospitalizations among U.S. Adults aged ≥65 years — COVID-NET, 13 states, January-August 2023 // *MMWR Morbidity & Mortality Weekly Report*. 2023. Vol. 72, No. 40. P. 1089–1094. <https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7240A3>.
40. Walker L.E. et al. An open label, adaptive, phase 1 trial of high-dose oral nitazoxanide in healthy volunteers: an antiviral candidate for SARS-CoV-2 // *Clin. Pharmacol. Ther.* 2022. Vol. 111. P. 585–594.
41. Wong M.K., Brooks D.J., Ikejezie J. et al. COVID-19 mortality and progress toward vaccinating older adults — World Health Organization, worldwide, 2020–2022 // *MMWR Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2023. Vol. 72, No. 5. P. 113–118. <https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7205a1>.
42. Wong R., Lam E., Bramante C.T. et al. Does COVID-19 Infection Increase the Risk of Diabetes? Current Evidence // *Curr. Diab. Rep.* 2023. Aug; Vol. 23, No. 8. P. 207–216. doi: 10.1007/s11892-023-01515-1.
43. World Health Organization (2023, December 31). COVID-19 vaccines | WHO COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/vaccines?n=0>.
44. World Health Organization (2024, November 10). COVID-19 cases | WHO COVID-19 dashboard. <https://data.who.int/dashboards/covid19/cases>.
45. Zhang J., Lu S., Wang X. et al. Do underlying cardiovascular diseases have any impact on hospitalised patients with COVID-19? // *Heart*. 2020. Vol. 106, No. 45. P. 1148–1153. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316909.
46. Zhang T., Mei Q., Zhang Z. et al. Risk for newly diagnosed diabetes after COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2022. Vol. 20. P. 444. doi: 10.1186/s12916-022-02656-y.
47. Zhou F., Yu T., Du R. et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study // *Lancet*. 2020. Vol. 395, No. 10229. P. 1054–1062. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.



В монографии в виде научных очерков рассматриваются взаимосвязи между процессами развития общества, освоением новых земель, биоценозами территорий, рождаемостью и народонаселением. Демографическая ситуация в различные периоды определялась общими закономерностями деторождения, эпидемиями и состоянием общества. В России даже на фоне больших потрясений в течение нескольких столетий отмечался прирост населения при высокой рождаемости, которая превосходила высокую смертность. Эпидемии, войны и политические события XX века, а также смена приоритетов в 1990-е годы наложили свой отпечаток и привели к сокращению численности населения. Рассмотрено влияние отдельных факторов в противодействии убыли населения.

Книга предназначена специалистам в области медицины, эпидемиологии и демографии и другим читателям, интересующимся историей Отечества.

## ГЛАВА 9

### НЕЙРОРЕАБИЛИТАЦИЯ И ПСИХОКОРРЕКЦИЯ ПАЦИЕНТОВ С ПОСТКОВИДНЫМ СИНДРОМОМ

*B. B. Рассохин, A. A. Яковлев, A. A. Книжникова, A. A. Барбарович,  
E. P. Исаева*

#### **9.1. Медицинская реабилитация в структуре оказания помощи пациентам с COVID-19**

Пандемия COVID-19 серьезно затронула как систему здравоохранения в целом, так и медицинскую реабилитацию (МР). Между тем ни в РФ, ни во многих странах мира системный подход к МР пациентов не сформировался, в том числе из-за наличия у пациентов после COVID-19 большого разнообразия нарушений, охватывающих нервную, бронхолегочную, сердечно-сосудистую и другие системы, расстройств психоэмоциональной сферы и др. Многие медицинские организации стационарного и амбулаторно-поликлинического звена (как частные, так и бюджетные) предлагают программы комплексного восстановительного лечения после перенесенного заболевания, функционируют площадки для онлайн-реабилитации пациентов. Однако еще рано говорить о существовании среди специалистов четкого понимания принципов МР пациентов с COVID-19: нет единого подхода к содержанию программ реабилитации, нет доказательной базы и грамотного статистически-достоверного ретроспективного анализа эффективности тех или иных методов МР в отношении данного контингента пациентов. И если основные мероприятия ранней МР пациентов после COVID-19 направлены на профилактику осложнений гиподинамии, нутритивную поддержку, респираторную реабилитацию, постуральную коррекцию, раннюю мобилизацию, циклический велокинез и т.д., то программы восстановления пациентов с отдаленными последствиями и проявлениями ПКС наименее структурированы и стандартизированы [17].

Согласно статье № 40, п. 1 Федерального закона Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» понятие МР трактуется следующим образом: «Медицинская реабилитация — это комплекс мероприятий медицинского и психологического характера, направленных на полное или частичное восстановление нарушенных и (или) компенсацию утраченных функций пораженного органа

либо системы организма поддержание функций организма в процессе завершения остро развивающегося патологического процесса или обострения хронического патологического процесса в организме, а также на предупреждение, раннюю диагностику и коррекцию возможных нарушений функций поврежденных органов либо систем организма, предупреждение и снижение степени возможной инвалидности, улучшение качества жизни, сохранение работоспособности пациента и его социальную интеграцию в общество». Таким образом, в самой формулировке термина «медицинская реабилитация» важная роль отведена вопросам психологических методов воздействия на пациента, а улучшение качества жизни, социальная и профессиональная адаптация определены, как целевые показатели процесса восстановления. Данная трактовка понятия медицинской реабилитации полностью совпадает с фундаментальной концепцией физической и реабилитационной медицины отдела физической и реабилитационной медицины Европейского Союза медицинских специалистов (European Union of Medical Specialists, EUMS).

Физическая и реабилитационная медицина (ФРМ) — это медицинская дисциплина, которая на научной основе охватывает мероприятия, направленные на улучшение физиологического и психического функционирования, используя физиологические механизмы (такие как рефлексы, функциональная адаптация и нейропластичность), а также физическую и психологическую подготовку [24]. В основе ФРМ лежат:

- биopsихосоциальный подход к реабилитации;
- этиологическая нейтральность — термин, принятый во всем мире для описания функционирования, как на индивидуальном, так и на популяционном уровнях, для управления характерными особенностями индивидуума в рамках любых реабилитационных программ и вмешательств;
- нацеленность на основную патологию, уровень функционального поражения и потенциал для восстановления (оптимизации) индивидуальной функции или предотвращение дальнейшего ограничения деятельности.

Способность участвовать в жизни общества зависит не только от функционирования личности, но и от окружающей среды и дополнительных факторов, влияющих на жизнь человека. В осуществлении биopsихосоциального подхода МР на практике принимают участие специалистов клинической психологии — полноценных участники лечебно-диагностического процесса в составе мультидисциплинарных реабилитационных бригад. Вместе с тем не преодолены некоторые проблемы интеграции медицинской психологии с клиническими дисциплинами, а также физической и реабилитационной медицины в рамках мультидисциплинарного подхода:

- отсутствуют принципы междисциплинарности на этапах МР, а также должный интерес к смежным дисциплинам у специалистов междисциплинарных бригад;
- четко не распределены роли в междисциплинарной бригаде, отсутствуют принципы общего равноправия и общей ответственности;

- недостаточно внимания уделяется психоэмоциональным и когнитивным изменениям у пациента со стороны клиницистов, если только эти изменения не носят ярко выраженный характер;
- в лечебном процессе мало внимания уделяется вопросам качества жизни, социальной, бытовой и профессиональной адаптации пациента;
- существенно недооцениваются терапевтические возможности суггестивных методов клиницистами, пациентами и их родственниками и т.д.

Принимая во внимание тот факт, что клиническая психология является немедицинской специальностью, в процессе ее интеграции в медицинскую практику возникают затруднения, связанные с нормативно-юридическими, этико-деонтологическими и экономическими ограничениями. Так, например, штатные расписания клинических подразделений согласно профильным приказам и утвержденным распоряжениям не всегда включают в состав клинических психологов, тарифы на оказание медицинской помощи не предполагают оплаты деятельности специалистов данного профиля, договоры добровольного медицинского страхования, как правило, не включают в перечень оказываемых медицинских услуг работу клинических психологов. Оптимальный путь решения данной проблемы — интеграция клинической психологии с физической и реабилитационной медициной, как направления комплексного применения немедикаментозных методов лечения, повышения доступности психологической помощи по разным профилям, поиска новых точек соприкосновения в рамках лечебно-диагностического процесса.

Об актуальности широкого использования методов МР наглядно говорит статистика прогрессивно растущей инвалидизации населения мира — глобальной тенденцией в обществе, оказывающей значительное влияние на развитие системы здравоохранения еще до начала пандемии COVID-19. В настоящее время прогнозируется увеличение инвалидизации в ближайшие годы в рамках разных профилей патологии, в том числе в категории состояний, так или иначе ассоциированных с перенесенной новой коронавирусной инфекций. При этом следует отметить, что на качество жизни людей с инвалидностью в странах и регионах оказывают влияние как физические, так и поведенческие, социально-бытовые и психологические барьеры. Около 26% населения в мире нуждаются в комплексной и продолжительной поддержке в связи с тяжелыми или умеренно тяжелыми нарушениями функций организма, согласно отчетам ВОЗ 75 млн человек ежедневно нуждаются в инвалидной коляске, 200 млн человек имеют умственную отсталость (уровень IQ<75), 1,7 млрд человек имеют нарушения коммуникативных навыков.

Еще одним показателем, демонстрирующим социально-экономическое значение комплексного сопровождения пациентов на этапах оказания медицинской помощи, является индекс DALY (от англ. disability-adjusted life year) — годы жизни, скорректированные по нетрудоспособности, т.е. показатель, оценивающий суммарное «бремя болезни», годы потерянной (утраченной) жизни и годы, прожитые с инвалидностью (ограничением трудоспособности). Различные

формы соматизированных расстройств, депрессивные состояния начинают занимать лидирующие позиции среди причин, как временной нетрудоспособности, так и стойкой инвалидизации. Среди негативно влияющих факторов принято выделять: стресс, связанный с состоянием здоровья в том числе близких и родных; профессиональный стресс; разрушение традиций отдыха и семейного общения; психологическую обстановку в ближайшем окружении. Пандемия COVID-19, несомненно, способствовала усугублению данной ситуации. В частности, в отчете The Royal College of Speech and Language Therapists (RCSLT) на основе анализа клинических проявлений ПКС сделал вывод о том, что по мере продолжения пандемии и роста числа людей с длительной формой COVID-19 психологи и логопеды столкнутся с растущим числом людей, которым потребуется поддержка в обществе для удовлетворения потребностей в коммуникативных навыках [30].

Такие отдаленные психоэмоциональные нарушения, ассоциированные с ПКС, как неустойчивость эмоционального фона с резкими перепадами настроения, депрессивные состояния, уныние, подавленность, меланхолия, низкий самоконтроль поведения, панические атаки, приступы тяжелой тревоги, в отдельных случаях суицидальные мысли, в сочетании с другими клиническими проявлениями (повышенное артериальное давление, нарушения сердечного ритма, боли, удышье, тошнота, головокружение и т.д.), безусловно, представляют комплекс новых медицинских проблем, требующих совершенствования подходов к МР.

## **9.2. Характер и этапы нейрореабилитации пациентов в постковидном периоде**

В 2020 г. были утверждены «Временные методические рекомендации: медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», включившие в себя маршрутизацию пациентов, МР при оказании специализированной медицинской помощи [3, 8]. Для реализации индивидуальной программы реабилитации в соответствии с ограничением жизнедеятельности рекомендовано использовать шкалу реабилитационной маршрутизации (ШРМ). В настоящее время практическое применение ШРМ, а также порядок специализированной реабилитации взрослых регламентированы приказом от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении порядка организации медицинской реабилитации взрослых» [14]. На сегодняшний день в разных странах мира рекомендованы к применению различные подходы к МР пациентов после COVID-19 или с ПКС. Принципиально все рекомендации базируются на классических принципах реабилитации, этапности и преемственности лечебных мероприятий с применением мультидисциплинарного подхода и активным использованием таких методов как, прежде всего, лечебная физкультура, психокоррекция, эрготерапия и др. [22, 36].

Наиболее сложным процессом на этапах МР пациентов с COVID-19 и/или ПКС является формирование адекватных условий для практической реализации принципа мультидисциплинарности в сочетании с персонифицированным

подходом, поскольку для грамотной и эффективной работы должны иметься единые четкие задачи, в процессе решения которых пациент и его близкие должны быть активными участниками: систематическое обсуждение диагноза, функционирования и активности, способности пациента участвовать в социальной жизни, потенциальных рисков и прогноза по заболеванию, согласование кратковременных и долгосрочных целей реабилитационного процесса, составление и коррекция плана мероприятий.

При наличии трехэтапной МР пациентов с COVID-19 осмотр и характеристика больного осуществляются с учетом многих параметров, а оценка эффективности проведенного лечения выполняется по разным критериям, в то время как есть универсальные инструменты, позволяющие одинаково эффективно проводить оценку реабилитационного уровня и реабилитационного потенциала пациента [18, 19].

Основной целью МР является снижение инвалидности и повышение независимости пациента от окружающих. В процессе работы мультидисциплинарной бригады формулируются краткосрочные, либо долгосрочные цели реабилитации на определенный период (например, 7 дней, 3 месяца и т.д.). Цель устанавливается по мнемоническому правилу SMART: S — Specific (Конкретный), M — Measurable (Измеримый), A — Attainable, Achievable (Достижимый), R — Relevant (Актуальный) и T — Time-bound (Ограниченный во времени) [29]. Следование правилу SMART на этапах осуществления МР позволяет достичь серьезных положительных эффектов:

- повысить комплаенс, приверженность терапии и соблюдение рекомендаций со стороны пациента и родственников пациента;
- повысить возможности адаптации в бытовой и профессиональной среде;
- существенно сократить моральные и материальные издержки со стороны пациента и его родственников;
- избежать неоправданных конфликтных ситуаций на уровне «пациент-врач», «пациент-лечебно-профилактическое учреждение», а также снизить процент жалоб;
- повысить раннее выявление психоэмоциональных состояний, требующих психотропной медикаментозной коррекции;
- снизить частоту неоправданных случаев стационарной госпитализации среди пациентов с высокой степенью психосоматизации;
- достичь социально-экономического эффекта в виде уменьшения дней временной нетрудоспособности и т.д.

В соответствие с приказом Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» для пациентов с новой коронавирусной инфекцией должна действовать общепринятая трехэтапная система МР (табл. 9.1) [14].

