

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР ИМ.
В.А АЛМАЗОВА» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ
ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

МАЛЬКО
ВАЛЕРИЯ АЛЕКСЕЕВНА

ВЛИЯНИЕ НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ТЕЧЕНИЕ
РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Бисага Геннадий Николаевич

Санкт-Петербург
2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	15
1.1 Патогенез воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную и иммунную систему	15
1.2 Заболеваемость COVID-19 среди пациентов с рассеянным склерозом	18
1.3 Факторы риска тяжелого течения COVID-19 и летальность у пациентов с рассеянным склерозом	20
1.4 Лечение рассеянного склероза в период пандемии COVID-19	24
1.5 Вакцинация против COVID-19 пациентов с рассеянным склерозом	27
1.6 Постковидный синдром у пациентов с рассеянным склерозом	29
1.7 Первичные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы после COVID-19 и вакцинации.....	31
1.8 Влияние COVID-19 на течение рассеянного склероза.....	33
1.9 Лабораторные маркеры оценки активности и прогрессирования рассеянного склероза	34
1.10 Магнитно-резонансная морфометрия	36
1.10 Оптическая когерентная томография сетчатки глаза.....	39
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
2.1 Характеристика клинического материала	42
2.2 Методы исследования.....	44
2.2.1 Клинический метод	45
2.2.2 Нейропсихологический метод	46
2.2.3 Инструментальный.....	46
2.2.4 Лабораторный метод	48
2.2.5 Статистический метод	49
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	53

3.1 Характеристики рассеянного склероза в основной группе пациентов и группе сравнения.....	53
3.2 Течение COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев	56
3.3 Течение постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом	62
3.4 Течение рассеянного склероза после перенесенной инфекции COVID-19	66
3.5 Оценка течения рассеянного склероза после COVID-19 по данным лабораторных маркеров прогрессирования и активности заболевания	71
3.6 Оценка течения рассеянного склероза после COVID-19 по данным магнитно-резонансной морфометрии	75
3.7 Течения рассеянного склероза после COVID-19 по данным оптической когерентной томографии сетчатки	80
3.8 Создание модели оценки тяжести COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом	82
3.9 Алгоритм ведения пациента с рассеянным склерозом на фоне новой коронавирусной инфекции	84
3.10 Клинические случаи демиелинизации центральной нервной системы после COVID-19	87
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	96
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	107
ВЫВОДЫ	111
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	112
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	113
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	114
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	116
Приложение А	140
Приложение Б	146
Приложение В.....	148
Приложение Г	150

Приложение Д.....	151
Приложение Е.....	152
Приложение Ж.....	153
Приложение И	154

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Изучение рассеянного склероза и новой коронавирусной инфекции (COVID-19) представляет собой важную задачу в настоящее время. Рассеянный склероз (РС) — это хроническое демиелинизирующее и аутоиммунное заболевание с прогрессирующим течением, приводящее к множественному очаговому и диффузному поражению центральной нервной системы (Abdolalizadeh A.H. et al., 2023). COVID-19, в свою очередь, является острой респираторной инфекцией, вызванной коронавирусом тяжелого острого респираторного синдрома 2 (SARS-CoV-2) и имеет потенциально серьезные последствия для нервной системы (Douaud G. et al., 2022; Manca R. et al., 2021; Paterson R.W. et al., 2020; Singh S.G. et al., 2023; Hanganu A.R. et al., 2024). У пациентов с РС иммунная система часто находится в дисбалансе, что может сказываться на способности к противостоянию инфекциям. С другой стороны, COVID-19 также воздействует на иммунную систему человека, вызывая цитокиновый шторм (Bhaskar S. et al., 2020; Luo W. et al., 2022). Ряд исследований указывают на то, что COVID-19 может увеличить риск обострений РС и ухудшить его клинические проявления (Louapre C. et al., 2020; Barzegar M. et al., 2021; Rahmani M. et al., 2023). Пациенты с РС могут чаще госпитализироваться в стационар на фоне COVID-19 (Salter A. et al., 2021; Sormani M.P. et al., 2022), также высока вероятность мышечной слабости и когнитивной дисфункции после инфекции (Abramoff B.A. et al., 2024).

Необходимы дополнительные исследования в разных странах и регионах с большим объемом выборки, контролем приверженности к терапии РС и вакцинации для получения точной информации о влиянии COVID-19 на прогрессирование РС, так как это может повлиять на терапевтические стратегии (Seyedmirzaei H. et al., 2024). В настоящее время ведутся исследования магнитно-резонансной морфометрии (МР-морфометрии), оптической когерентной томографии сетчатки (ОКТ) и биомаркеров повреждения нервной ткани, с

помощью которых возможно оценить активность, прогрессирование РС и злокачественность его течения (Williams T. et al., 2021; Chalkias I.N. et al., 2022; Brummer T. et al., 2022; Viladés E. et al., 2023; Ananthavarathan P. et al., 2024). Среди биомаркеров в сыворотке крови рассматриваются глиальный фибриллярный кислый белок (GFAP), фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов (pNFH), легкие цепи нейрофиламетов (NFL) и нейронспецифическая енолаза (NSE, Guzzi G. et al., 2015; Shehab A.A. et al., 2019; Niiranen M. et al., 2021, Freedman M.S. et al., 2024).