Между этапами реабилитации должна соблюдаться утвержденная последовательность и преемственность, а сами мероприятия по МР должны осуществляться с позиций мультидисциплинарного взаимодействия и персонифицированного

Т а б л и ц а 9.1  
Этапность медицинской реабилитации с соблюдением оценки по шкале реабилитационной маршрутизации для пациентов с COVID-19

Кол-во баллов	Описание состояния пациента	Рекомендация	
		2	3
0 баллов	Отсутствие нарушений функций, структур, жизнедеятельность сохранена полностью	Не нуждается в продолжении МР	Не нуждается в продолжении МР
1 балл	Отсутствуют проявления нарушений функций, структур, процессов жизнедеятельности. Несмотря на имеющиеся симптомы заболевания: а) может вернуться к прежнему образу жизни (работа, обучение), поддерживать прежний уровень активности и социальной жизни; б) тратит столько же времени на выполнение дел, как и до болезни; в) может выполнять физическую нагрузку выше обычной без слабости, сердцебиения, одышки	Легкое нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности: а) не может выполнять виды деятельности (управление транспортным средством, чтение, письмо, танцы, работа и др.) с той степенью активности, которая была до болезни, но может справляться с ними без посторонней помощи; б) обычная физическая нагрузка не вызывает выраженного утомления, слабости, одышки или сердцебиения. Чувство нехватки воздуха, слабость, потливость, стенокардия развиваются при значительном, ускоренном или особо длительном напряжении (усилии). Тест 6-минутной ходьбы ( $T\text{ШМ} > 425$ м. Тесты с $\Phi\text{Н} \geq 125$ Вт/ $\geq 7$ МЕ; в) может самостоятельно себя обслуживать (сам одевается и раздевается, ходит в магазин, готовит простую еду, совершает небольшие путешествия и перезды, самостоятельно передвигается); г) не нуждается в наблюдении; д) может проживать один дома без посторонней помощи $\geq 1$ недели	Направляется на III этап МР
2 балла			

П р о д о л ж е н и е т а б л и цы 9.1

	2	3
1	Умеренное нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности: а) может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; б) патологические симптомы в покое отсутствуют, обычная физическая нагрузка вызывает слабость, утомляемость, сердцебиение, одышку, потливость, стенокардия развивается при ходьбе на расстояние >500 м по ровной местности, при подъеме на >1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе, в нормальных условиях. ТШМ=301–425 м. Тесты с ФН=75–100 Вт; в) самостоятельно одевается, раздевается, ходит в туалет, если выполняет др. виды повседневной активности; г) нуждается в посторонней помощи при выполнении сложных видов активности: приготовление пищи, уборка дома, поход в магазин за покупками; д) может проживать один дома без посторонней помощи от 1 суток до 1 недели	Направляется на III этап МР
2	Выраженное нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности: а) умеренное ограничение возможностей передвижения; б) слабость, одышка, чувство нехватки воздуха, головокружение, потливость, боли в мышцах, стенокардия возникает при ходьбе 100–500 м по ровной местности, при подъеме на 1 пролет обычных ступенек, в среднем темпе и в нормальных условиях. ТШМ=150–300 м, тесты с ФН=25–50 Вт /2–3,9 МЕ; в) нуждается в посторонней помощи при выполнении повседневных задач: одевание, раздевание, посещение туалета, прием пищи и др.; г) в обычной жизни нуждается в ухаживании; д) может проживать один дома без посторонней помощи до 1 суток	Направляется на II этап МР
3	Грубое нарушение функций, структур и процессов жизнедеятельности: а) больной комфорточно чувствует себя только в состоянии покоя или прикован к постели, малейшие физические нагрузки приводят к появлению выраженной слабости, потливости, мышечных болей, сердцебиения, одышки, болям в сердце, головокружению. ТШМ<450 м; SpO <sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом не менее 93% у пациента без известного анамнеза ХОБЛ б) не может передвигаться самостоятельно без посторонней помощи; в) нуждается в постоянном внимании, помощь при выполнении всех повседневных задач: одевание, раздевание, туалет, прием пищи и др.; г) круглосуточно нуждается в уходе; д) не может быть оставлен один дома без посторонней помощи	Направляется на II этап МР

## Окончание таблицы 9.1

	1	2	3
6 баллов	Нарушение жизнедеятельности крайней степени тяжести: а) хроническое нарушение сознания: витальные функции стабильны; нейромышечные и коммуникативные функции глубоко нарушены; пациент может находиться в условиях структурного подразделения медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь по профилю «анестезиология и реаниматология» (реанимационное отделение); б) SpO <sub>2</sub> при дыхании атмосферным воздухом менее 90% у пациента без известного анамнеза ХОБЛ; площасть инфильтративных изменений легких более 50%; пейромышечная несостоятельность; психический статус в пределах нормы, глубокий двигательный дефицит, бульбарные нарушения		Направляется на II этап МР

MP — медицинская реабилитация; ФН — физическая нагрузка (велотретметрия/спирроэргометрия); ХОБЛ — хроническая обструктивная болезнь легких.

подхода. Эффективность реабилитационных мероприятий на этапах МР во многом определяется укомплектованностью штатов средним медицинским персоналом, наличием в составе бригады специалистов лечебной физкультуры (врач, инструктор, инструктор-методист), психологов, специалистов по нутритивной поддержке, а также средств технического обеспечения (механотерапевтические и роботизированные комплексы, вертикализаторы и т.д.).

Персонифицированный подход должен строиться на основании комплексной всесторонней оценки с помощью Международной классификации функционирования (МКФ).

Кроме того, с целью динамического наблюдения и объективизации состояния пациента рекомендовано использовать шкалы и опросники: шкала тяжести ПИТ-синдрома; шкалы BDI (Baseline Dyspnea Index, исходный индекс одышки) и TDI (Transition Dyspnea Index, динамический индекс одышки); шкала одышки mMRC (Modified Medical Research Council).

*I этап медицинской реабилитации: отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), а также палаты «красной зоны».* Задачи этапа: соблюдение принципов лечения положением, позиционирование в прон-позиции; ранняя респираторная реабилитация; нутритивная поддержка; Профилактика осложнений гиподинамии (пролежни, тромбоэмболии, контрактуры, инфекции мочевыводящих путей и т.д.); Постепенное восстановление толерантности к физическим нагрузкам; Коррекция последствий ПИТ-синдрома (PICS, синдром последствий интенсивной терапии, иммобилизационный синдром); Реабилитационные мероприятия по коррекции осложнений со стороны сопутствующей патологии; Формирование комплаенса и мотивации на продолжение реабилитационных мероприятий; Психологическая поддержка пациента и его близких.

*II этап медицинской реабилитации: специализированный реабилитационный стационар/отделение круглосуточного пребывания.* При госпитализации в рамках II этапа рекомендуется использовать следующие критерии: наличие реабилитационного потенциала (по оценке реабилитационной команды пациент может быть безопасно отлучен от ИВЛ, стабилен по витальным показателям);  $\geq 7$  дней с момента постановки диагноза COVID-19; не менее 72 часов без лихорадки и жаропонижающих средств; стабильные показатели интервала  $R-R$  по ЭКГ и  $SpO_2$ ; отсутствие отрицательной динамики, подтвержденной инструментальными методами исследования (по данным КТ (рентгенографии) или УЗИ легких); оценка по ШРМ — 4–6 баллов.

Мероприятия по медицинской реабилитации пациентов с COVID-19 должны быть направлены на восстановление функционирования пациента, для достижения чего потребуется решение следующих основных задач: улучшение вентиляции легких, газообмена и бронхиального клиренса; продолжение нутритивной поддержки; повышение общей физической выносливости пациентов; коррекция мышечной слабости; повышение мобильности; преодоление стресса, беспокойства или депрессии; коррекция нарушения сна.

**III этап медицинской реабилитации: амбулаторные учреждения здравоохранения, а также санаторно-курортные учреждения.** На данный этап МР рекомендовано направлять пациентов с COVID-19, имеющих реабилитационный потенциал, ШРМ 2–3 балла. Программа реабилитации должна быть строго индивидуальна, учитывая особенности сопутствующей патологии (ХОБЛ, бронхиальная астма, сахарный диабет, инсульты и/или инфаркты в анамнезе и т.д.). Аэробные нагрузки в среднем 3 раза в неделю продолжительностью 20–30 минут на протяжении 8–12 недель. Интервальные тренировки проводятся с использованием контролирующих устройств: пульсометров или фитнес-браслетов. Среди задач поздней реабилитации реконвалесцентов новой коронавирусной инфекции особое значение имеет коррекция клинических проявлений ПКС: астенического синдрома (усталость, снижение толерантности к различного вида нагрузкам); психоэмоциональных нарушений (депрессия, тревога, нарушение сна, раздражительность); когнитивных расстройств (снижение памяти и концентрации внимания, снижение темпов мышления, способности к запоминанию и умственной деятельности); головных болей и головокружений; мышечных болей; усиления симптомов ранее выявленных неврологических заболеваний (особенно болезнь Паркинсона, рассеянный склероз и др.); симптомов психиатрического спектра и др.

На этапах МР пациентов с COVID-19 имеют значение аппаратные методы реабилитации: активно-пассивная механотерапия, вертикалайзаторы, а также механизированные комплексы для эффективной укладки пациента в прон-позицию, велоэргометры, тредмил-системы, эллиптические тренажеры, аппараты с биологической обратной связью (БОС), системы БОС для коррекции дыхательной функции, а также психоэмоциональной коррекции, физиотерапевтические аппараты (лазеротерапия, электромиостимуляция, массаж в электростатическом поле, магнитотерапия, сухие парауглевислые ванны, гидромассажные и вихревые ванны, прессотерапия и т.д.), гипербарическая оксигенация, ингаляционные системы, галотерапия. Среди без аппаратных методик активно применяются нутритивная поддержка и сопровождение, дыхательная гимнастика, кардиотренировка, лечебная ходьба (терренкур, скандинавская ходьба и т.д.), массаж, нервно-мышечная релаксация, психокоррекция, акупунктура, кинезиотейпирование дыхательных мышц и диафрагмы и т.д.

### **9.3. Методология и реализация нейрореабилитации при COVID-19 и постковидном синдроме**

Комплексный междисциплинарный подход к МР важен при наличии у пациента тяжелых вариантов повреждения центральной и периферической нервной системы с формированием стойкого неврологического дефицита или переходом заболевания в хронический процесс. Среди наиболее тяжелых вариантов повреждения центральной и периферической нервной системы, ассоциированных с COVID-19 следует выделить: острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК), острую некротизирующую геморрагическую энцефалопатию, ме-

нингоэнцефалит, синдром Гийена-Барре, центральный pontинный миелинолиз в рамках осмотического демиелинизирующего синдрома. Кроме того, на сегодняшний день происходит формирование статистической базы данных о развитии различных неврологических заболеваний, как центральной, так и периферической нервной системы, в ранний (до 6 мес) и поздний (свыше 6 мес.) период после перенесенной новой коронавирусной инфекции COVID-19. Вопрос о роли COVID-19 в манифестации целого ряда мультифакториальных заболеваний нервной системы остается открытым. В том числе высказываются мнения о возможном влиянии и COVID-19 на дебют и течение таких заболеваний, как хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия, болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, болезнь двигательного нейрона и других нейродегенеративных и нервно-мышечных заболеваний.

В связи с многообразием клинических проявлений COVID-19, а также ассоциированных состояний, в процессе МР преимущественно имеют методы и технологии, позволяющие осуществлять мультимодальное воздействие на организм пациента с учетом конкретных реабилитационных мишеней. В рамках решения данных задач можно рекомендовать следовать принципу *нейромышечной активации* (*HMA*) — концепции физической и реабилитационной медицины, основанной на принципах нейропластичности и комплексного применения реабилитационно-диагностических кинезиологических модулей, направленных на достижение эргonomичной работы функционально-взаимосвязанных мышечно-суставных групп, в том числе посредством активации глубоких мышц, миофасциальных и миовисцеральных связей, а также стимуляции центральной и периферической нервной системы через элементы биологической обратной связи.

Основным фактором НМА являются специальные физические упражнения, влияющие на регуляторную и моторную функции, а механизм их действия заключается в рефлекторной стимуляции определенных звеньев нервной системы, отвечающих за мышечное сокращение. Концепция НМА — результат взаимной интеграции ряда кинезиотерапевтических методик: проприоцептивная нейромышечная фасилитация (ПНФ, Proprioceptive Neuromuscular Facilitation (PNF), эрготерапия и ADL-тренинг (Activity in Daily Life, повседневные движения), терапия Маллиган, Войта и Бобата и др. При эффективном применении НМА реализуется персонифицированный и мультидисциплинарный подход к топической и функциональной оценке пациента, поиску оптимальных условий реализации применяемых методик с активным воздействием на мишени в зависимости от диагноза, потенциала и реабилитационной цели, актуального функционального дефицита, двигательных возможностей пациента, имеющегося коморбидного фона и т.д.

Процедуры НМА могут проводиться при комбинировании реабилитационно-диагностических технологий, логичном последовательном построении программ реабилитации в рамках условно классических техник активно-пассивной гимнастики с применением дополнительных средств реабилитации (бо-

дебар, фитбол, балансировочный диск и т.п.), а также аппаратного (в том числе высокотехнологичного) оборудования с учетом реабилитационных мишеней:

- когнитивная сфера (концентрация внимания, память, мышление, гноэзис, праксис и др.);
- зрительный и слуховой анализатор;
- речевая функция;
- эргономика двигательных актов и статодинамических паттернов;
- мышечный тонус и мышечная сила;
- постуральная устойчивость, баланс равновесия и координация движений;
- проприоцептивная сфера;
- статика и динамика опорно-двигательного аппарата и его отдельных суставно-мышечных сегментов.

Основные терапевтические возможности методик НМА в процессе нейро-реабилитации следующие: коррекция проявлений сенсорного дефицита (уменьшение онемения в конечностях, а также проявлений парестезии), снижение выраженности или полное устранение нейропатического болевого синдрома, синдрома беспокойных ног, коррекция проявлений моторного дефицита (повышение силы в мышцах верхних и нижних конечностей, повышение толерантности к физической нагрузке, восстановление эргономики простых и сложных двигательных паттернов, скоростных и амплитудных показателей и т.д.), улучшение статических функций, поддержание баланса равновесия (за счет уменьшения выраженности сенситивного компонента атаксии и других моторных функций), улучшение координации движений, коррекция вегетативных нарушений (например, улучшение тазовых функций — контроль мочеиспускания, моторика кишечника), стабилизации системной гемодинамики, адаптация к вертикализации, улучшение психоэмоционального фона и др.

Физическую и реабилитационную медицину с использованием принципов НМА можно рассматривать как взаимоинтегрированный комплекс с привлечением биopsихосоциального подхода (активное вовлечение в реабилитационный процесс когнитивной сферы и эмоционально-волевых структур) и учетом доменов нарушения функционирования, которые определены МКФ.

Программы реабилитации по концепции НМА для пациентов с симптомами ПКС должны предполагать:

- 1) воздействие на когнитивную сферу — память, концентрация внимания, скорость принятия решений, праксис, гноэзис, зрительный контроль;
- 2) активное вовлечение двигательной системы, сочетанная работа верхних и нижних конечностей, упражнения с воздействием на компонент мышечного тонуса в руках и ногах, постепенное повышение толерантности к физическим нагрузкам, увеличение объема движений и мышечной силы. Данный тренинг можно сочетать с проведением перед занятиями процедуры ТМС, а также с ФЭС, TECAR задействованных в процессе тренировки мышечных групп;

3) алгоритмы упражнений на координацию и баланс равновесия, с акцентом на сенситивный компонент атаксии;

4) упражнения, предполагающие активизирующее воздействие через мышечно-висцеральные связи на органы малого таза и кишечник для пациентов со склонностью к запорам и нарушениям мочеиспускания при выраженных явлениях автономной нейропатии (задержка, в том числе императивные позывы и/или неудержание мочи). Данный тренинг с целью повышения эффективности можно сочетать с процедурами ФЭС и/или магнитной стимуляции высокой интенсивности мышц тазового дна;

5) упражнения с вовлечением чувствительной сферы (в том числе глубокой чувствительности);

6) упражнения с укреплением опорно-двигательного аппарата, адаптацией к статодинамическим нагрузкам, стабилизацию ключевых опорных сегментов конечностей — тазобедренный, коленный и голеностопный сустав, увеличение амплитуды движений в плечевом суставе и т. д. Данный тренинг рекомендуется сочетать с применением кинезиологического тейпирования, ФЭС и при необходимости ортезирования;

7) упражнения на отдельные суставно-мышечные сегменты при преимущественном повреждении отдельных периферических нервов — туннельные невропатии срединного, локтевого, лучевого, малоберцового нервов и т.д.

Современный этап развития физической и реабилитационной медицины во многом базируется на внедрении в клиническую практику высокотехнологичных инновационных аппаратных методик, среди которых стоит выделить механотерапию (в том числе роботизированную), комплексы виртуальной и дополненной реальности, мозг-машичные интерфейсы, технологии биологической обратной связи (БОС) (рис. 9.1, а), продукты биоинженерии (протезирование, ортезирование и т.д.), функциональную электромиостимуляцию (ФЭС), транскринальную магнитную стимуляцию (ТМС), технологию магнитной стимуляции высокой интенсивности HIFEM (High-Intensity Focused Electro-Magnetic), TECAR-терапию (Transfert Electrical Capacitive And Resistive), биоакустическую коррекцию и др.

Особый интерес для практикующих специалистов физической и реабилитационной медицины и разработчиков реабилитационного оборудования представляет эффективное комбинирование используемых реабилитационных технологий в одном аппарате или линейке взаимодополняющих аппаратов. В первую очередь речь идет о комплексах, позволяющих проводить реабилитацию с одновременным применением механизированной активно-пассивной кинезиотерапии, совмещенной с ФЭС и БОС, а выполнять полноценную функциональную диагностику нарушений движения, координации, баланса, когнитивной сферы и др., что имеет ключевое значение в реабилитации пациентов с ПКС.

Комплексное стимулирующее воздействие на опорно-двигательный аппарат, мышечную, центральную и периферическую нервную системы с активацией процессов нейропластичности, несомненно выше при возможности одновре-

менного воздействия разных физических факторов, в том числе звуковых и визуальных сигналов разной модальности.

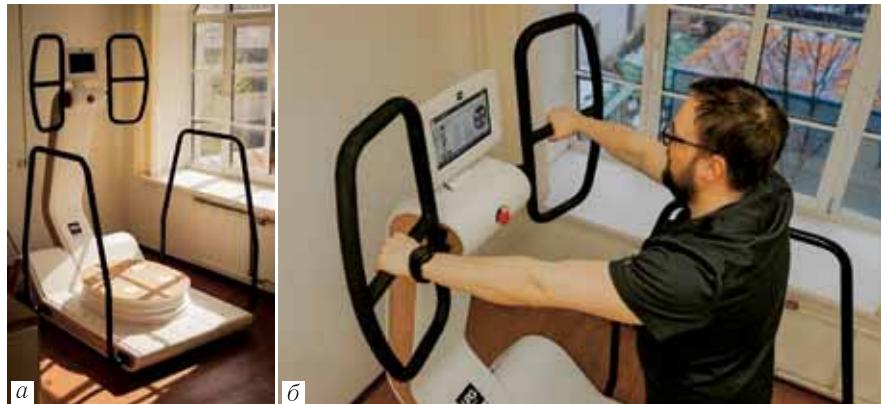


Рис. 9.1. Процедура стабилометрического тренинга с применением аппарата с БОС «Huber 360 MD»

Собственный опыт использования технологии нейромышечной активации со стабилометрическим тренингом при реабилитации пациентов после COVID-19 указывает на высокую эффективность применения стабилометрической платформы «Huber 360 MD» с БОС, интерактивным дисплеем, с программным управлением, позволяющим дозировать амплитуду и интенсивность движения, проводить комплексную диагностику, «имитировать» и оптимизировать любые формы нагрузок, исходя из функциональных возможностей пациента, его неврологического дефицита, когнитивного статуса, общей толерантности к физическому тренингу. Применение технологии «Huber 360 MD» во время процедур по программам НМА позволяет проводить последовательное адаптивное обучение правильным движениям с восстановлением эргономики и двигательного стереотипа с последующим нейрорефлекторным закреплением. Диапазон двигательной активности в процессе НМА с применением «Huber 360 MD» практически неограничен: возможно выполнение сложного движения с элементами ротации в сочетании с выполнением движения в косой плоскости, процедуры могут проводиться из положения сидя и/или стоя, в режимах утяжеления нагрузки или ее оптимизации под возможности пациента и т.д. [33].

Упражнения НМА проводятся в закрытой кинематической цепи с соблюдением принципа мышечного синергизма, на нестабильной платформе с использованием изотонически-изометрических сокращений в пассивном и активном режиме с возможностью дозированной регуляции с помощью БОС. БОС или biofeedback является нефармакологическим методом лечения с использованием специальной аппаратуры для регистрации и усиления «обратного возврата» пациенту физиологической информации. Основной задачей метода является обучение саморегуляции. Обратная связь облегчает процесс обучения физиологическому контролю. Оборудование с элементами внешнего контроля делает доступной для пациента информацию, в обычных условиях им не восприни-

маемую. Для тренировки способности к саморегуляции и повышения лабильности регуляторных механизмов используются зрительные, слуховые, тактильные и другие сигналы-стимулы. Занятия с применением БОС не показаны пациентам, не способным к пониманию инструкций и их выполнению (например, при грубых нарушениях когнитивных функций или утрате ясного сознания). Данные занятия требуют от пациента активного и сознательного участия в лечебном процессе, поэтому их эффективность будут напрямую зависеть от мотивации пациента, его личностных особенностей и когнитивного статуса. Комплексная оценка эффективности реабилитации при тренировке с помощью БОС, в том числе основных физиологических параметров (показатели электрической активности мышц, стабилограммы, гониограммы), качественный и количественный анализ статических и кинетических параметров, таких как баланс равновесия, симметричность нагрузки и движения, способность к нагрузке, сила, координация, реакция, когнитивные функции (память, концентрация внимания и т.д.), позволяет контролировать увеличение амплитуды движения в суставах, восстановление управления движениями в суставах, увеличение мышечной силы при вялых парезах и др., дает возможность проводить занятия как с мобильными, так и с маломобильными пациентами, имеющими грубые нарушения повседневной двигательной активности (рис. 9.1, б).

Тренировочный режим подбирается индивидуально и корректируется в процессе занятий в зависимости от полученных данных предварительного тестирования, с учетом латерализации и выраженности двигательного дефекта, а также ряда иных параметров оценки повседневной жизненной активности пациента [25].

В ходе занятий решаются следующие задачи: восстановление статического и динамического стереотипа, отработка устойчивости вертикальной позы и совершенствование навыков ходьбы, тренировка силы и выносливости, уменьшение спастичности мышц верхних и нижних конечностей, стимуляция работы мышц тазового дна и кишечника (что немаловажно при таких проявлениях, как запор и неудержание и/или задержка мочи), стимуляция поверхностной и глубокой чувствительности за счет активации процессов афферентации, стимулирование когнитивной сферы, обучение приемам самостраховки при выполнении действий бытового повседневного характера (снижающие риск падений и травматизации), обучение правильному использованию дополнительных технических средств опоры (ортезов, ходунков, тростей и т.д.), эффективная коррекция нарушений в комбинации с техниками PNF и многие другие. Подобная тренировка с использованием аппарата «Huber 360 MD» позволяет провести нейромышечную активацию как поверхностных, так и глубоких мышц с усиливанием проприоцепции и экстероцепции, потенцировать подсознательную активацию стабилизирующей мышечной группы. Мультимодальное воздействие на опорно-двигательный и нервно-рецепторный аппарат проявляется коррекцией статического и динамического паттернов, оптимизацией координации и постурального баланса, мышечного тонуса, увеличением объема движений,

стимуляцией трофики нервно-мышечного аппарата [23]. С учетом минимальной нагрузки на кардиопульмонарную систему реабилитация с помощью аппарата «Huber 360 MD» может проводиться и у пациентов на ранних стадиях ПКС, и у имеющих выраженную сопутствующую патологию сердечно-сосудистой и дыхательной систем (при условии отсутствия декомпенсации) с использованием кардиодатчика.

При работе с пациентами с речевыми и/или когнитивными расстройствами работа с использованием «Huber 360 MD» может осуществляться с одновременным привлечением к процедуре инструктора ЛФК, а также логопеда и медицинского психолога для улучшения коммуникации с пациентом, стимуляции его вовлеченности в процесс тренинга и дополнительной мотивации путем достижения четкого понимания реабилитационных целей и задач. При нарушении функции праксиса желательно привлечение к процессу занятий эрготерапевта. Специалист функциональной диагностики (нейрофизиолог) осуществляет сопровождение реабилитационного процесса выбором методов и режимов дополнительной нейростимуляции (до и/или во время процедур НМА) — ТМС, функциональная электромиостимуляция (ФЭС), а также методов объективного функционального контроля в течение курса тренировок — контроль электроэнцефалографии (ЭЭГ), электронейромиографии (ЭНМГ), контроль пульса, артериального давления, сатурации кислорода.

Данные, полученные при стабилометрии, обрабатываются с помощью специальных программ, в том числе с определением КР — параметр, характеризующий взаимоотношение между зрительной и проприоцептивной системами, выраженный в процентах, определяется отношением площади статокинезограммы в положении «глаза открыты» к таковой в положении «глаза закрыты».

Технология «Huber 360 MD» предполагает проведение семи основных диагностических тестов.

- I. Тест на стабильность.
- II. Тест стойка на одной ноге.
- III. Тест ходьба (Фукуда) ходьба с высоким поднимание колена в течение 50 секунд.
- IV. Тест пределы устойчивости.
- V. Тест ограничение движения.
- VI. Тест на силу.
- VII. Тест на координацию.

Одной из перспективных концепций в рамках практической реализации комбинирования реабилитационных технологий на основе преформированных физических факторов является технология HIMALAS (High-intensity magnetolaser stimulation), предлагающая сочетанное одномоментное терапевтическое воздействие высокоинтенсивного магнитного поля и лазера с длиной волны 650 нм, что существенно повышает эффективность лечебно-реабилитационных процедур (рис. 9.2).

HIMALAS — современная неинвазивная физиотерапевтическая технология, использующая в качестве преформированных физических факторов ку-

мулятивное и единовременное воздействие локального фокусированного магнитного поля высокой интенсивности (HIFEM) и лазеротерапию низкой интенсивности (LLLT, low-level laser therapy).



**Рис. 9.2.** Процедура HIMALAS-терапии: *а* — при миофасциальном болевом синдроме; *б* — в процессе стабилизации опорно-двигательной функции нижней конечности

Важно понимать, что эффективность реабилитации зависит не только от наличия в нашем распоряжении высокотехнологичного оборудования. Взаимодействие специалистов разного профиля при выборе той или иной технологии (врачей ФРМ, клинических специалистов, врачей лечебной физкультуры (ЛФК) и спортивной медицины, физиотерапевтов, мануальных терапевтов и остеопатов, рефлексотерапевтов, медицинских сестер, специалистов по массажу, инструктора ЛФК), а также психологов, логопедов, эрготерапевтов, специалистов по адаптивной физической культуре, инженеров-технологов, специалистов по ортезированию и протезированию, разработчиков компьютерных технологий), рациональное комбинирование методов реабилитации и отдельных физических факторов, а также разработка персонифицированных программ, протоколов и алгоритмов остаются ключевыми факторами.

Классические гимнастические комплексы лечебной физкультуры назначаются врачом-специалистом индивидуально в каждом конкретном случае, учитывая толерантность пациента к физической нагрузке, спектр сопутствующих патологий, эмоциональный настрой пациента и ряд других клинических особенностей, учитываемых при всесторонней оценке функционального дефицита пациента. Индивидуальная гимнастика проводится по классическим принципам, а именно специальные упражнения чередуются с общеукрепляющими. Упражнения предполагают включение в процесс занятий верхних

и нижних конечностей как проксимальных, так и дистальных отделов. Упражнения выполняются в медленном или среднем темпе, симметрично, с одной амплитудой. Акцент делается не на скорости движений, а на их эргономичности, физиологичности и качественной оценке. Упражнения могут выполняться как стоя, так и сидя, для ослабленных и лежачих пациентов — в постели. Продолжительность индивидуального занятия зависит от толерантности пациента к предложенным нагрузкам, показателей гемодинамики.

Арсенал реабилитационных методов, применяемых в рамках ЛФК, НМА и кинезиотерапии при ПКС, достаточно широк:

- классические комплексы гимнастических упражнений для верхних и нижних конечностей, направленные на восстановление работы мышц и стимулирующие трофику мягких тканей у пациентов с явлениями как моторной, так и сенсомоторной нейропатии;
- стабилографическая тренировка на стабилоплатформах с БОС, направленная на стимуляцию глубокой и поверхностной чувствительности, улучшение координации движений, а также тренировку баланса равновесия. Стабилотренировка наиболее эффективна в случаях выраженных явлений сенситивной атаксии;
- активно-пассивная механотерапия (в том числе роботизированная) с классическими вариантами циклической тренировки для верхних и нижних конечностей при явлениях периферической дистальной сенсомоторной нейропатии;
- специализированные кинезиотерапевтические комплексы упражнений с использованием нейроортопедических костюмов для пациентов с выраженным моторным компонентом полинейропатии, нарушениями глубокой и поверхностной чувствительности и нарушениями координации движений, в том числе атаксической походкой и степпажом;
- кинезиотейпирование верхних и нижних конечностей с целью улучшения трофики мягких тканей дистальных отделов конечностей, а также усиления стимуляции проприоцептивной сферы;
- PNF-терапия — это одна из методик кинезиотерапии, а именно проприоцептивное нейромышечное проторение (P — proprioceptive, N — neuromuscular, F — facilitation), направленное на восстановление функциональных связей между отдельными нервыми волокнами и зонами двигательных представительств в коре головного мозга, и мышцами, непосредственно осуществляющими движение;
- различные варианты массажа, также направленные на улучшение трофических функций в конечностях, в том числе методики самомассажа.

Среди современных методов физиотерапии при реабилитации пациентов с новой коронавирусной инфекций COVID-19 следует выделить такие как: транскраниальная магнитная стимуляция, магнитная стимуляция высокой интенсивности, лазеротерапия низкой, средней и высокой интенсивности (с длиной волны 1064 нм). Кроме того, есть данные об эффективности применения

внутривенным технологиям лазерного освещивания крови (ВЛОК) у пациентов после перенесенного COVID-19 [12, 16].

#### **9.4. Коррекция когнитивных нарушений у пациентов в постковидном периоде. Собственный опыт**

В рамках реализации МР, основанной на концепции НМА, при проведении процедур психотерапии, психокоррекции и психорелаксации могут активно применяться современные аппаратные реабилитационные технологии с элементами биологической обратной связи (БОС), виртуальной и/или дополненной реальности. Интенсивное развитие инновационных и высокотехнологичных методов реабилитационной помощи создает широкие возможности для новых точек соприкосновения клинической психологии с физической и реабилитационной медициной. Наш опыт указывает на то, что в рамках осуществления программ нейрокогнитивного тренинга пациентов с проявлениями ПКС высокие реабилитационно-диагностические возможности имеет отечественный аппаратно-программный комплекс (АПК) «Светофон», при использовании которого можно отметить улучшение таких функций, как концентрация, устойчивость, переключаемость, распределение, улучшение темпа психической деятельности, увеличение объема активного внимания и работоспособности, снижение скорости истощения.

Особенно хорошие результаты в рамках нейрокогнитивного тренинга демонстрируют программы комбинированного применения технологий реабилитации (психокоррекция, транскраниальная магнитная стимуляция и использование АПК «Светофон»).

Нейрокогнитивный тренинг — комплекс мероприятий основой которых является целенаправленная управляемая тренировка познавательных процессов, к которым относятся мышление, речь, восприятие, воображение, внимание и память. Этот подход использует специальную регулярную практику для выполнения структурированных задач с прямой целью улучшения или поддержания когнитивных способностей.

В реабилитационно-диагностическом комплексе АПК «Светофон» для тренировки способности к саморегуляции и повышения лабильности регуляторных механизмов в технологии «Светофон» используется зрительные, слуховые, тактильные и другие сигналы-стимулы. Комплексное стимулирующее воздействие на опорно-двигательный аппарат, мышечную, центральную и периферическую нервную системы с активацией процессов нейропластичности, несомненно, выше при возможности одновременного воздействия разных физических факторов, в том числе звуковых и визуальных сигналов разной модальности. Возможность комбинирования эффекта биологической обратной связи, воздействия на зрительный анализатор, когнитивную и эмоционально-волевую сферу, посегментарного и дозированного вовлечения опорно-двигательного аппарата, воздействия на проприоцептивную систему, структуры, обеспечивающие постуральный баланс, кинематику и эргономику двигатель-

ных актов являются несомненным преимуществом рассматриваемой технологии в процессе реабилитации пациентов с ПКС.