Кроме того, исследование влияния COVID-19 на РС важно для разработки мероприятий по улучшению качества жизни пациентов с хроническими заболеваниями в условиях глобальных эпидемий. Также точно не установлено, как терапия препаратами, изменяющими течение РС (ПИТРС), вакцинация, соматические и демографические факторы влияют на течение COVID-19 у пациентов с РС. Проведение таких исследований поможет выработать оптимальные подходы к диагностике, лечению и профилактике, учитывающие особенности каждого пациента.

Степень разработанности темы

На данный момент недостаточно длительных сравнительных исследований, которые бы подробно описывали риски перенесенного COVID-19 у пациентов с РС, а также влияние на время до последующих обострений и прогрессирования заболевания. Согласно одному крупному эпидемиологическому исследованию обострения РС и прогрессирование инвалидизации после COVID-19 наблюдаются у пациентов с той же частотой, что и у лиц, не переносивших инфекцию (Bsteh G. et al., 2022). Известно, что уровень заболеваемости COVID-19 у пациентов с РС не превышает уровня заболеваемости в общей популяции (Sormani M.P. et al., 2021; Longinetti E. et al., 2022), но повышенный риск заражения связан с более высоким баллом по расширенной шкале статуса инвалидизации (EDSS) и наличием сопутствующих заболеваний (Salter A. et al., 2021). Однако опубликовано только

одно исследование по изучению заболеваемости COVID-19 у российской группы больных РС (Архипов И.Е. и соавт., 2024).

В некоторых исследованиях не выявлено влияния ПИТРС на течение COVID-19 (Louapre C. et al., 2020; Parrotta E. et al., 2020), в то время как в других утверждается, что прием ПИТРС может повышать риск тяжелого течения заболевания (Barzegar M. et al., 2021; Krett J.D. et al., 2024). Вакцинация считается достаточно безопасной для пациентов с РС, однако у тех, кто получает анти-CD20-терапию может наблюдаться низкая выработка антител после вакцинации (Disanto G. et al., 2021; Kornek B. et al., 2022). Информация о безопасности вакцины ГамКОВИД-Вак у пациентов с РС отсутствует.

Только несколько исследований освещают постковидный синдром у пациентов с РС, основываясь на субъективных жалобах пациентов без использования объективных нейропсихологических тестов (Garjani A. et al., 2021; Czarnowska A. et al., 2021; Bsteh G. et al., 2022; Seyedmirzaei H. et al., 2024).

Данные об инструментальных и лабораторных биомаркерах активности и воспаления, прогрессирования и нейродегенерации, таких как МР-морфометрия, ОКТ, GFAP, pNFH, NFL, NSE, после перенесенной инфекции COVID-19 у пациентов с РС, не публиковались в литературе.

Несмотря на наличие исследований по взаимосвязи РС и COVID-19, все они имеют ограничения и короткий временной промежуток наблюдения.

Цель исследования

Разработка стратегии ведения пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в амбулаторных условиях, и COVID-19 с учётом возможного влияния инфекции на течение болезни и развитие нейродегенеративных процессов.

Задачи исследования

1. Изучить клинические особенности течения COVID-19 и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в амбулаторных условиях.
2. Оценить влияние COVID-19 на клинические показатели активности и прогрессирования рассеянного склероза, в том числе, на случаи клинической манифестации рассеянного склероза после перенесенной инфекции.
3. Исследовать влияние COVID-19 на прогрессирование рассеянного склероза с учетом анализа инструментальных и лабораторных маркеров нейродегенерации у пациентов с рассеянным склерозом.
4. Разработать алгоритм тактики ведения пациентов с рассеянным склерозом и COVID-19, наблюдающихся в амбулаторных условиях.

Научная новизна

Выявлено, что частота прогрессирования РС после инфекции COVID-19 сопоставима с частотой прогрессирования в однородной группе сравнения пациентов с РС, не болевших COVID-19 (1,4%), и составляет 1,54% ($p=0,514$). Частота обострений у пациентов с РС, перенесших инфекцию, составляет 6,15%, что также не выше частоты обострений у больных, не переносивших COVID-19 ($p=0,859$). Показано, что частота клинической манифестации РС после COVID-19 является низкой и встречается в 2,86% случаев.

Установлено, что толщина различных слоев сетчатки меньше у пациентов с РС после инфекции (в среднем на 5,2 мкм по сравнению с не болевшими COVID-19, $p<0,047$) по данным ОКТ, что может свидетельствовать о нейродегенеративных изменениях и потенциальном риске прогрессирования инвалидизации.

У пациентов с РС, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, COVID-19 протекает в легкой форме в 74,29% случаев, что не подтверждает мнение о повышенных инфекционных рисках у пациентов с РС. Доказано, что основные факторы, влияющие на тяжесть течения COVID-19, связаны с сопутствующими

соматическими заболеваниями, увеличивающими вероятность среднетяжелого течения в 5,7 раз ($p=0,013$), а не с особенностями РС.

Постковидный синдром встречается реже у пациентов с РС по сравнению со здоровыми добровольцами, болевшими COVID-19, и наблюдается в 74,29% случаев ($p=0,025$). Симптомы постковидного синдрома по шкалам оценки апатии, когнитивных функций, дневной сонливости и усталости наблюдаются значимо реже у пациентов с РС, болевших COVID-19, чем у здоровых добровольцев после инфекции ($p<0,017$). Без лечения симптомы постковидного синдрома регрессируют на 71,15% в течение года у пациентов с РС.