Привлечение клинических психологов в процессе разработки технологий биологической обратной связи, дополненной виртуальной реальностью (AR и VR), компьютерных программ когнитивной диагностики и когнитивного тренинга, систем в основе которых лежат технологии бионического протезирования, мозг-машинных интерфейсов имеет колossalное практическое значение. На этапах реализации подобных технологий взаимодействие предполагает совместную работу психологов, инженеров-технологов, ИТ-специалистов, клиницистов, нейрохирургов, нейрофизиологов, эрготерапевтов и физических терапевтов. Мозг-машинные интерфейсы (или нейроинтерфейс, интерфейс «мозг — компьютер») — это, в широком смысле, устройство для обмена информацией между мозгом и внешним устройством (компьютером, экзоскелетом, искусственными органами чувств, бытовыми устройствами или инвалидной коляской).

Еще одной аппаратной технологией, которую можно рекомендовать к применению при коррекции психоэмоциональных и когнитивных нарушений при ПКС является отечественная система ПРАК (программно-аппаратный резонансно-акустический реабилитационный комплекс), которая воздействует на оба полушария мозга сочетанием специальных аудио-, видео- и светосигналов, стимулирующих процесс выработки эндорфинов, энкефалинов и серотонина, предназначенная для проведения психосоматической коррекции методом светозвуковой стимуляции мозга. При стимуляции мозга звуковыми сигналами близкой частоты по разным каналам (наушники правый и левый) возникают акустические бинауральные биения или бинауральные ритмы в полости головного мозга. Частоты биений лежат в диапазоне ЭЭГ- и ЭКГ-сигналов. Создаваемая последовательность действующих сигналов звуковых частот и их сочетания производится с помощью персонального компьютера по специально разработанной программе [2].

Аппаратно-программный комплекс для коррекции психосоматического состояния человека с помощью запрограммированных резонансно-акустических колебаний сигналов ЭЭГ (Кап КПС-«Экран») использовался в рамках лечебных и реабилитационных мероприятий в течение трехмесячной апробации на базе 2-го неврологического отделения ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Минздрава России. В апробации приняли участие 40 пациентов с постковидными нарушениями, которые находились на стационарном лечении с жалобами на нарушения сна, выраженной тревожной и депрессивной симптоматикой, из них: 17 мужчин, 23 женщины, средний возраст  $44 \pm 6,12$  года. Всем пациентам были проведены от 4 до 12 процедур с применением системы ПРАК на протяжении двух недель госпитализации, в рамках психологического сопровождения, совместно с тренинговыми занятиями и психологическим консультированием. На первой и последней консультации проводилось психодиагностическое исследование эмоционально-аффективной сферы с помощью методики «Четырехмерный опросник для оценки дистресса, депрессии, тревоги и соматизации (Dutch

Four-Dimensional Symptoms Questionnaire, 4DSQ)», 8-цветового теста Люшера, структурированного клинико-психологического интервью.

В результате проведенного исследования было установлено, что у 87,5% пациентов, которым было назначено курсовое применение ПРАК, наблюдались признаки снижения тревожной симптоматики и уменьшение соматических симптомов (по 4DSQ), при отсутствии направленной на это медикаментозной терапии.

Из 12 пациентов, предъявивших жалобы на трудности в засыпании или поверхностный сон, 8 отметили значительное улучшение качества сна по субъективной оценке. Большинство больных засыпали во время процедуры в режиме «сон».

Бинауральное воздействие использовалось также для снижения болевого синдрома у пациентов с болевыми синдромами различной локализации, в соответствии с методическими рекомендациями в режиме «релаксация». Несмотря на то, что рекомендуемый курс составляет 13–15 бинауральных воздействий, снижение интенсивности болевого синдрома наблюдалось при более коротком воздействии, а также положительно коррелировало с возрастанием общего количества процедур.

По результатам клинико-психологического структурированного интервью после серии бинауральных воздействий абсолютное большинство пациентов стали отмечать значительное релаксационное воздействие процедуры, субъективное чувство снижения общего психоэмоционального напряжения и мышечного тонуса, улучшение качества сна. В ходе исследования ни один из пациентов не отметил ухудшения состояния или каких-либо побочных эффектов от процедуры.

Можно отметить безопасность, простоту и высокую универсальность метода для пациентов психосоматического и неврологического профиля, в том числе в рамках комплексной реабилитации пациентов с ПКС. Метод на основе бинаурального акустического воздействия обогащает инструментарий МР, легко интегрируется и адаптируется в существующие методы клинико-психологического сопровождения.

К технологиям, которые применяются в настоящее время в рамках комплексных мероприятий психокоррекции у пациентов с ПКС, следует отнести ритмическую *транскраниальную магнитную стимулацию (TMC)* — современную физиотерапевтическую технологию неинвазивного транскраниального воздействия на головной мозг, при котором меняющееся магнитное поле создает в определенных участках головного мозга наведенные электрические токи, влияющие на поляризацию мембран нейронов. ТМС преимущественно применяется в неврологии, психотерапии и психиатрии и обладает обезболивающим, противотревожным и антидепрессивным действием, эффективностью при нарушениях двигательных функций после инсульта, вероятными терапевтическими эффектами при болезни Паркинсона, фибромиалгии, постинсультной афазии и различных других патологиях центральной и периферической нервной системы. ТМС может применяться как метод диагностики, так и как лечебно-реабилитационная технология. На сегодняшний день в клинической

практике преимущественно используются лечебно-реабилитационные возможности ТМС, однако можно рассматривать и вспомогательный диагностический потенциал методики при таких патологиях, как болезнь двигательного нейрона (в том числе боковой амиотрофический склероз), нейродегенеративные заболевания (болезнь Паркинсона, хорея Гентингтона и др.), а также в процессе транскраниальной навигации при составлении «карты» головного мозга, т.е. картирование (определение локализации) моторных и немоторных функций в коре головного мозга, что важно при проведении различных операций на головном мозге. Аппараты, применяемые для ТМС, состоят из основных ключевых технических элементов, в том числе генератор сильноточных импульсов, катушка магнитного поля, блок охлаждения (водный, масляной), компьютер, позволяющий программировать частоту и ритм магнитных импульсов.



Рис. 9.3. Процедура ритмической транскраниальной магнитной стимуляции

Под действием магнитного поля возникает деполяризация мембран нервных клеток в начальных отделах аксонов пирамидных клеток и во вставочных нейронах, что приводит к вторичному возбуждению мотонейронов. Затем распространение возбуждения происходит по кортикоспинальным трактам к спинальным мотонейронам с последующим сокращением мышц.

Процедура ТМС состоит из серии импульсов с определенной частотой, при этом различают низкочастотную стимуляцию (1 Гц и менее) и высокочастотную стимуляцию (более 5 Гц). Низкочастотная стимуляция вызывает тормозные воздействия, а высокочастотная — возбуждающие. Лечебная процедура ТМС в зависимости от показаний и параметров лечебно-реабилитационного протокола может длиться в среднем от 40 сек до 40 мин.

Противопоказания к ТМС связаны с наличием магнитных имплантированных материалов, расположенных в зоне воздействия электромагнитного поля:

- 1) наличие внутричелюстных металлических имплантатов;
- 2) наличие имплантированного кардиостимулятора (теоретический риск, поскольку зона действия магнитного поля обычно не достигает зоны, где расположен стимулятор или идущие от него провода и электроды);

3) наличие имплантированных металлических шунтов, помп, насосов (при условии их расположения в непосредственной близости от индуктора магнитного поля);

4) наличие несъемных слуховых аппаратов и кохлеарных имплантатов;

5) наличие имплантированных приборов для глубокой стимуляции мозга (DBS), так как электромагнитная индукция оказывает влияние на кабели, находящиеся в мозге, меняя их функциональное воздействие на ткани-мишени.

ТМС является методом, одобренным для лечения депрессии. Электромагнитный койл во время процедуры ТМС располагается таким образом, что фокус воздействия направлен на зону дорсолатеральной префронтальной коры (ДЛПФК) (**рис. 9.4, б**). Стимуляция зоны ДЛПФК приводит к ремодулированию работы звеньев серотонинергической системы с активацией нейронных контуров головного мозга и развитием антидепрессивного эффекта. В свою очередь, активация ДЛПФК способствует взаимной ремодуляции работы вентромедиальной префронтальной коры (ВМПФК), миндалевидного тела, а затем центрамиmonoаминовойнейротрансмиттернойсистемы в стволе мозга. Конечным результатом такой стимуляции будет monoаминовая модуляция. Во время проведения процедур ТМС также происходит локальное высвобождение нейромедиаторов из окончаний аксонов ДЛПФК в находящейся под воздействием электромагнитного поля области головного мозга.

В исследовании Л. А. Малькевича и соавт. (2022) с применением ТМС у пациентов с ПКС продемонстрировано достоверное снижение уровня личностной невротизации, тревоги и депрессии, улучшение общего самочувствия, повышение активности и настроения и, как следствие, улучшение качества жизни пациентов после перенесенной коронавирусной инфекции [10].

ТМС также является эффективным дополнительным методом нефармакологической коррекции у пациентов с ПКС болевого синдрома различной локализации, который вероятно связан с нарушением функционирования анциркулятивной системы [7, 28]. Кроме того, тревога и депрессия также могут усиливать восприятие боли. В условиях стресса и неопределенности пациенты становятся более чувствительными к боли, что требует комплексного подхода к их лечению [1]. Посредством ТМС (стимуляция частотой от 5 до 20 Гц), подаваемой на прецентральную извилину (область M1), можно получить обезболивающий эффект через модуляцию нейрональной активности в болевых сетях и ноцицептивных тормозных структурах не только локально, но и в отдаленных областях мозга, участвующих в обработке или контроле ноцицептивной информации, что приводит к облегчению боли. Вовлекаются нейротрансмиттерные системы: опиоидергические, глутаматергические, габаергические. Другие корковые мишени также могут представлять потенциальный анальгетический интерес, например, дорсолатеральная префронтальная или инсулярная кора. Один сеанс ТМС вызывает максимальное облегчение боли через два-три дня и может продолжаться в течение нескольких недель после стимуляции, поэтому для

терапевтических целей необходимы повторные сеансы ТМС. Уменьшение боли, вероятно, связано с процессами долгосрочной синаптической пластиности.

### **9.5. Опыт психологической реабилитации пациентов, перенесших COVID-19**

Ситуация с пандемией COVID-19 существенно способствовала практическому сближению клинических дисциплин с медицинской психологией при непосредственном содействии системы физической и реабилитационной медицины, оказалась катализатором беспрецедентного развития междисциплинарного взаимодействия в системе здравоохранения. В частности, клинические психологи стали незаменимыми участниками работы междисциплинарных бригад «красных зон ковидных стационаров». В 2020 г. в разгар пандемии COVID-19 ФМБА России были подготовлены и утверждены «Рекомендации по психологическому сопровождению целевых групп в медицинском учреждении в условиях пандемии COVID-19», в первую очередь персонала медицинских учреждений (руководители и административно-управленческий персонал; врачи, средний медицинский персонал, обслуживающие и технический персонал), пациентов с COVID-19, родственников и близких пациентов, а также родственников и близких врачей, родственников и близких умерших пациентов.

Среди наиболее частых психологических проблем пациентов с COVID-19: страх умереть, повышенное чувство тревоги и страх потерять средства к существованию, неспособность работать во время изоляции и страх быть уволенным с работы, страх социального исключения, страх находиться на карантине длительное время, растерянность и бессилие, тревога за своих близких, страх повторного заражения; интерпретация любых изменений в самочувствии как ухудшения динамики картины болезни, либо состояния хронических и неизлечимых заболеваний вызванных COVID-19, чувство одиночества и сниженного настроения из-за изоляции.

Психологические последствия в виде когнитивных нарушений и эмоциональных расстройств после пандемии COVID-19 остаются одной из значимых проблем, с которой стакиваются миллионы людей по всему миру. После перенесенного COVID-19 вероятность возникновения у человека хотя бы одного психопатологического симптома варьируется от 25% до 56%, а нарушения со стороны нервной системы в клинической картине ПКС развиваются в 20–25% случаев. Вместе с тем психические и психологические последствия COVID-19 являются основными причинами, которые приводят к ухудшению качества жизни, значимым трудностям в реадаптации к повседневным и профессиональным нагрузкам, к проблемам в выстраивании семейных и сексуальных отношений [5, 6, 21].

Большая длительность и сохранение жалоб на когнитивные и эмоциональные нарушения ( $\geq 10$ –12 месяцев после заболевания) обуславливает необходимость обязательного введения специалистов психологического профиля со всем арсеналом

психокоррекционных подходов и методик в состав межпрофессионального коллектива специалистов, принимающих участие в реабилитации пациентов с ПКС [20].

На сегодняшний день ведется активное накопление материала по вопросам коррекции и реабилитации постковидных нарушений здоровья. В Российской Федерации согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых» для пациентов с новой коронавирусной инфекцией, участие медицинского психолога предписывается на II и III этапе реабилитационных вмешательств, осуществляемых в специализированных реабилитационных стационарах круглосуточного пребывания и амбулаторных учреждениях здравоохранения, а также санаторно-курортных учреждениях соответственно. Для медицинского психолога при реализации реабилитационных мероприятий для людей с ПКС важно соблюдать следующие ключевые принципы:

- 1) мультидисциплинарность (смежная работа с другими специалистами);
- 2) оценка состояния с использованием международной классификации функционирования (МКФ) и шкалы реабилитационной маршрутизации (ШРМ);
- 3) комплексность (помощь в оценке реабилитационного диагноза, цели, потенциала и оценке состояния когнитивных и эмоционально-волевых функций);
- 4) оценка приверженности к реабилитации со стороны пациента, внедрение элементов мотивации;
- 5) направленность на социально-бытовую и профессиональную интеграцию.

Н. М. Мельниковой и соавт. (2023) описан опыт комплексной психологической поддержки 179 пациентов после перенесения COVID-19 в стенах лечебно-реабилитационного центра по таким направлениям, как психологическое консультирование, когнитивные тренировки, арт-терапия, групповая работа. После прохождения курса пациенты покидали стены учреждения с отчетливой положительной динамикой: отмечено психологическое восстановление после болезни, улучшилась социально-психологической адаптации, окрепли навыки совладания с эмоциональными и психологическими последствиями болезни, достигнута более высокая оценка удовлетворенности качеством жизни [11].

А. С. Кайсинова и соавт. (2022) пришли к выводу, что комплексное санаторно-курортное лечение пациентов с ПКС с использованием групповой психотерапии, йодобромных ванн и электроцеребральной терапии обеспечивает достижение значимого регресса тревожно-депрессивных расстройств, восстановление физического и психического здоровья, тогда как при применении стандартизированного лечебного комплекса эффективность санаторно-курортного лечения была ниже на 10–12% [9].

Для своевременной профилактики психических и психологических последствий после COVID-19 включение в работу с пациентами медицинского психолога целесообразнее реализовывать на всех этапах реабилитационного вмешательства от отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и палаты «красной зоны» (I этап) до санаторно-курортного учреждения (III этап). В то время как рассмотрение психологического компонента работы в качестве

дополнительного или завершающего в реабилитации данной категории пациентов является запоздалой мерой в виду возможной утраты ценного восстановительного потенциала когнитивных функций в первые месяцы после их поражения, меньших возможностей в использовании сохранных звеньев психики в реабилитационном процессе.

Несмотря на небольшое количество практических исследовательских работ, проводится активное методологическое осмысление психокоррекционных вмешательств в постковидные нарушения. А. В. Солодухин и соавт. (2024) предлагают модель профилактики и коррекции постковидной когнитивной дисфункции (табл. 9.2).

Авторами были интегрированы следующие подходы и вытекающие из них положения, которые представляются целесообразными при реабилитации пациентов с ПКС.

1. *Системный подход* указывает на необходимость изучения постковидной когнитивной дисфункции (ПКД) с учетом выделения уровневых психологических связей и способов адаптации человека к внешней среде.

2. *Информационный подход* рассматривает ПКД с позиции способности пациента к приобретению, преобразованию, хранению и дальнейшему использованию информации.

3. *Когнитивный подход* указывает на необходимость психологической коррекции и профилактики ПКД с учетом изменения логики познавательной деятельности и когнитивных процессов.

4. *Личностно-ориентированный подход* предполагает персонификацию лечения и психотерапии пациента с учетом его индивидуальных мотивов, целей и жизненных ценностей.

Уже в 2021 г. S. Harenwall и соавт. реализовали 7-недельную программу реабилитации для пациентов с постковидными нарушениями. В течение всего курса участники ( $n=149$ ) при поддержке мультидисциплинарной команды (клинический психолог, физиотерапевт, эрготерапевт, диетолог, логопед, помощник психолога, персональный администратор) концентрировались на процессах оптимизации сна, питания и дыхания, обучались навыкам правильного глотания, управления активностью, сохранения энергии, управления стрессом. Полный курс удалось завершить половине участников, сообщивших о значимых улучшениях в состоянии здоровья, в первую очередь в таких сферах жизнедеятельности, как уровень подвижности, самообслуживание, повседневная активность, боль/дискомфорт и тревога/депрессия [26].

S. G. Hofmann и соавт. (2022) предложили конкретные рекомендации по применению когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) для лечения пациентов с постковидными состояниями с описанием процедуры адаптации существующих протоколов КПТ. Отдельный фокус — это учет влияния когнитивных и эмоциональных последствий COVID-19 на непосредственный процесс реабилитации. Повышенная утомляемость, усталость, одышка, трудности передвижения, депрессия, тревога и когнитивные нарушения могут затруднять участие пациентов в реа-

Таблица 9.2

**Модель профилактики и коррекции постковидной когнитивной дисфункции [29]**

Когнитивные нарушения	Поведенческие нарушения	Психоэмоциональные нарушения
Методологическая основа: системный, информационный, когнитивный, личностно-ориентированный подходы		
Этапы и направления психологической профилактики и коррекции постковидной когнитивной дисфункции		
<i>Психодиагностический этап</i>		
MMSE FAB PFK	WCQ СЖО DAS SPB Индекс Бартела	HADS STAI BDI HDRS
<i>Психокоррекционный и психотерапевтический этап</i>		
Когнитивная стимуляция с помощью программ и мобильных приложений Тренинги с использованием компьютерных программ Выполнение «двойной» задачи	Когнитивно-поведенческая терапия (рационально-эмотивная психотерапия А. Эллиса, схематерапия и др.)	Когнитивно-поведенческая терапия Мышечная релаксация Дыхательная гимнастика
<i>Социально-бытовая адаптация к заболеванию</i>		
Поддержание достигнутых результатов Повторная диагностика когнитивных функций на амбулаторном этапе и коррекция возникающих нарушений	Поддержание достигнутых результатов Повторная диагностика особенностей поведения на амбулаторном этапе и коррекция возникающих нарушений	Поддержание достигнутых результатов Повторная диагностика психоэмоционального состояния на амбулаторном этапе и коррекция возникающих нарушений

билигационных программах, что требует разработки дополнительных методологических подходов и конкретных методик для их преодоления. Приемлемы и оправданы дистанционные форматы работы, временной регламент и небольшая длительность занятий и групповых встреч, компьютеризация когнитивных тренировок для прохождения их пациентами самостоятельно на дому и др. [27, 35].

С учетом методов нейропсихологической коррекции специалистами делается акцент на следующих основополагающих направлениях:

- Проведение специализированных *когнитивных тренировок*, включающих в себя целенаправленные упражнения для отдельных когнитивных доменов

(например, тренировка памяти, внимания, исполнительных функций), часто с использованием компьютерных программ;

— *Восстановление/компенсация утраченных когнитивных функций*: обучение пациентов техникам и использованию вспомогательных средств для обхода когнитивных трудностей (ведение дневника, напоминания, структурирование задач);

— *Психологическое образование*: информирование пациентов о природе их когнитивных трудностей, их влиянии на повседневную жизнь и способах управления ими;

— *Управление сопутствующими факторами*: работа с усталостью, нарушениями сна, тревогой и депрессией, которые могут усугублять когнитивные проблемы [37, 38].

При обобщении накопленного опыта психологической реабилитации пациентов с постковидными нарушениями, можно отдельно сформулировать и предложить для формирования эффективной программы помощи следующие следующие принципы:

- 1) мультидисциплинарный подход;
- 2) персонализированный принцип реабилитационных мероприятий для каждого пациента;
- 3) комплексность оценки состояния когнитивных и эмоционально-волевых функций и корректирующих воздействий;
- 4) реализация психологической помощи на всех этапах МР (I–III);
- 5) длительный характер психологического реабилитационного сопровождения до восстановления функций;
- 6) отслеживание динамики ухудшения/улучшения психологического состояния, когнитивных функций и удовлетворенности качеством жизни методом промежуточных срезов в рамках пато- и нейropsихологической диагностики;
- 7) адаптация реабилитационных программ под специфические особенности пациентов с постковидным синдромом;
- 8) акцент на восстановление социального и трудового статуса, возвращение работоспособности;
- 9) основные направления психологической реабилитации: психообразование, когнитивные тренировки, обучение компенсаторным поведенческим стратегиям, когнитивно-поведенческая терапия.

## **9.6. Полиморфность нарушений как фактор всесторонней реабилитации пациентов с постковидным синдромом**

По данным ВОЗ перечень жалоб больных с ПКС насчитывает более 200 различных симптомов<sup>1</sup>, а в мета-анализах большого количества исследований с участием десятков тысяч пациентов выявлено более 50 долгосрочных эффек-

<sup>1</sup> <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/post-covid-19-condition-%28long-covid%29>.

тов, затрагивающих практически все системы органов, и определен рейтинг наиболее часто встречающихся проблем [31]:

- 1) усталость/утомляемость — самый часто сообщаемый симптом (до 58%);
- 2) головная боль — до 44%;
- 3) нарушения внимания — 27%;
- 4) выпадение волос — 25%;
- 5) одышка — 24%;
- 6) аносмия (потеря обоняния) — 24%;
- 7) дисгевзия (потеря вкуса) — 23%;
- 8) кашель — 19%;
- 9) боль в суставах — 19%;
- 10) боль в груди — 16%;
- 11) нарушения памяти — 16%;
- 12) нарушения сна — 15%;
- 13) тревога — 14%;
- 14) депрессия — 12%.

В ходе проведения исследования (2023–2025 гг.) нами также были выделены разнообразные субфенотипы проявлений постковидных нарушений, требующих дифференциальной диагностики и качественно различных корригирующих вмешательств.

Полиморфность ПКС для специалистов психологического профиля создает ряд дополнительных специфических задач и проблем:

— *сложность диагностики*: ввиду отсутствия единого диагностического маркера и широкого спектра симптомов затрудняется точное определение психологических проблем и их связи с соматическими проявлениями, возникает необходимость различать прямые последствия болезни (например, органические когнитивные нарушения) от вторичных реакций (например, тревога из-за хронической болезни);

— *риск ятрогенеза*: неверная интерпретация соматических симптомов как исключительно «психогенных» может привести к потере доверия пациента и упущению органических компонентов, требующих медицинского вмешательства, и наоборот — игнорирование психологических факторов может привести к хронизации и утяжелению состояния;

— *формирование адекватных ожиданий*: пациенты часто ждут быстрого и полного выздоровления, но при мультифакторном и полиморфном синдроме процесс реабилитации может быть длительным и иметь свои «плато» и «откаты», в связи с чем психолог должен помочь пациенту принять этот факт и научиться управлять своими ожиданиями;

— *истощение ресурсов пациента и специалиста*: сложность и длительность сохранения постковидного состояния могут приводить к выгоранию у обоих;

— *персонализация*: построение индивидуальной траектории реабилитационных вмешательств становятся необходимыми условиями в контексте преодоления последствий COVID-19 для здоровья каждого отдельного человека.

## 9.7. Психологическая реабилитация пациентов с постковидным синдромом. Междисциплинарный подход

Становится очевидным, что невозможно игнорировать психологический и социальный аспекты реабилитации, так как люди с постковидными последствиями переживают свое новое физическое состояние, утрату части своего «Я», нарушения межличностных взаимодействий, в том числе и семейных. При этом процесс реабилитации направлен как на преодоление осложнений и последствий болезни, так и на минимизацию функциональных нарушений, максимально раннее и оптимальное для пациента возвращение к бытовому, социальному и профессиональному функционированию. Для формирования адекватной реабилитационной программы важно учитывать следующие аспекты [13]:

- 1) поддержание имеющегося уровня сохранных высших психических функций (ВПФ) пациента (памяти, внимания, регуляторных функций и т.д.), как «опоры» для восстановления сниженных/утраченных функций;
- 2) организация окружающей бытовой среды пациента с целью минимизации ограничений в его функционировании из-за имеющихся нарушений;
- 3) восстановление нарушенных психических процессов;
- 4) перенос освоенных в ходе реабилитационной работы способов решения задач в условия реальной жизнедеятельности пациента.

Построение индивидуальной программы в ходе психологической реабилитации основывается на предварительной диагностике набором нейропсихологических методик, соответствующих поставленным целям и задачам, для оценки состояния ВПФ. По ее результатам производится выявление структуры и степени выраженности нарушенных функций, оценивается компенсаторный ресурс в виде сохранных ВПФ, а также внутренняя картина болезни (ВКБ) и уровень приверженности лечению.

В ходе проведенного нами исследования (2023–2025 гг.), с результатами которого более подробно можно ознакомиться в предыдущих главах монографии, сформулировано представление об основных коррекционных мишенях и трудностях пациентов с ПКС. Однако каждый пациент имел отличные от другого нарушенные и сохранные звенья психики, что также аргументирует важность персонализированного подхода в разработке реабилитационных программ.

При этом эффективность реабилитации во многом определяется не только квалификацией специалистов и адекватностью применяемых методик, но и двумя ключевыми факторами, тесно связанными с самим пациентом: его ВКБ и приверженностью к реабилитации. В условиях полиморфности постковидных нарушений понимание и коррекция этих аспектов приобретает первостепенное значение.

Внутренняя картина болезни — это целостное, субъективное, эмоционально окрашенное и осмыщенное представление о своем заболевании. Она включает в себя знания о болезни, ее причинах, и прогнозе, а также эмоциональное от-

ношение к ней. У пациентов с постковидным синдромом ВКБ формируется в условиях неопределенности, которая может приводить к дезадаптации.

Особенностями формирования ВКБ при ПКС являются:

- неопределенность и отсутствие четкого диагноза;
- невидимость и субъективность симптомов;
- колебания симптомов, их изменчивость с течением времени;
- влияние на идентичность, социальную роль и трудоспособность;
- ограниченная доступность информации (часто противоречивой);
- психотравмирующий опыт пандемии COVID-19.

Первостепенной задачей психолога является тщательная диагностика ВКБ пациента с дальнейшей, при необходимости, коррекцией через психологическое образование, когнитивную реструктуризацию и эмоциональную поддержку, с целью формирования реалистичного, адаптивного отношения к болезни, которое способствует активному участию в реабилитации.

Приверженность лечению — это готовность пациента выполнять рекомендации медицинских работников. При хронических состояниях, таких как ПКС, где успех реабилитации зависит от длительного и систематического выполнения множества предписаний, приверженность приобретает критическое значение. Формирование приверженности пациента является предметом постоянной работы лечащего врача и психолога.

Медицинский психолог способен проводить тщательное изучение барьеров к формированию и поддержанию приверженности и увеличивать его уровень с использованием техник мотивационного интервьюирования, когнитивно-поведенческих стратегий (планирование, формирование привычек, решение проблем) по вопросам постковидного синдрома.

## **9.8. Целесообразные направления и конкретные методики при работе психолога с пациентом в процессе реабилитации**

*Когнитивные тренировки.* Направлены на восстановление и улучшение специфических когнитивных функций, таких как память, внимание, скорость обработки информации и исполнительные функции, которые часто страдают при постковидном «мозговом тумане».

*Аутогенные тренировки и мышечные релаксации.* Эффективно снижают уровень тревоги, стресса и хронического напряжения, которые часто сопровождают постковидный синдром. Способствуют глубокому расслаблению, уменьшению мышечных болей, головных болей напряжения и улучшению качества сна.

*Дыхательная гимнастика.* Обучение пациентов эффективным техникам дыхания, что критически важно при одышке, панических атаках и тревоге, связанных с респираторными нарушениями при постковидном синдроме. Помогает нормализовать газообмен, улучшить оксигенацию тканей и успокоить нервную систему, снижая субъективное ощущение нехватки воздуха.

*Обонятельный тренинг.* Представляет собой целенаправленное воздействие на обонятельную систему с использованием набора запахов для стимуляции обонятельных нервов. Способствует восстановлению или улучшению обоняния и вкуса (при аносмии/дисгевзии/паросмии) [34].

*Организация среды и компенсаторные стратегии.* Обучение пациентов практическим методам адаптации к сохраняющимся когнитивным или физическим ограничениям. Включает в себя структурирование задач, использование внешних напоминаний (календари, списки), минимизацию отвлекающих факторов, планирование активности с учетом усталости.

*Арт-терапия и песочная терапия.* Предоставляют невербальные средства для выражения сложных эмоций, переживаний горя, потери, травмы, которые могут быть связаны с постпандемическими последствиями. Способствуют эмоциональной разрядке, снижению стресса, развитию самопознания и внутренних ресурсов, помогают восстановить ощущение целостности и контроля. Могут использоваться также и в работе над восстановлением когнитивных функций.

*Индивидуальные психологические консультации.* Обеспечение индивидуализированной поддержки и целенаправленной работы с конкретными психологическими проблемами (тревога, депрессия, ПТСР, кризис идентичности). Первой линией психотерапии большинства эмоциональных расстройств, на сегодняшний день, выступает когнитивно-поведенческая терапия (КПТ).

*Групповые форматы работы.* Создают поддерживающую среду для пациентов, столкнувшихся с постковидным синдромом. Способствуют снижению чувства изоляции, стигматизации, позволяют обмениваться опытом, находить социальную поддержку и учиться друг у друга адаптивным стратегиям. Групповая динамика усиливает мотивацию и способствует формированию новых социальных связей.

*Школы пациентов.* Представляет собой не просто образовательную программу, а мощный инструмент психологической реабилитации, который преобразует пациента из пассивного объекта лечения в активного субъекта собственного выздоровления. Предоставляя знания, обучая навыкам и оказывая поддержку, она влияет на формирование адаптивной внутренней картины болезни и значительно повышает приверженность реабилитационным мероприятиям, что в итоге способствует более полному и устойчивому восстановлению качества жизни людей с ПКС.

Отталкиваясь от выявленных в рамках нашего исследования фенотипов нарушений в постковидном периоде, целесообразными являются психологические направления работы, при отсутствии медицинских противопоказаний, представленные в табл. 9.3, с выделенными интервенциями «первой линии» помощи.

Важность психологических аспектов МР признана и обоснована необходимостью понимания сущности и механизмов компенсаторных процессов, в том числе, при ПКС, а развитие психологической реабилитации должно исходить из возможности воздействия, направленного на конкретного пациента для оп-

тимизации и укрепления потенциала личности, навыков саморегуляции и толерантности [4].