Оценено использование вакцин (в большей степени Гам-КОВИД-ВАК) против SARS-CoV-2 у пациентов с РС и выявлено, что вакцинация не вызывает серьезных побочных эффектов и снижает риск заражения SARS-CoV-2 в 5,6 раз ($p=0,0008$).

Разработан алгоритм ведения пациентов с РС в условиях пандемии с оценкой симптомов постковидного синдрома и использованием модели оценки рисков среднетяжелого течения COVID-19, позволяющий принимать обоснованные решения об использовании диагностических и терапевтических методов.

Теоретическая и практическая значимость

У пациентов с РС, наблюдавшихся в амбулаторных условиях и перенесших COVID-19, проведен всесторонний анализ факторов влияния COVID-19 на течение и прогрессирование РС. Создана модель, которая позволяет определять вероятность среднетяжелого течения инфекции у пациентов с РС с точностью 90,5%, на основе ряда параметров, включающих возраст, индекс массы тела и сопутствующие заболевания. Данный инструмент может помочь в практическом здравоохранении врачам для быстрой клинической оценки пациента и выбора оптимального подхода к его ведению. Также пациент самостоятельно может оценить риск течения инфекции и быть более внимательным к соблюдению профилактических и лечебных мер.

Установлено, что частота симптомов постковидного синдрома у пациентов с РС значимо ниже, чем у здоровых добровольцев ($p=0,025$), а наиболее частыми из симптомов у пациентов с РС являются усталость (40%), тревога и депрессия (22,86%), нарушения когнитивных функций (14,29%), обоняния и вкуса (8,57%).

Не получено статистически достоверных доказательств воздействия COVID-19 на течение РС по клиническим данным, результатам МР-морфометрии головного мозга и лабораторных маркеров у пациентов, ранее не анализировавшихся в контексте COVID-19 у пациентов с РС.

Методология и методы исследования

Проведено сравнительное проспективное когортное и ретроспективное исследование случай-контроль. Первый этап включал сбор и анализ информации по теме исследования, второй, практический этап - обследование пациентов. В общей сложности обследовано 174 пациента: 70 пациентов с РС, болевших COVID-19 в бессимптомной, легкой и среднетяжелой формах, 71 неврологически здоровый доброволец, болевший COVID-19 в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах и 33 пациента с РС не болевших COVID-19. Все обследуемые подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Всем пациентам с РС и здоровым добровольцам в 1-й точке включения ($6,24\pm3,61$ месяцев после инфекции) выполнялся неврологический осмотр, анкетирование по опроснику для больных COVID-19, тестирование по клиническим шкалам для оценки РС, нейропсихологическим шкалам и тестам оценки усталости, депрессии, апатии, тревоги, сонливости, качества жизни. Через 6 месяцев от 1-й точки включения ($13,18\pm3,67$ месяцев после инфекции) аналогичную оценку прошли 65 пациентов с РС, болевших COVID-19, и 28 пациентов с РС, не болевших COVID-19.

Однократно в 1-й точке выполнена МР-морфометрия (54-м пациентам с РС, болевшим COVID-19 и 18-ти, не болевшим инфекцией) и количественный анализ содержания в сыворотке крови GFAP, NFL, pNFH, NSE с помощью наборов для

иммуноферментного анализа (ИФА) у 50% пациентов. Данные ОКТ после COVID-19 были у 37-ми пациентов с РС, болевших COVID-19 и 13-ти не болевших инфекцией.

На третьем этапе все данные обрабатывались с помощью статистических методов обработки информации, создавалась модель на основе регрессионного анализа, формулировались выводы и практические рекомендации.

Положения, выносимые на защиту

1. Течение и тяжесть COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдавшихся в амбулаторных условиях, не отличаются от показателей контрольной группы здоровых добровольцев: факторами риска среднетяжелого течения COVID-19 являются общесоматические факторы риска (индекс массы тела, сопутствующие заболевания), а не особенности течения рассеянного склероза.

2. Симптомы постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом (нарушение толерантности к физической нагрузке, когнитивные нарушения, апатия, нарушения сна) встречаются реже, чем у здоровых добровольцев, но при этом сохраняются в течение года после инфекции, что требует их адекватной оценки и лечения.

3. Инфекция COVID-19 может быть ассоциирована с манифестацией рассеянного склероза, но при этом не утяжеляет течение заболевания (активность и прогрессирование), в том числе по данным лабораторных биомаркеров и МР-морфометрии, а оптическая когерентная томография демонстрирует меньшую толщину некоторых слоев сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, перенесших COVID-19, что может указывать как на нейродегенерацию, так и на особенности патогенеза инфекции.

4. Разработанные алгоритм выбора тактики лечения и статистическая модель прогнозирования эскалации тяжести течения инфекции позволяет

формировать индивидуальный подход к медицинскому сопровождению пациентов с рассеянным склерозом на фоне COVID-19.

Степень достоверности и аprobация диссертационной работы

Достоверность результатов подтверждается наличием достаточного количества пациентов в выборке для достижения целей и задач исследования, длительным периодом наблюдения пациентов, корректной статистической обработкой данных с уровнем значимости $p<0,05$, применением современных методов нейровизуализации и лабораторных тестов в соответствии с рекомендациями производителей.