Таблица 9.3

**Психологическая реабилитация различных проявлений постковидных нарушений здоровья**

Фенотип нарушений в постковидном периоде	Психологические вмешательства/направления работы
Группа тревожных и сопряженных подобных явлений	1. Индивидуальные психологические консультации. 2. Аутогенные тренировки и мышечные релаксации. 3. Арт-терапия и песочная терапия. 4. Групповые форматы работы
Группа нервно-мышечных нарушений, сопряженных с болевым синдромом, в различных частях тела	1. Аутогенные тренировки и мышечные релаксации. 2. Дыхательная гимнастика. 3. Арт-терапия и песочная терапия. 4. Индивидуальные психологические консультации. 5. Групповые форматы работы
Группа нарушений дыхательной, сердечно-сосудистой и вегетативной систем	1. Аутогенные тренировки и мышечные релаксации. 2. Дыхательная гимнастика. 3. Арт-терапия и песочная терапия. 4. Индивидуальные психологические консультации. 5. Групповые форматы работы
Группа астенических явлений	1. Арт-терапия и песочная терапия. 2. Индивидуальные психологические консультации. 3. Групповые форматы работы
Группа нарушений со стороны когнитивных функций	1. Когнитивные тренировки. Нейрофитнес. 2. Организация среды и компенсаторные стратегии. 3. Арт-терапия и песочная терапия. 4. Индивидуальные психологические консультации. 5. Групповые форматы работы
Группа депрессивных явлений (гипотимия)	1. Индивидуальные психологические консультации. 2. Аутогенные тренировки и мышечные релаксации. 3. Арт-терапия и песочная терапия. 4. Групповые форматы работы
Группа нарушений со стороны органов чувств	1. Обонятельный тренинг. 2. Дыхательная гимнастика

Понимание полиморфности ПКС, а также осознание глубины его влияния на ВКБ и приверженность лечению, неизбежно приводит к выводу: мультидисциплинарный подход не просто желателен, а является абсолютной необходимостью в реабилитации данной группы пациентов. Ни один специалист, независимо от его квалификации, не может единолично охватить весь спектр нарушений, характерных для ПКС.

Основываясь на накопленном опыте, а также собственных результатах исследования, в состав мультидисциплинарной команды по реабилитации пациентов с ПКС целесообразно включить следующих специалистов:

- 1) врач-реабилитолог/терапевт: координатор команды, общая оценка состояния, постановка диагноза;
- 2) медицинский психолог/психотерапевт: оценка ВКБ, когнитивных функций, эмоционального состояния, проведение когнитивных тренировок, психотерапии (КПТ, аутогенных тренировок и др.);
- 3) невролог/психиатр: оценка психоневрологических нарушений, координация медикаментозной поддержки ЦНС;
- 4) пульмонолог, кардиолог, эндокринолог и др.;
- 5) физиотерапевт/специалист по ЛФК: разработка программ физической активности, дыхательной гимнастики;
- 6) диетолог: коррекция питания с учетом метаболических нарушений;
- 7) другие специалисты по необходимости коррекции.

Выбор конкретных специалистов на пути восстановления функций и устранения патологических симптомов определяется условиями курирующего лечебного учреждения, наличия штатных специалистов и их загрузки, географического расположения по отношению к месту жительства пациента. Лечащим врачом и координатором должен быть подготовленный специалист, который хорошо ориентирован в смежных специальностях и может часть функций взять на себя. Его ближайшим партнером является медицинский психолог или психотерапевт, а также другие специалисты с учетом доминирующих психоневрологических нарушений.

Совместная работа данных специалистов позволит адекватно ответить на беспрецедентную сложность и многогранность постковидного синдрома, обеспечив пациентам не только восстановление физического здоровья, но и психического благополучия, социальной адаптации и возвращение к полноценной жизни.

## Список литературы

1. Алимова М.М., Бочкова В.Н. Психологическое здоровье медицинского персонала в стрессовых условиях работы на фоне пандемии COVID-19 // Академический журнал Западной Сибири. 2021. Т. 17, № 1 (90). С. 25–26.
2. Бодрова Р.А., Федоров С.А., Нагорнев С.Н. и др. Эффективность метода бинауральных воздействий при проведении реабилитации пациентов с посттравматическими стрессовыми расстройствами // Физиотерапевт. 2023. № 6. С. 66–78. doi: 10.33920/med-14-2305-07.
3. Временные методические рекомендации: медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения РФ. Версия 1.2020.
4. Глозман Ж.М. Социальная реабилитация нейрохирургических больных: проблема и методика оценки // Вестн. Моск. ун-та. Сер. 14. Психология. 1990. № 1. С. 13–24.

5. Голубева Н.В., Иванов Д.В., Троицкий М.С. Панические расстройства во внутрисемейных отношениях, как последствия воздействия коронавирусной инфекции (обзор литературы) // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2020. Т. 14, № 2. С. 32–38.
6. Ерицян К.Ю., Русакова М.М., Александрова А.А., Усачева Н.М. Пережить локдаун: изменения в занятости и психологическое благополучие населения в эпоху пандемии // *Мониторинг общественного мнения: экономические и социальные перемены*. 2021. № 3. С. 250–270.
7. Захаров В.В. Постковидный синдром глазами невролога // *Поведенческая неврология*. 2021. № 2. С. 14–22.
8. Иванова Г.Е., Баландина И.Н., Бахтина И.С. и др. Медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) // *Физическая и реабилитационная медицина, медицинская реабилитация*. 2020. Т. 2, № 2. С. 140–189. <https://doi.org/10.36425/rehab34231>.
9. Кайсинова А.С., Таймазова З.А., Маллаева Р.М., и др. Коррекция психоэмоциональных нарушений у пациентов с постковидным синдромом на санаторно-курортном этапе // *Курортная медицина*. 2022. № 4. С. 108–113.
10. Малькевич Л.А., Ванда А.С., Зенькович Т.Л. Транскраниальная магнитотерапия в лечении постковидной депрессии // *Медэлектроника-2022. Средства медицинской электроники и новые медицинские технологии: сб. науч. ст. XIII Междунар. науч.-техн. конф.*, Минск, Респ. Беларусь, 8–9 дек. 2022 г. / Белорус. гос. ун-т информатики и радиоэлектроники, Белорус. мед. акад. последиплом. образования. Минск, 2022. С. 69–72.
11. Мельникова Н.М., Котельникова А.М., Винокурова С.П., Петрова М.Н. Комплексная психологическая реабилитация пациентов после перенесенной COVID-19 // *Педагогика. Психология. Философия*. 2023. № 4 (32).
12. Москвин С.В., Кочетков А.В., Асхадулин Е.В., Митьковский В.Г. Лазерная терапия при COVID-19: профилактика, лечение и реабилитация: учеб.-метод. пособие. М.: ИП Москвин С.В.; Тверь: Триада, 2021. 136 с.
13. Нейропсихологическая диагностика и реабилитация пациентов с нарушениями регуляторных (управляющих) функций при поражениях головного мозга различной этиологии. Клинические рекомендации. 2020. [https://psyurus.ru/med\\_psy/klinicheskie-rekomendatsii/mishenie\\_27062020.pdf](https://psyurus.ru/med_psy/klinicheskie-rekomendatsii/mishenie_27062020.pdf)
14. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 31 июля 2020 г. № 788н «Об утверждении Порядка организации медицинской реабилитации взрослых».
15. Солодухин А.В., Серый А.В., Варич Л.А. Методологические основания разработки модели профилактики и коррекции постковидной когнитивной дисфункции // *СибСкрипт*. 2024. Т. 26, № 2. С. 196–209.
16. Тадтаева Д.Я., Бурдули Н.М., Иванов Д.В. и др. Новые подходы к постковидной реабилитации // *Вестник новых медицинских технологий. Электронное издание*. 2023. № 1. Публикация 3–12. <http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2023-1/3-12.pdf> (дата обращения: 20.02.2023). doi: 10.24412/2075-4094-2023-1-3-12.
17. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В. и др. Медицинская реабилитация при коронавирусной инфекции: новые задачи для физической и реабилитационной медицины в России // *Вестник восстановительной медицины*. 2020. Т. 97, № 3. С. 14–21. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2020-97-3-14-21>.

18. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Мельникова Е.В., Иванова Г.Е. Базовые принципы медицинской реабилитации, реабилитационный диагноз в категориях МКФ и реабилитационный план // *Вестник восстановительной медицины*. 2017. № 2. С. 16–22.
19. Шмонин А.А., Мальцева М.Н., Никифоров В.В., Мельникова Е.В. Предварительные результаты реализации Пилотного проекта «Развитие системы медицинской реабилитации в России» в СПбГУЗ Городской больнице № 26. Использование программы «ICF-reader» для установки реабилитационного диагноза // Ученые записки ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2016. Т. XXIII, № 4. С. 54–60.
20. Ярмухамедова Н.А., Узакова Г.З. Оптимизация терапии постковидного синдрома при новой коронавирусной инфекции // *Science and Education*. 2023. Vol. 4, No. 3. P. 159–167.
21. Ярочкина М.В. Психологические и психические расстройства, связанные с пандемией COVID-19 // *Научные высказывания*. 2023. Т. 9, № 33. С. 57–63. URL: [https://nvjournal.ru/article/Psihologicheskie\\_i\\_psichicheskie\\_rasstrojstva\\_svjazannye\\_s\\_pandemiej\\_covid19](https://nvjournal.ru/article/Psihologicheskie_i_psichicheskie_rasstrojstva_svjazannye_s_pandemiej_covid19) (дата обращения: 20.03.2025).
22. Chartered Society of Physiotherapy. Rehabilitation of adults who are hospitalised due to acute COVID-19 or long Covid: physiotherapy service delivery. London, UK, 2021 Apr 1.
23. Couillandre A., Duque Ribeiro M.J., Thoumie P., Portero P. Changes in balance and strength parameters induced by training on a motorised rotating platform: a study on healthy subjects // *Ann. Readapt. Med. Phys.* 2008. Mar; Vol. 51, No. 2. P. 59–73. English, French. doi: 10.1016/j.anrmp.2007.11.001.
24. European Physical and Rehabilitation Medicine Bodies Alliance. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine in Europe. Introductions, Executive Summary, and Methodology Временные методические рекомендации: медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19). Министерство здравоохранения РФ. Версия 1.2020 // Eur. J. Phys. Rehabil. Med. 2018. Apr; Vol. 54, No. 2. P. 125–155. doi: 10.23736/S1973-9087.18.05143-2.
25. Fabre J.B. et al. Effects of a whole-body strength training program on metabolic responses and body composition // *Gazzetta Medica Italiana Archivio per le Scienze Mediche*. 2014. Vol. 173, No. 1–2. P. 47–56.
26. Harenwall S., Heywood-Everett S., Henderson R. et al. Post-Covid-19 Syndrome: Improvements in Health-Related Quality of Life Following Psychology-Led Interdisciplinary Virtual Rehabilitation // *J. Prim. Care Community Health*. 2021. Jan-Dec.
27. Hofmann S.G. et al. Cognitive Behavioral Therapy for Post-COVID Conditions: Recommendations for Clinical Practice // *Cognitive and Behavioral Practice*. 2022. Vol. 29, No. 2. P. 233–250.
28. Huang C., Huang L., Wang Y. et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study // *Lancet*. 2021. Jan 16; Vol. 397 (10270). P. 220–232. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32656-8.
29. Levack W.M., Weatherall M., Hay-Smith E.J. et al. Goal setting and strategies to enhance goal pursuit for adults with acquired disability participating in rehabilitation // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015. Jul 20; Vol. 2015, No. 7. CD009727. doi: 10.1002/14654858.CD009727.pub2.
30. Long COVID and speech and language therapy: Understanding the mid- to long-term speech and language therapy needs and the impact on services (May 2024). <https://www.rslt.org/wp-content/uploads/2021/05/RCSLT-Long-Covid-Survey-Report-May-2021.pdf>.

31. Lopez-Leon S. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Scientific Reports*. 2021. Vol. 11, No. 1. P. 16144.
32. López-Padilla D. et al. Cognitive Rehabilitation in Post-COVID-19 Syndrome: A Review of the Literature // *Brain Sciences*. 2022. Vol. 12, No. 1. P. 108.
33. Markovic G., Sarabon N., Greblo Z., Krizanic V. Effects of feedback-based balance and core resistance training vs. Pilates training on balance and muscle function in older women: a randomized-controlled trial // *Arch. Gerontol. Geriatr.* 2015. Sep-Oct; Vol. 61, No. 2. P. 117–123. doi: 10.1016/j.archger.2015.05.009.
34. Prevalence and 6-month recovery of olfactory dysfunction: a multicentre study of 1363 COVID-19 patients by J. R. Lechien et al. // *J. Int. Med.* Published January 2021.
35. Taylor S.A. et al. Cognitive and Psychological Sequelae of COVID-19 and their Implications for Rehabilitation // *Journal of Rehabilitation Medicine*. 2021. Vol. 53, No. 10. jrm00229.
36. Thomas P., Baldwin C., Bissett B. et al. Physiotherapy management for COVID-19 in the acute hospital setting: clinical practice recommendations // *J. Physiother.* 2020. Apr. Vol. 66, No. 2. P. 73–82. doi: 10.1016/j.jphys.2020.03.011.
37. Toglia J. et al. Intervention to improve attention and executive function in post-COVID-19 conditions: a case report // *NeuroRehabilitation*. 2022. Vol. 50, No. 2. P. 221–228.
38. Van der Meijs S.C. et al. Cognitive rehabilitation for post-COVID-19 cognitive complaints: A systematic review and meta-analysis // *Frontiers in Psychology*. 2023. Vol. 14. P. 1095701.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### ОТ ПАНДЕМИИ COVID-19 К ОБЩЕСТВУ ПЕРЕБОЛЕВШИХ ЛЮДЕЙ

*Н. А. Беляков, В. В. Рассохин, Е. В. Загальская, Т. Н. Трофимова*

Приступая к заключению по книге, мы проявили любопытство и подняли конечные главы томов летописи пандемии: «Начало эпидемии COVID-19» (2020), «Эволюция пандемии COVID-19» (2021), «Последствия пандемии COVID-19» (2022), написанных нами в течение первых 3 лет эпидемического процесса. В этих книгах мы вспоминали слова Гёте: «*Природа не признает шуток; она всегда правдива, всегда серьезна, всегда строга; она всегда права; ошибки и заблуждения исходят от людей.*»

Написанию этих строк соответствует конец 2025 году – третьему году как ВОЗ объявила об окончании COVID-19, и авторам монографии показалось интересным провести некоторые параллели между настоящим и прошлым.

Пожалуй, Гёте был прав, но мы и наши предшественники — очевидцы более ранних эпидемий — благоденствовали в своем благополучии, не принимали во внимание, что в течение последних более 100 лет практически ежегодно на планете возникали вспышки опасных инфекционных заболеваний с потенциалом эпидемии и пандемии (таблица).

Пандемия — стихия, соизмеримая с тяжелыми глобальными событиями, когда человек ощущает себя не защищенным, вступает в противоречие с природой в то время, как потенциал пандемии реализуется на всех уровнях:

- *эпидемиологическом*, где патоген встречает перенаселенный человеком мир;
- *биологическом* (встреча патогена с биологическим хозяином и инвазия в его организме);
- *клеточном, молекулярном, органном* — происходит патогенное воздействие на человека, развивается вирусное воспаление с поражением органов и систем;
- *человеческой популяции* — продолжается передача вируса здоровым и развитие болезни;
- *глобальном* — совершаются смена установившихся ритмов жизни, вовлекается и страдает мировая экономика, политика, происходят социальные перемены и другие масштабные процессы.

**Зарегистрированные вспышки и эпидемии вирусных инфекционных заболеваний,  
1918-2022 гг.**

	Год	Умерло
<b>Испанский грипп</b>	<b>1918</b>	<b>50 000 000</b>
Хантаанский вирус	1951	46 430
Южноамериканские хантавирусы	1956	1990
Кьянурурская лесная болезнь	1957	1000
<b>Грипп H2N2</b>	<b>1957</b>	<b>1 100 000</b>
Вирус Хунин	1958	5900
Вирус Лакросса	1960	300
Вирус Мачупо	1963	290
Вирус Марбург	1967	370
<b>Грипп H3N2</b>	<b>1968</b>	<b>1 000 000</b>
<b>Лихорадка Ласса</b>	<b>1969</b>	<b>250 000</b>
Венесуэльский лошадиный энцефалит	1969	300
Вирус оспы обезьян	1976	12 930
Вирус Эбола	1976	12 930
Лихорадка Рифт-Валли	1977	3000
<b>ВИЧ</b>	<b>1980</b>	<b>10 700 000</b>
Вирус Пуумала	1980	10
Вирус Гуанрито	1989	140
Вирус Син Номбре	1993	130
Вирус Анды	1995	130
Вирус Нипах	1998	200
Вирус лихорадки Западного Нила	1999	2330
SARS	2002	770
Вирус Чикунгуния	2004	35 000
<b>Грипп H1N1</b>	<b>2008</b>	<b>284 000</b>
MERS	2012	860
Вирус Зика	2015	76
<b>SARS-CoV-2</b>	<b>2020</b>	<b>6 800 000</b>
Вирус оспы обезьян	2022	140

При этом человек при всем своем интеллектуальном величии не может предугадать последствия пандемии для своего вида и природы в целом, поскольку пандемия — это планетарное явление.

В 2021 и 2022 гг. пандемия COVID-19 предоставила нам возможность попробовать ответить на очередные вопросы о последствиях и ближайшей перспективе ее завершения:

- сроки появления 3-го, 4-го и последующих пиков (волн) роста заболеваемости в странах мира;
- отдалённая эволюция и дальнейшая судьба вируса SARS-CoV-2;
- состояние и перспективы эпидемического процесса в РФ, где большие территории и разная заселенность регионов могут быть причиной своих особенностей заболеваемости и летальности;
- причины и факторы риска развития постковидного синдрома, который ассоциировался с вторым и третьим годом течения эпидемии, имел свои особенности и требовал поиска подходов для устранения, как и последствий пережитого ранее острого периода COVID-19;
- все составляющие качества жизни людей (социальная, экономическая, физическими, психологическая, духовная и др.) людей после пандемии при разных сценариях ее эволюции;
- готовность человеческого общества в целом при возникновении угроз новых эпидемий забытых старых и новых патогенов;

Прямо или опосредованно вирус SARS-CoV-2 затронул большинство вопросов, касающихся глобального и персонального здоровья мирового сообщества, и еще долго будет напоминать о себе теми или иными способами. Попытаемся структурировать основные вопросы и проблемы, которые с нашей точки зрения были общими и наиболее значимыми для общества в России.

***Информированность и готовность общества к масштабным эпидемиям.*** Большинство людей недостаточно отдают себе отчет в том, что мир един, для всех живых существ в природе, от микробиоты (вирусы, бактерии, грибы, простейшие и др.) до макробиоты, включая человечество, определена своя роль, которая, с одной стороны, постоянно меняется, а, с другой, одновременно поддерживает баланс, позволяющий сохраняться среди обитания и природы даже в период дисбаланса и вселенских катаклизмов, к которым можно отнести и пандемии. Из памяти людей быстро уходят тяготы, последствия и опыт, накопленный в результате пережитых эпидемий, которые были даже в новейшей истории, что помешало решать многие вопросы в начале пандемии COVID-19. До начала этой последней пандемии большая часть человечества находилась по уровню готовности к эпидемиям ниже своих предшественников первой половины XX века.

***Мобилизация, подготовленность и обеспеченность медицинских служб.*** Первое и самое важное в борьбе с пандемией и оказании помощи больным — возможность обеспечить все технологические процессы кадрами. С гордостью можно сказать, что в нашей стране удавалось в течение XX–XXI вв. сохранять и поддерживать определенную устойчивость, способность к мобилизации людей и ресурсов.

Медицинские службы всех стран выстраиваются с учетом региональных особенностей, существующей экономики и потребностей текущих лет со стремлением

к оптимизации расходов, доходности бизнеса от медицины, медицинской и фармацевтической промышленности. Запасы на период экстремальных ситуаций — пандемий и других бедствий, как правило, ограничены и не специализированы по ассортименту для возможных событий. Так было в начальный период развития эпидемии COVID-19 во всех странах мира, когда возник острый дефицит защитных масок, кислорода, дыхательной аппаратуры, необходимых лекарственных препаратов, дезинфицирующих и других средств. Предпринимались значительные усилия по устранению этого дефицита в течение того короткого периода времени, особо острого и критичного для первого года пандемии, но, к сожалению, даже через год противодействия пандемии все потребности не были удовлетворены в необходимом объеме. И, наконец, рассуждая через призму прерывания пандемии, профилактики инфицирования и сохранения здоровья населения, стало совершенно очевидным, что наибольшие проблемы возникли с разработкой, производством и доступностью профилактических вакцин с чем максимально тесно столкнулись малообеспеченные люди и страны с низким уровнем экономического и социального развития.

**Наличие профессиональных знаний, умений и навыков.** Для обеспечения пациентов медицинской помощью, помимо штатного состава персонала привлеченных учреждений, необходимы врачи — инфекционисты, реаниматологи, пульмонологи и др. Эти специальности стали наиболее востребованными и дефицитными по ряду причин. Число этих врачей исходно было невелико во всех странах, включая РФ.

В начале пандемии при высокой заболеваемости было принято разумное решение о подготовке врачей для работы в «красной зоне» с конкретными больными COVID-19 по специальным адаптированным программах и формированием навыков в режиме обучения на рабочем месте. Такая подготовка включала циклы дистанционного и практического обучения знаниям и навыкам нового для них дела. Следует отметить, что этап подготовки для работы в условиях пандемии наша страна прошла успешно. В частности, в Санкт-Петербурге за период пандемии было организовано обучение нескольких тысяч клинических ординаторов и практикующих врачей разных специальностей. В этом образовательном процессе активное участие приняли авторы данной монографии.

**Мобилизация коечного фонда для лечения.** При появлении новой инфекции или возврате старой крайне сложно определить прогноз течения заболевания у больных и необходимость госпитализаций. В течение первых недель эпидемии COVID-19 было замечено, что тяжесть болезни подразделяется по меньшей мере на три категории:

- а) легкие или бессимптомные, при которых нет необходимости госпитализации пациентов;
- б) средней тяжести и тяжелых, где требуется лечение в обычных инфекционных стационарах с соблюдением режима изоляции;
- в) тяжелые и крайне тяжелые больные, требующие лечения в отделениях интенсивной терапии.

Для организации госпитальной помощи больным с коронавирусной инфекцией осуществлялась мобилизация существующих стационаров с переориентацией отделений, привлекались площади немедицинского назначения, строились новые госпитали для лечения инфекционных больных. В РФ были использованы все возможности с учетом особенностей территорий для того, чтобы как можно эффективнее справиться с потоками больных и наладить процесс оказания квалифицированной помощи. В нашей стране сложности в госпитальном обеспечении проявились в ряде областей и республик с высокими показателями заболеваемости и меньшим коечным фондом. В этой связи одной из мер помощи регионам было строительство постоянных и развертывание временных военных госпиталей, которое происходило весьма оперативно и пополнило дефицит и резервный коечный фонд, который повторно использовался при пиковом характере заболеваемости COVID-19.

**Особенности эпидемического процесса COVID-19, мутации вируса.** ВОЗ 11 марта 2020 г. обозначила распространение инфекции как *пандемию*, и в своих докладах представила 4 версии происхождения вируса SARS-CoV-2, и каждая из них получила свою оценку вероятности.

Первая волна заболеваемости в мире пришлась на конец весны — начало лета 2020 г. В течение первого года человечество не смогло противопоставить эпидемии какие-то эффективные способы борьбы, поскольку ограничительные меры в весенне-летний период обернулись мощной вспышкой заболеваемости там, где ранее удалось ее снизить. Масочный режим, введенный в большинстве стран, также был раскритикован и выявил недостатки посредством проведенного лабораторного и эпидемического анализа. Единственное мероприятие, которое показало свою эффективность в полном объеме,— это карантин с жестким ограничением передвижения жителей даже в зоне проживания. В целом пандемия продолжалась с прежней интенсивностью, большинство прогностических ожиданий не оправдалось.

В начале 2021 г. на пике эпидемии часть специалистов позитивный прогноз связывали с двумя основными составляющими — формированием *популяционного иммунитета у переболевших людей* и *сезонным снижением контагиозности SARS-CoV-2*, которую вирус продемонстрировал летом ушедшего года. Оптимисты, промышленники в области медицинских препаратов, некоторые политики, костики научной общественности основную ставку сделали на всеобщую вакцинацию населения, что имеет под собой реальную основу при условии:

- а) наличия эффективных препаратов;
- б) начала оперативной вакцинации;
- в) готовности населения к вакцинации;
- г) отсутствия сильных мутаций вируса, приводящих к иммунной невосприимчивости SARS-CoV-2.

В реальности события развивалось несколько иначе, поскольку необходимо было время для создания первых образцов вакцин на основе нескольких технологических платформ (векторные, мРНК и др.), начала их испытаний и одобрения

на основе безопасности и эффективности, запуска в серийное производство и начала массового применения.

Начальные этапы мутаций SARS-CoV-2 были хорошо прослежены, обозначены собственными именами, определены контагиозность и патогенность вируса, поражаемые контингенты населения.

Исходный «дикий» штамм вируса, с которого начался эпидемический процесс, позже последовательно или параллельно трансформировался в варианты альфа, бета, гамма, дельта, омикрон с множеством субвариантов. Первые три варианта поражали в первую очередь пожилое население, дельта был самым опасным в силу того, что, сохранив высокую контагиозность, он нарастил патогенность и увеличил летальность. Далее мутации шли по классическому пути — сохранения заразности и снижения патогенности и летальности у заболевших людей.

**Результаты лечения пациентов с COVID-19.** Критерии качества и эффективности лечения обобщённо принято разделять на объективные (в том числе, клинические, лабораторные, соответствие стандартам, результативность) и субъективные (удовлетворенность пациента, самочувствие, качество жизни). Также оцениваются такие аспекты, как своевременность и результативность оказания помощи, эффективность использования ресурсов, удовлетворение потребностей пациента и его удовлетворенность процессом лечения. По результативности лечения принято оценивать достижение запланированного результата, например, выздоровление, контроль симптомов или замедление прогрессирования болезни, либо, к сожалению, летальность или смертность больных, которые прошли курс терапии в амбулаторных или стационарных условиях. Применительно к пандемии COVID-19 с самого начала её начала в зоне самого пристального внимания была статистика первичной регистрации заболевших, количество умерших, позже — вакцинированных людей. При этом рассматривалась времененная динамика показателей и сравнительная оценка между странами. Регистрация случаев заболевания значительно отличается по странам и меняется в процессе развития эпидемического процесса, одновременно рассматриваются результаты лечения, в том числе вирусных или смешанных по этиологической природе пневмоний. В течение всего периода наблюдения эти критерии постоянно менялись и по мере расширения объема первичного тестирования показатель летальности снижался, составляя в 2021 г. в среднем 3–5%. При этом показатель смертности, рассчитанный на постоянное число, был выше, особенно с учетом случаев смерти от пневмоний.

Изучение структуры летальности показало, что во всех странах основное количество неблагоприятных исходов отмечалось у людей старших возрастных групп, которые составляли 20% заразившихся и на которых пришлось основное число случаев крайне тяжелого течения. При этом, помимо фактора возраста, имела место корреляция с наличием у пациента сопутствующих болезней, таких как сахарный диабет, ожирение, заболевания сердечно-сосудистой системы, легких, почек, злокачественные новообразования, которые также обусловливали

летальность и у людей более молодого возраста, но в существенно меньшем числе случаев.

Подавляющее большинство летальных исходов происходили в отделениях интенсивной терапии, куда переводились больные по мере утяжеления состояния. В остром периоде основной причиной смерти была тяжелая дыхательная недостаточность вследствие диффузного поражения легких, респираторного дистресс-синдрома или полиорганной недостаточности на фоне нарастающих сердечно-сосудистых расстройств, критических поражений почек, а также других органов и систем.

В большинстве стационаров были освоены и использовались все методы наблюдения за ургентными пациентами, возможные виды оказания неотложной жизнесохраняющей медицинской помощи – дыхательной, инфузионной, лекарственной, вспомогательной и др. Медикаментозная терапия прошла сложный путь эмпирического отбора препаратов, и до конца периода затухания пандемии остаётся неуверенность и сложность с точки зрения объективной оценки и доказательности предпринятых шагов в назначении тех или иных лекарственных средств или методов лечения.

*Успехи фундаментальных и прикладных исследований.* В 2020–2021 гг. значительно возросла интенсивность всех уровней научной мысли. Такая активность не наблюдалась с периода первого десятилетия изучения ВИЧ-инфекции. Она несопоставима с исследованиями родственных инфекций SARS и MERS в начале текущего века, что обусловлено более зловещим течением пандемии COVID-19. Ярким подтверждением интенсивной работы тысяч коллективов является рост числа научных публикаций во всех странах мира, число которых оценивалось в несколько тысяч в течение каждой недели. Этот наплыв разнообразной информации и до сих пор еще не позволяет провести строгий анализ и систематизацию результатов новых находок во всех областях знаний о заболевании, но тем не менее наиболее значимые достижения уже можно обозначить.

Последовательность исследований и открытий включала:

- описание молекулярно-генетической структуры вируса в течение первых недель эпидемии;
- открытие рецепторов клеток для взаимодействия с вирусом;
- распределение рецепторов по органам и тканям;
- выявление вероятных механизмов транспорта в организме;
- описание общей картины патогенеза вирусного воспаления;
- определение и систематизация основных клинических проявлений COVID-19;
- контроль распространения вируса и описание мутаций SARS-CoV-2;
- отбор оптимальных методов и средств терапии;
- разработку и создание вакцин;
- оценку и анализ социально-психологического состояния общества в ряде стран на фоне пандемии;

— влияние пандемии на социальные, общественные и производственные структуры.

За каждым из этих направлений стоит большой фактический материал, часть которого бесспорна по своей убедительности, часть еще требует подтверждения временем или дополнительными наблюдениями. В первую очередь это относится к фундаментальным и прикладным вопросам, относящихся к формированию персонального и коллективного иммунитета в процессе вакцинации и естественного течения эпидемии.

Несомненным успехом научных исследований и медико-биологических разработок является создание нескольких новых и пионерских в мировом масштабе профилактических вакцин, в том числе в РФ, где они явились результатом работы учреждений нескольких ведомств, включая РАН, Минздрав, Роспотребнадзор, Министерство обороны. Российская вакцина Спутник-V (регистрация 11.08.2020 г.) — первая в мире зарегистрированная вакцина на основе хорошо изученной платформы вектора аденоизвестного человека, разработанная в НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи и одобренная в 71 стране с общим населением 4 млрд человек. Позже были зарегистрированы и применялись вакцины Эпи-ВакКорона (13.10.2020 г., ГНЦВБ «Вектор»), КовиВак (19.02.2021 г., ФНЦИ-РИП имени М. П. Чумакова), Спутник Лайт (06.05.2021 г., НИЦЭМ им. Н. Ф. Гамалеи) и Конвасэл (18.03.2022 г., Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт вакцин и сывороток).

Статистика вакцинации в мире на начало апреля 2021 г. показала недостаточный темп охвата населения прививками от COVID-19. В первую десятку попали страны с небольшим населением, за исключением США. Россия в ряду других европейских стран вошла в группу стран с привитым населением в недостаточном количестве.

**Апрель 2021 г.: Израиль — 55,8%; Сейшельские острова — 40,1%; ОАЭ — 37,9%; Монако — 22,0%; Чили — 19,3%; Бахрейн — 18,4%; США — 16,5%; Сербия — 14,3%; Мальта — 11,7%; Марокко — 9,9%.**

Были высказаны предварительные выводы о том, что вакцинация в объёме 60% населения приостановит распространение пандемии, однако такая позиция оказалась ошибочной, поскольку даже превышение этого уровня вакцинации не позволило прервать распространения пандемии COVID-19. Взаимоотношения между вакцинированным населением и вирусом оказались более сложными, что можно было бы объяснить быстрой мутационной изменчивостью РНК-содержащего вируса SARS-CoV-2, на который не действует вакцина, созданная на основе предшествующих вариантов.

**Январь 2022 г.: Мальта — 99,4%; Бруней — 96,8%; Мальдивы — 93,8%; Чили — 92,6%; ОАЭ — 92,4%; Камбоджа — 88,8%; Португалия — 88,8%; Китай — 88,7%; Катар — 87,1%; Куба — 87,1%.**

В начальном периоде вакцинации Россия в рейтинге стран в течение нескольких месяцев находилась на девяностых местах, имея около половины вакцинированного населения.