На международных и всероссийских конгрессах были обсуждены результаты диссертационного исследования: Конгрессе неврологов Санкт-Петербурга и Северо-Западного федерального округа РФ с международным участием (Санкт-Петербург, 2022), VI Инновационном Петербургском медицинском форуме (Санкт-Петербург, 2023), 9th Congress of the European Academy of Neurology (2023, Budapest), V Конгрессе Российского комитета исследователей рассеянного склероза с международным участием (Уфа, 2023), Всероссийской научно-практической конференции «Перспективные направления диагностики и терапии демиелинизирующих заболеваний» (Ярославль, 2023), Заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2024), Петербургском международном конгрессе по нейронаукам (Санкт-Петербург, 2024).

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты диссертационного исследования, имеющие теоретическое, научное и практическое значение, используются: на отделении медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, отделении неврологии ФГУЗ Санкт-Петербургской клинической больницы Российской академии наук,

отделении неврологии ФГУЗ «Клиническая больница №122 имени Л.Г.Соколова Федерального медико-биологического агентства РФ». Материалы диссертации также используются в учебном процессе кафедры неврологии с клиникой института медицинского образования и в научной деятельности научно-исследовательской лаборатории неврологии и нейрореабилитации РНХИ имени профессора А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «НМИЦ имени В.А. Алмазова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автором лично проведено клиническое обследование 103 пациентов с РС и 71 здорового добровольца с использованием тестов и опросников, биобанкированием сыворотки крови. Повторно обследовано 92 пациента с РС. Самостоятельно проанализированы полученные данные МР-морфометрии, ОКТ и лабораторных маркеров.

Автором разработана электронная база данных, осуществлен статистический анализ, создана специализированная модель и алгоритм ведения пациентов с РС на фоне COVID-19. Проанализированы литературные источники, сформулированы результаты, выводы и практические рекомендации, подготовлен текст диссертации и автореферата. Личное участие автора подтверждено актом проверки первичного материала и актами внедрения.

Публикации по теме диссертации

По результатам диссертационного исследования опубликовано 15 научных работ, из них 6 статей в научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования РФ. Зарегистрирована база данных №2023623627 от 15 сентября 2023 г. «Течение новой коронавирусной инфекции и постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом».

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа представлена на 163 страницах машинописного текста и включает введение, обзор литературы, описание материалов и методов исследования, главы результатов и их обсуждения, заключение, выводы, практические рекомендации и приложения. Список литературы состоит из 213 источников (15 отечественных и 198 зарубежных). Работа содержит 13 таблиц и 25 рисунков.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Патогенез воздействия вируса SARS-CoV-2 на нервную и иммунную систему

Вирус SARS-CoV-2, являющийся возбудителем COVID-19, значительно влияет на функционирование нервной и иммунной систем, особенно у пациентов с аутоиммунными заболеваниями.

SARS-CoV-2 проникает в клетки с помощью своих спайковых белков (Spike1 и Spike2), связываясь с ангиотензинпревращающим ферментом 2 (АПФ2) и сливаясь с мембранами благодаря расщеплению белка протеазой TMPRSS2 (Xia X. et al., 2021; Hoffmann M. et al., 2020; Ayyubova G. et al., 2024). Исследования показали, что АПФ2 экспрессируется в головном мозге, преимущественно в коре, а также на нейронах, клетках микроглии и астроцитах (Vabret N. et al., 2020; Malik J.R. et al., 2023). SARS-CoV-2 также может проникать в клетки-мишени, связываясь с интегринами, а не только с рецепторами АПФ2 (Ito K. et al., 2023). Кроме того, вирус способен избегать врожденного иммунного ответа, подавляя активность интерферонов (Quinti I. et al., 2020).

На иммунную систему вирус может воздействовать различными путями. Во-первых, SARS-CoV-2 способен спровоцировать цитокиновый штурм, сопровождающийся резким увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, включая интерлейкин-6 и фактор некроза опухоли-α. Подобная гиперактивация иммунной системы может привести к нарушению целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ), усилию проникновения иммунных клеток в центральную нервную систему (ЦНС), а также к проникновению самого вируса. В результате это может способствовать обострению симптомов РС (Sarkar S. et al., 2023). Во-вторых, иммунный ответ на SARS-CoV-2 может привести к выработке антител, которые перекрестно реагируют с антигенами ЦНС (явление, известное как молекулярная мимикрия). Это может вызвать или усугубить аутоиммунные реакции, приводящие к усилению демиелинизации у пациентов с

РС (MacDougall M. et al., 2022). В-третьих, хотя SARS-CoV-2 в первую очередь является респираторным вирусом, он может проникать в ЦНС как напрямую через обонятельную луковицу, так и через системный кровоток. По данным патанатомического материала пациентов, умерших от COVID-19, вирус выявлялся в обонятельном эпителии, а высокий уровень рибонуклеиновой кислоты (РНК) зафиксирован в обонятельной луковице (Meinhardt J. et al., 2021; Serrano G.E. et al., 2021). Оказавшись в ЦНС, он может инфицировать резидентные глиальные клетки и нейроны, что может привести к прямому повреждению нейронов и дальнейшей активации иммунной системы (Bedran D. et al., 2024). Исследования на мышах, инфицированных SARS-CoV-2, показали, что вирусные нуклеокапсиды обнаружаются в различных областях мозга, включая таламус, что может усугублять симптомы у пациентов с РС (Zheng J. et al., 2021).