**Отсроченные и новые медицинские проблемы.** Мобилизация ресурсов для противодействия пандемии, перепрофилирование медицинских учреждений и профессиональная переориентация врачей происходили за счет использования далеко не безграничных резервов и в основном путем ограничения медицинской помощи по другим клиническим и профилактическим направлениям, что в итоге не могло не отразиться на здоровье населения при отсроченной и несвоевременной медицинской помощи.

Следует обозначить и контуры новой медицинской проблемы – нарастание числа людей с последствиями перенесенной инфекции COVID-19, многообразие вторичных болезней, синдромов и симптомов, возникновение которых только частично можно объяснить взаимодействием вируса SARS-CoV-2 с органами и тканями за счет АПФ2-рецепторов. Как показали исследования, в патогенезе заболевания принимаю участие и другие механизмы, играют роль предрасположенность человека, факторы риска, имеющие заболевания и нарушения и др. Скорее всего, в настоящее время себя проявили далеко не все последствия COVID-19, которые, вероятно, мы увидим в дальнейшей клинической работе.

Разработка принципов и основных подходов реабилитации пациентов с COVID-19 осуществлялась в течение всего периода пандемии. Согласно временным рекомендациям МЗ РФ направления были обозначены правильно, но их реализация была затруднена в период пандемии и не в полном объеме отработана до настоящего времени. Необходимость развития данного направления не теряет актуальности и в период после завершения пандемии, поскольку для пациентов с полиморфными проявлениями ПКС реабилитации должна включать меры, направленные не только на регресс клинической симптоматики COVI-19, но и профилактику и минимизацию вторичных нарушений.

**Психологическое состояние общества и ограничительные мероприятия.** Исторически во время большинства эпидемий отмечались определенные настроения в обществе. Они определяются страхом перед инфекцией и смертью от болезни, протестом против введения ограничительных мер властями, дефицитом продуктов и ростом цен, активацией наиболее агрессивной части протестного настроения, ростом преступности и ответных действий на беспорядки силовых структур и другими причинами.

Страх перед эпидемией стал приходить с информацией из прессы, а далее из формирующейся среды общения, когда появились тяжелые больные и возросло число смертей от новой инфекции. Депрессивные настроения появились с введением ограничительных мероприятий в начале мая и усилились к концу 2020 г. В последующем присоединились последствия гиподинамии и ограничения личностного общения с друзьями и коллегами (обострение ряда неинфекционных болезней, в том числе психоневрологические). Карантинные мероприятия коснулись и пассажиров железнодорожного и авиационного транспорта, что в большинстве случаев приводило к затруднениям в общении между регионами и странами.

Несмотря на то, что психологическое состояние населения, связанное с распространением пандемии COVID-19, специфически ассоциировано с поведением

в процессе противоэпидемических мероприятий, в основном уровень психологического стресса нарастал при соблюдении самоизоляции, социального дистанцирования, а также при использовании антисептиков.

Одним из наиболее неблагоприятных ожидаемых последствий пандемии считают чувство социальной изоляции и одиночества, которое тесно связано с тревогой, депрессией, самоповреждением и суициdalным поведением. В социологических опросах были выявлены повышенные уровни депрессии, тревоги и стресса, зафиксированы обострения имевшихся ранее психических заболеваний, трудности в отношении доступа к психиатрической помощи в условиях пандемии, а также влияние COVID-19 на психическое здоровье членов семьи, особенно детей и пожилых людей. Люди наиболее часто указывали на переживания чувства утраты, которое было вызвано потерей прямых социальных контактов, а также потерю близких людей, работы, возможностей для получения образования, отдыха, свободного передвижения и поддержки.

*Историческая память и ожидание новых пандемий.* Память об эпидемиях осталась в истории человечества в виде летописей, произведений литературы и искусства, погребений и надгробий, катакомб, наполненных скелетами умерших. Памятники живописи составили галерею ужасов, которые перенесли люди разных времен и народов. Небольшая толика этого наследия позволила в нашем коллективе подготовить специальное иллюстрированное издание «Мировые эпидемии от Юлиана до наших дней» (СПб., 2021), публикацию которого инициировала именно настоящая пандемия COVID-19. Раздел по коронавирусной инфекции также вошел в эту книгу, но пока еще не включал произведения живописи. В наше время иллюстративное сопровождение, как правило, существует в виде фотоматериалов виде снимков медицинского персонала в «красной зоне» в плотных защитных костюмах с закрытыми лицами. Они, по-видимому, будут так же характерны для памяти о пандемии новой коронавирусной инфекции, как лекарь в маске с клювом для эпидемии чумы в эпохи Средневековья и Ренессанса.

По мере распространения вируса по всем странам и континентам вирулентность и высокую контагиозность SARS-CoV-2 неоднократно сопоставляли с гриппом H1N1 1918–1920 гг., одновременно с этим специалисты с тревогой смотрели на перспективу в связи с высокой мутационной активностью вируса. Вирус никуда не денется просто так, он может сменить свое обличье на какой-то период и далее возродиться из прежнего или нового биологического резервуара. Он может отделиться генетически от своего предка путем мутаций и приобрести новые свойства, не исключены варианты появления в будущем рекомбинантных форм.

Настоящая эпидемия во многом стала неожиданной и непредсказуемой для организаторов здравоохранения, опирающимися на классические эпидемические подходы, в соответствии с которыми борьба с респираторными вирусными инфекциями должна быть основана на изоляционных мероприятиях, а также вакцинации населения. Изоляционные мероприятия были хорошо восприняты не только не всеми специалистами, но частью политиков, бизнесменов, экономистов, определенной частью населения, поскольку только в немногих странах

карантинные мероприятия были по-настоящему успешны.

Что показало сопоставление пандемии COVID-19 с эпидемиями других вирусных респираторных инфекций в обозримой истории человечества? По характеру эпидемического процесса, клинических проявлений и последствий для пациентов все они протекали различно. Но в каждом случае это было серьезное испытание для людей и требовало помимо принятия системных решений, основанных на предыдущем опыте, импровизации, разработки и принятия новых подходов, соответствующих современному витку развития медицины.

Пандемия изменила наши взгляды на биологический мир и социальное устройство, личное и общественное отношения к болезни, которые не всегда согласуются и могут находиться в противоречии. Мы были свидетелями различных политических тенденций внутри и вне стран мира, где также расходились мнения и проявлялись противоречия по отношению к восприятию пандемии как вселенской категории, мерам профилактики, лечения и вакцинации. За один год клиницисты прошли большой и тернистый путь отработки методов лечения больных с различной тяжестью COVID-19. В нашей стране под эгидой профессиональных сообществ и Министерства здравоохранения РФ уже с декабря 2019 г. началась и продолжается по настоящее время большая аналитическая работа, с дополнениями и изменениями переиздаются Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19) (19-я версия от 27.05.2025 г.). Комиссия из состава ведущих специалистов постоянно анализировала успехи и неудачи лечебных мероприятий и вносила изменения в каждую версию документа.

*От пандемии COVID-19 к обществу вакцинированных или переболевших.*

Острота событий, связанная с пандемией, снижалась постепенно, вирус SARS-CoV-2 уступал привычным штаммам респираторных инфекций, а оставшиеся возбудители COVID-19 снизили или потеряли свою вирулентность и патогенность. 5 мая 2023 года в соответствии с решением Комитета по коронавирусной инфекции глава ВОЗ Т. Гебрейесус объявил о том, что COVID-19 более не представляет собой чрезвычайную ситуацию международного значения. Позиция Комитета претерпела изменения: эксперты по-прежнему признают сохраняющуюся неопределенность, связанную с потенциальной эволюцией SARS-CoV-2. COVID-19 в настоящее время является устоявшейся и постоянной проблемой здравоохранения, а не чрезвычайной ситуацией в области общественного здравоохранения, имеющей международное значение. Пандемия продлилась 3 года 1 месяц и 24 дня.

В России с 2 июля 2022 г. были отменены все коронавирусные ограничения. Это стало возможно на фоне устойчивого снижения заболеваемости COVID-19 в стране. Как и предполагали вирусологи и эпидемиологи, SARS-CoV-2 сменился привычными сезонными респираторными инфекциями<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> [https://www.m24.ru/articles/obshchestvo/01072022/476951?ysclid=mhviyo4jf971513385?utm\\_source=CopyBuf](https://www.m24.ru/articles/obshchestvo/01072022/476951?ysclid=mhviyo4jf971513385?utm_source=CopyBuf)

Произошло осознание нового (старого) общества, несомненно, что это было новое сообщество разных по возрасту людей, большинство из которых переболели, были вакцинированы против новой коронавирусной инфекции, у них была новая психология восприятия событий и собственного здоровья. Не все из них чувствовали себя полностью здоровыми от инфекции, многие продолжали носить бремя постковидного синдрома. Его было сложно отделить от других заболеваний, которые в условиях пандемии не удавалось своевременно диагностировать и лечить, в том числе большинства хронических болезней, лечение которых было отложено. В этих неоднозначных условиях врачу общего профиля, неврологу, психиатру, кардиологу и другим достаточно сложно связать или ограничить перенесенный COVID-19 от других протекающих у пациента болезней, поскольку причинно-следственные связи неоднозначны и небезупречны.

Положение врача остается до настоящего времени достаточно сложным, поскольку пациенты с вероятными последствиями перенесенной COVID-19 попадают к разным специалистам, которые на общем приеме психологически и профессионально не в полной мере готовы принять правильную формулировку диагноза. Пациенту проводятся клинические, лабораторные и инструментальные исследования для постановки развернутого диагноза и назначения лечебных и корrigирующих методов по отработанному алгоритму. Главным условием успешности лечебных действий при широком спектре симптомов и разной тяжести проявлений заболевания является персонализация диагностического и лечебного процесса, где присутствует лечащий врач, отвечающий за состояние здоровья пациента и принимающий решения, и кураторы из смежных специальностей. При такой постановке вопроса существенно снижается рискпустить пациента по большому кругу кабинетов и разных учреждений.

Ожидаемо снижение числа больных с ПКС, этот процесс естественен и обусловлен рядом причин:

- постепенно стихают клинические проявления, которые на определенном этапе перестают обременять человека;
- пациент начинает получать помощь у специалиста или в учреждении по поводу окончательно выставленного диагноза вне ПКС;
- развиваются новые более тяжелые заболевания, которые для пациента становятся актуальными;
- пациент уходит из жизни и др.

Мы возвращаемся к известной клинической мудрости: «Лечить не болезнь, а больного», тем более что нет специфических лекарств от ПКС и в рамках определенных алгоритмов требуется найти подход к личности больного человека, убедить его в целесообразности восстановления организма и утраченных функций.

Аналогии с инфекционными заболеваниями свидетельствуют о том, что многие из них имеют отсроченные последствия: от туберкулеза — фиброзные, фиброзно-очаговые, буллезно-дистрофические, кальцинаты в легких и лимфатических узлах, плевропневмосклероз, от оспы — множественные кожные рубцы, от полиомиелита — дети с нарушениями опорно-двигательного аппарата, от ви-

русного гепатита — цирроз печени, от ВИЧ-инфекции — множественные коморбидные болезни, заканчивающиеся синдромом иммунодефицита и др., а также мозговые нарушения при кори, краснухе, герпесвирусных инфекциях и др.

А что после себя может оставить коронавирусная инфекция у выживших в острый период больных? Первое из того, что известно по материалам пандемии — это постковидный синдром с разными проявлениями в отдаленном периоде после перенесенной острой инфекции. Тем не менее, и на сегодняшний день ПКС остается загадкой, важно продолжать его изучение для того, чтобы углубить понимание его патогенеза, факторов риска, симптомов, методов лечения и реабилитации, снизить нагрузку на людей с постковидными последствиями и системы здравоохранения.

### Список литературы

1. Багненко С.Ф., Беляков Н.А. Рассохин В.В. и др. Начало эпидемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2020. 360 с.
2. Багненко С.Ф., Беляков Н.А., Рассохин В.В. и др. Эволюция пандемии COVID-19. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2021. 410 с.
3. Беляков Н.А., Багненко С.Ф., Рассохин В.В. и др. Последствия пандемии COVID-1 СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2022. С. 484 с.
4. Беляков Н.А., Трофимова Е.Н. Калугина М.Н. и др. По следам мировых эпидемий. От Юстианиновой чумы до коронавируса. Медицина. История. Культура. СПб.: Лики, 2021. 280 с.
5. Биоценоз человека и госпитальная среда / под ред. Н. А. Белякова, С. Ф. Багненко. СПб.: Балтийский медицинский образовательный центр, 2023. 450 с.
6. Брико Н.И., Каграманян И.Н., Никифоров В.В. и др. Пандемия COVID-19. Меры борьбы с ее распространением в Российской Федерации // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. 2020. Т. 19, № 2. С. 3.
7. Бударин С.С. Устойчивость функционирования мировых систем здравоохранения в период пандемии COVID-19 // Экономика и управление: проблемы, решения. 2020. Т. 3, № 8 (104). С. 105–114.
8. Влияние коронавируса COVID-19 на ситуацию в российском здравоохранении. Аналитический доклад. Версия 1.0 / под ред. В.И. Стародубова. [https://mednet.ru/images/materials/news/doklad\\_cniioiz\\_po\\_COVID-19-2020\\_04\\_26.pdf](https://mednet.ru/images/materials/news/doklad_cniioiz_po_COVID-19-2020_04_26.pdf).
9. Временные методические рекомендации медицинская реабилитация при новой коронавирусной инфекции (COVID-19) Версия 2. Июль 2020 г. [https://www.edu.rosminzdrav.ru/file-admin/user\\_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR\\_medreabilitacija\\_COVID\\_ver-sija2.pdf](https://www.edu.rosminzdrav.ru/file-admin/user_upload/specialists/COVID-19/dop-materials/VMR_medreabilitacija_COVID_ver-sija2.pdf).
10. Громыко А. Коронавирус как фактор мировой политики // Научно-аналитический вестник Института Европы РАН. 2020. № 2. С. 4–12.
11. Дзусова А.М., Котаева С.Р. «COVID-риски» мировой экономики // Экономика и предпринимательство. 2020. № 5 (118). С. 109–112.

12. Кузнецов Д.А., Коновалов И.С. Всемирная организация здравоохранения в условиях пандемии COVID-19: оценка эффективности глобального управления // *Право и управление. XXI век.* 2020. Т. 16, № 3 (56). С. 3–16. doi: 10.24833/2073-8420-2020-3-56-3-16.
13. Петрова Н.Н., Морозов П.В., Маркин А.В. и др. Пандемия COVID-19: актуальные вызовы времени, а также новейшие данные к вопросу рационального выбора психофармакотерапии у пациентов с SARS-CoV-2 // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2020. № 6. С. 8–24.
14. Сестры милосердия России / под ред. Н. А. Белякова, В. А. Михайлова, Т. Н. Трофимовой. СПб.: Лики России, 2005. 395 с.
15. Тыминский В. Экономика еврозоны в условиях кризиса 2020 года // *ФЭС: Финансы. Экономика.* 2020. Т. 17, № 3. С. 12–18.
16. Улумбекова Г.Э., Гиноян А.Б., Петрачков И.В. Эпидемия COVID-19 и ответ здравоохранения в разных странах // *Демографическое обозрение.* 2020. Т. 7, № 2. С. 121–142. doi: 10.17323/demreview.v7i2.11140.
17. Шах С. Пандемия: Всемирная история смертельных вирусов. М., 2017. 270 с.

# **ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА И ПОСТКОВИДНЫЙ СИНДРОМ**

Под редакцией  
академика РАН Н. А. Белякова и профессора В. В. Рассохина

---

Корректор: Т. В. Руксина

Верстка: К. К. Ершов

Подписано в печать 13.12.2025 г. Формат 70×100 1/16. Бумага офсетная. Гарнитура: Standard.

Печать офсетная. Печ. л. 18,75. Тираж 300 экз. Цена договорная.

Отпечатано в типографии: ООО «РИП-СПБ», 194295, Санкт-Петербург, Поэтический бульвар, д. 2 Лит. А, офис 663.