Иммунный ответ при COVID-19 выглядит следующим образом. SARS-CoV-2 проникает через дыхательные пути, попадая в клетки обонятельного эпителия, где начинается его репликация (Carvalho T. et al., 2021; Carossino M. et al., 2024). По мере продвижения вируса по дыхательным путям активируется врожденный иммунный ответ, вызывая симптомы инфекции верхних дыхательных путей. У примерно 20% пациентов вирус достигает альвеол и инфицирует альвеолярные клетки II типа, что ведет к их апоптозу и утрате сурфактанта (Mason R.J. et al., 2020; Jacob I.B. et al., 2024). Адаптивный иммунный ответ запускается, когда антигенпрезентирующие клетки презентируют вирусные антигены в комплексе с молекулами главного комплекса гистосовместимости. Активированные цитотоксические Т-лимфоциты CD8+ уничтожают инфицированные клетки. В легочном интерстиции CD8+ Т-лимфоциты составляют до 80% воспалительных клеток, очищая инфицированные клетки и вызывая иммунное повреждение. Хелперные Т-лимфоциты (CD4+) активируют В-клетки для выработки специфических IgG-антител против вируса и координируют иммунный ответ, выделяя цитокины и хемокины. Однако чрезмерный иммунный ответ может

привести к "цитокиновому шторму", опасному для жизни системному воспалению (Bedran D. et al., 2024).

Инфекция COVID-19 также может привести к снижению уровня и дисфункции естественных клеток-киллеров, макрофагов и дендритных клеток (Devita N. et al., 2023). Уменьшение числа Т-лимфоцитов связано, вероятно, с их истощением в очагах воспаления и вторичным воздействием воспалительных цитокинов, например, интерлейкина-6 (Chen G. et al., 2020). Их дефицит также связан с гипервоспалительной реакцией у пациентов с COVID-19 (Diao B. et al., 2019; Chu M. et al., 2023).

Подобные изменения происходят и при РС. Миelin-реактивные хелперные CD4+ и цитотоксические CD8+ Т-лимфоциты играют важную роль в патофизиологии РС, присутствуя в очагах демиелинизации (Reich D.S. et al., 2018; Pukoli D. et al., 2023). Периферически активированные CD4+ Т-лимфоциты реактивируются в ЦНС, вызывая выброс цитокинов и воспаление (Kaskow B.J. et al., 2018; Kunkl M. et al., 2020). Эффекторные подмножества Т-хелперов типа 1 и 17 CD4+ Т-лимфоцитов были связаны с возникновением, прогрессированием РС и могут способствовать цитокиновому шторму (Fajgenbaum D.C. et al., 2020; Moratalla A.C. et al., 2023). В последние годы появились доказательства ключевой роли В-лимфоцитов в патогенезе РС, что было подтверждено успешным применением анти-CD20 терапии. CD20 не экспрессируется на антителосекретирующих плазматических В-лимфоцитах, что указывает на участие В-лимфоцитов через механизмы, не зависящие от выработки антител. В-клетки также могут способствовать развитию цитокинового шторма при вирусных инфекциях (Hauser S.J. et al., 2017; Saito S. et al., 2024). Исследование течения COVID-19 у пациентов с генетической агаммаглобулинемией и иммунодефицитом показывает, что отсутствие В-клеток в первой группе, связано с меньшей вероятностью гипервоспалительного цитокинового шторма. Возможно, В-лимфоциты могут играть защитную роль против распространения вируса и

повторного инфицирования за счет не только выработки нейтрализующих антител, но и через другие механизмы (Quinti I. et al., 2020).

При проникновении SARS-CoV-2 в ЦНС, его вирусные частицы способны влиять на глиальные клетки, включая олигодендроциты, астроциты и клетки микроглии. Эти клетки экспрессируют рецепторы АПФ2, TMPRSS2, поддерживают нейронную микросреду и выделяют воспалительные цитокины в ответ на повреждение, что важно для нейродегенеративных заболеваний (Lei Z. et al., 2024). Поражение олигодендроцитов при РС вызывает демиелинизацию и подавляет ремиелинизацию, также они могут активно участвовать в воспалении и прогрессировании РС, привлекая CD4+ и CD8+ Т-клетки, что усиливает демиелинизацию (Arbour N. et al., 1999; Schlett J.S. et al., 2023). При инфицировании SARS-CoV-2 может активироваться и микроглия, что было обнаружено в мозге пациентов с COVID-19. Астроциты, подвергшиеся инфицированию SARS-CoV-2, обнаруживаются в аутопсийном материале пациентов с COVID-19 и в экспериментах *in vitro* с контактом клеток и вируса в течение часа (Crunfli F. et al., 2020; Dell'Aquila M. et al., 2024). Активация микроглии может приводить к избыточной выработке воспалительных цитокинов, что потенциально ухудшает состояние ЦНС (Netland J. et al., 2008; Laurindo L.F. et al., 2024). Инфекция способна провоцировать апоптоз микроглии, что приводит к нарушению процесса ремиелинизации (Seehusen F. et al., 2021). Таким образом, чрезмерный иммунный ответ наблюдается как при РС, так и при COVID-19, а в патогенезе обоих заболеваний есть общие мишени. Пациенты с РС могут быть более уязвивыми к заражению SARS-CoV-2 из-за патогенеза нарушений ЦНС.

1.2 Заболеваемость COVID-19 среди пациентов с рассеянным склерозом

Согласно современным представлениям, наличие хронического аутоиммунного заболевания может увеличивать вероятность заражения инфекциями. Тем не менее, отдельные исследования показывают, что у пациентов

с РС риск инфицирования не выше, чем в общей популяции. Например, в Великобритании было показано, что уровень заболеваемости COVID-19 у пациентов с РС сопоставим с показателями в общей популяции. Заболевших сравнивали также с их братьями и сестрами, и оказалось, что братья и сестры, не страдающие РС, менее склонны к инфицированию (Evangelou N. et al., 2020). Для сравнения, в Испании коэффициент заболеваемости инфекцией (0,78) в группе из 219 пациентов с РС, был даже ниже, чем в общей популяции, но риск госпитализации выше (Moreno-Torres I. et al., 2021). Необходимо учитывать, что среди 2584 пациентов частота тяжелых случаев инфекции снизилась с 14,6% до 5,7% во время превалирования штамма Омикрон (Dell'Aquila M. al., 2024).

По результатам ретроспективного когортного исследования (1 362 чел.), у пациентов с РС при EDSS ≤ 3 баллов и без сопутствующих заболеваний частота госпитализаций в связи с COVID-19 и летальность была сопоставима с итальянской популяцией, скорректированной по полу и возрасту (Sormani M.P. et al., 2021). В Чехии оценили 70% от всех пациентов с РС в стране и показали, что частота случаев COVID-19 среди этой группы пациентов соответствует уровню заболеваемости инфекцией в общей популяции (Stastna D. et al., 2021). В Торонто также распространность инфекции COVID-19 у пациентов с РС не была аналогична общей популяции (Solomon J.M. et al., 2022). Бразильские исследователи сравнили 11 560 пациентов с РС и общую популяцию, выявив схожий риск заражения: 29,2 на 10 000 чел. и 27,7 на 10 000 чел. соответственно. В то же время, у пациентов с ремиттирующим РС (PPC) риск заражения COVID-19 был выше, чем у пациентов с вторично-прогрессирующим РС (ВПРС), что, вероятно, связано с менее частыми межличностными контактами или с тем, что в данной группе реже получают ПИТРС, чем в группе PPC (REDONE.br 2021). В северокитайской популяции меньшая продолжительность заболевания и срок лечения были связаны с повышенным риском заражения SARS-CoV-2 (Guo Q. et al., 2024). В исследовании, изучавшем когорту пациентов Среднего Востока, в общей популяции распространность COVID-19 и риск госпитализации были

выше, чем у пациентов с РС (Alroughani R. et al., 2022). Вероятно, это было связано с более молодым возрастом, отсутствием сопутствующих заболеваний у большого числа пациентов (90,3%) и низкими баллами по шкале EDSS. В другом исследовании было выявлено, что 11,7% пациентов с РС в Иране были инфицированы, в сравнении с 14,2% в общей популяции (Naghavi S. et al., 2022). В Испании заболеваемость COVID-19 среди пациентов с РС составила 6,3% (Zabalza A. et al., 2021).

В крупном сравнительном исследовании оценивали две группы пациентов: 779 человек, инфицированных SARS-CoV-2, и 1558 человек без подтвержденной инфекции. Это исследование случай-контроль показало, что пациенты с повышенным риском COVID-19 моложе, чаще женского пола и имеют сопутствующие заболевания. Некоторые препараты, которые вводятся в условиях стационара, по-видимому, значительно повышают риск заражения SARS-CoV-2 у лиц пожилого возраста. У пациентов с ВПРС реже наблюдалось инфицирование вирусом, чем с РРС, вероятно, из-за меньшего количества контактов (Iaffaldano P. et al., 2022).

Таким образом, исследования показывают, что пациенты с РС не имеют существенно более высокого риска заражения COVID-19 по сравнению с общей популяцией. Однако специфические факторы, такие как возраст, степень инвалидизации и наличие сопутствующих заболеваний, могут повышать риски инфицирования.

1.3 Факторы риска тяжелого течения COVID-19 и летальность у пациентов с рассеянным склерозом

В большинстве исследований выделяют 3 степени тяжести COVID-19:

1. легкое течение заболевания, не требующее госпитализации или вентиляции легких;

2. течение средней тяжести, госпитализация или потребность в вентиляции легких;

3. тяжелое течение, лечение в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации или смерть.

По данным систематического обзора, госпитализация пациентам с РС требуется в 20,7% случаев COVID-19 (Barzegar M. et al., 2021). В Италии пациенты с РС сравнивались с аналогичной по возрасту и полу группой здорового населения страны и у пациентов с РС вероятность госпитализации была выше (Sormani et al., 2021). Превышение риска было характерно для групп с баллом EDSS > 3 баллов, по крайней мере, 1-м сопутствующим заболеванием и приемом анти-CD20 терапии, в то время как у пациентов, принимавших интерферон, риск госпитализации был снижен. Напротив, в многоцентровом исследовании 1141 пациентов, тип РС, продолжительность заболевания и прием ПИТРС, не оказали существенного влияния на тяжесть симптомов COVID-19 (Garcia-Dominguez M.A. et al., 2024). В Польше у большинства пациентов с РС (396 чел.) течение инфекции SARS-CoV-2 было благоприятным. Уровень госпитализации и смертности не был выше в когорте больных РС по сравнению с общей польской популяцией (Czarnowska A. et al., 2021). По данным Среднего Востока (134 чел.) более высокий риск тяжелого течения COVID-19 и госпитализации наблюдается при высоком балле EDSS и прогрессирующем течении заболевания. Возраст незначительно влиял на тяжесть, но риск был выше в 3,8 раза у пациентов старше 45 лет (Alroughani R. et al., 2022). Независимо от волны, периода или статуса вакцинации постоянными факторами риска COVID-19 были анти-CD20 терапия и инвалидность (Dell'Aquila M. et al., 2024). В Испании у пациентов с РС (93 чел.) частота, факторы риска и исходы COVID-19 схожи с таковыми в общей популяции. Пациенты, получающие анти-CD20 терапию в течение длительного периода времени, могут быть подвержены более высокому риску COVID-19, и менее чем у 20 % из них формируются антитела (Zabalza A. et al., 2021). В шведском общенациональном когортном исследовании сравнивали пациентов с РС (17 692

чел.) с пятью популяционными группами контроля (86 176 чел.). Риск тяжелого течения COVID-19 был повышен среди пациентов с РС по сравнению с популяционным контролем, но подобное увеличение риска, например, госпитализации вне связи с COVID-19, также наблюдалось и до пандемии (Longinetti E. et al., 2022). В датской когорте обнаружили значительно повышенный риск госпитализации с COVID-19 в первые 30 дней после положительного ПЦР-теста на COVID-19 у пациентов с РС независимо от типа течения (Andersen M.L. et al., 2023). Наконец, крупной группой исследователей проведена работа по созданию статистического инструмента оценки риска тяжелого течения COVID-19. В него было включено 3852 пациента. К факторам, повышающим вероятность тяжелого течения COVID-19, были отнесены пожилой возраст, принадлежность к мужскому полу, проживание в Турции или Южной Америке, хронические заболевания, прогрессирующее течение РС, длительный стаж РС, высокий балл по шкале EDSS, применение метилпреднизолона и терапия анти-CD20 препаратами (Ponzano M. et al., 2022).

По заявлению Европейского комитета по лечению и исследованиям в области РС за 2022 г., все исследования, посвященные исходам COVID-19 у пациентов с РС, подтвердили, что факторы риска тяжелого течения инфекции, характерные для общей популяции, актуальны и для пациентов с РС (Tur C. et al., 2022). Факторы риска тяжелого течения COVID-19 также оценивались в период активного распространения Омикрона (варианта SARS-CoV-2). По результатам, они не отличались от других волн пандемии, но было показано, что частота обострений РС после COVID-19 была выше, чем в предыдущие волны (Paybast S. et al., 2023).

Что касается влияния ПИТРС на тяжесть течения инфекции, то данные исследований расходятся. Так, по результатам исследования в Канаде на тяжесть заболевания может влиять прием ПИТРС. Из тех, кто был госпитализирован, треть получала лечение окрелизумабом (Solomon J.M. et al., 2022). По данным другого исследования, подтверждено, что ритуксимаб увеличивал риск тяжести COVID-19 и госпитализации в 6,2 раза, анти-CD20 терапия в 5,3 раза (Alroughani R. et al.,

2022). Результаты исследования, проведенного в Индии, подтвердили данные: у пациентов, проходивших лечение ритуксимабом, вероятность заражения COVID-19 и необходимости госпитализации была выше по сравнению с группой здоровых лиц (Mathew T. et al., 2024). В то же время данные датского исследования показали, что применение ПИТРС у пациентов с РС не не увеличивало риск госпитализации на фоне COVID-19 (Andersen M.L. et al., 2023). По сообщениям из Ирана, влияние анти-CD20 на тяжесть COVID-19 остается под вопросом (Ghadiri F. et al., 2021). Также по результатам систематического обзора частота госпитализации была ниже у 3216 пациентов, получавших ПИТРС, чем у 774 пациентов, не получавших никакого лечения (Liu X. et al., 2023). В перекрестном исследовании 1345 пациентов в Северной Америке только инвалидизация ассоциировалась с ухудшением клинического состояния, включая смерть от COVID-19 (Salter A. et al., 2021). Те, кто получал стероиды в течение последних трех месяцев, могут быть подвержены повышенному риску развития более тяжелых форм COVID-19 (Ghadiri F. et al., 2021). Из этого следует, что в большинстве исследований показано, что прием ПИТРС, кроме терапии анти-CD20 препаратами, не увеличивает тяжесть COVID-19.

Аналогичные результаты были получены и по летальности вследствие COVID-19 в группе из 4647 пациентов (Ghadiri F. et al., 2022). Более высокая летальность наблюдалась в исследованиях, включавших пожилых пациентов, с более высокой долей пациентов с коморбидностью, прогрессирующим течением заболевания и текущим лечением анти-CD20 препаратами. Прием интерферона бета и терифлуномида был связан с более низкой летальностью (Prosperini L. et al., 2022), также интерферон бета уменьшал вероятность тяжелого течения COVID-19 (Simpson-Yap S. et al., 2022; Todorović S. et al., 2024). Результаты метаанализа показали, что смертность среди пациентов с РС, получавших ПИТРС, также была ниже, чем в группе пациентов без приема терапии (Liu X. et al., 2023). Проведено также исследование у пациентов старше 60 лет (258 чел.). Статистически значимой разницы в смертности между пациентами с РС и без него не было. Сердечная

недостаточность, хроническая болезнь почек и диабет повышают риск смертности, в то время как вакцинация его снижает (Fuchs T.A. et al., 2022). Sormani M.P. et al. также отметили корреляцию между высокой степенью инвалидизации и смертностью, особенно у пожилых пациентов. Уровень смертности от COVID-19 у пациентов с РС составил 1%, что ниже, чем у здоровых в Иранской выборке - 3% (Ghadiri F. et al., 2021). То есть данные свидетельствуют о том, что смертность среди пациентов с РС была либо сопоставимой, либо незначительно ниже по сравнению с общей популяцией.

В остром периоде COVID-19 в общей популяции основными симптомами заболевания являются лихорадка и сухой кашель. Реже встречаются усталость, головные боли, аносмия/гипосмия, одышка и миалгии/артралгии (Zaki N. et al., 2020). В крупном итальянском исследовании были собраны данные о 1354 больных РС и подтвержденной инфекцией COVID-19. Агевзия и аносмия менее часто наблюдались у пожилых пациентов, а более часто у курящих. Прием анти-CD20 терапии увеличивал частоту симптомов (Schiavetti I. et al., 2022). У пациентов с РС наиболее распространенными симптомами COVID-19 являются повышение температуры, кашель, усталость, одышка, головная боль, расстройства пищеварения, потеря обоняния и вкуса (Barzegar M. et al., 2021; van Kempen Z.L.E. et al., 2021; Aboofazeli A. et al., 2024), а реже встречаются артралгии и мышечные боли (Sormani M.P. et al., 2021).

1.4 Лечение рассеянного склероза в период пандемии COVID-19

Лечение РС во время пандемии COVID-19 представляет собой сложную задачу, требующую особого внимания и осторожности. Пациенты с РС обычно получают терапию, направленную на снижение активности заболевания и предотвращение обострений. Для купирования обострений используется метилпреднизолон. Применение глюкокортикоидов в течение 2 месяцев, предшествующих инфекции, было связано с увеличением вероятности

госпитализации и риска смерти от COVID-19 по данным большинства исследований (Salter A. et al., 2021; Sormani M.P. et al., 2021). Причины этого наблюдения не вполне понятны, учитывая, что глюкокортикоиды эффективно используются при тяжелой острой респираторной инфекции COVID-19 (Ye X. et al., 2024). При легких обострениях РС допустимо назначение сосудистой и метаболической терапии, не прибегая к глюкокортикоидам (Топузова М.П. и соавт., 2020). Интересно, что в период с августа 2020 года по март 2021 года, у десяти пациентов с РС в Аргентине метилпреднизолон использовался перорально в виде порошка с хорошей эффективностью, а также адекватной переносимостью и профилем безопасности (Luetic G.G. et al., 2021).

Глобально терапия ПИТРС делится на 2 линии: к 1-й линии относятся препараты интерферонов (β -1a, β -1b), глатирамера ацетат, терифлуномид и диметилфумарат, ко 2-й линии модуляторы рецептора синглизин-1-фосфата (финголимод и сипонимод), натализумаб, кладрибин, анти-CD20 (ритуксимаб, окрелизумаб, офатумумаб) и анти-CD52 моноклональные антитела (алемтузумаб). В условиях пандемии COVID-19 необходимо учитывать риски, связанные с иммunoисупрессивной терапией, так как она может повысить восприимчивость к вирусным инфекциям, включая COVID-19. В первую очередь, пациенты должны обсудить с лечащим врачом возможные риски и пользу продолжения текущей терапии. Интерфероны, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, модуляторы рецепторов синглизин-1-фосфата (например, финголимод) и натализумаб не были связаны с повышенным риском тяжелого течения COVID-19 (Louapre C. et al., 2020; Simpson-Yap S. et al., 2021; Sormani M.P. et al., 2021). Большинство опасений с применением препаратов во время COVID-19 касаются анти-CD20 моноклональных антител (Salter A. et al., 2021; Simpson-Yap S. et al., 2021; Sormani M.P. et al., 2021; Januel E. et al., 2023). Также теоретически вызывали беспокойство индукционные фазы лечения алемтузумабом и кладрибином, однако исследования не показали увеличения риска COVID-19 у пациентов в постиндукционной фазе (Louapre C. et al., 2020; Simpson-Yap S. et al., 2021; Sormani

М.Р. et al., 2021). Лимфопения с абсолютным числом лимфоцитов менее 800 клеток/мм³ может редко возникать при приеме фумаратов, кладрибина (Тотолян Н.А. и соавт., 2020). В российском исследовании при применении кладрибина у 34 пациентов с 2018 по 2021 г. не отмечалось повышения частоты инфекционных заболеваний за исключением 2-х случаев острой респираторной вирусной инфекции (Петров С.В. и соавт., 2022). Согласно текущим практическим данным (Krett J.D. et al., 2024), прием Интерферонов (β-1a, β-1b) можно продолжить во время COVID-19, повышенного риска осложнений нет, но и защитный эффект не доказан. Глатирамера ацетат, терифлунамид также можно продолжить во время COVID-19. При приеме диметилфумарата необходимо рассмотреть возможность приостановки лечения при наличии тяжелой инфекции или лимфопении <800 клеток/мм³, а при приеме финголимода рассмотреть возможность приостановки при лимфопении <200 клеток/мм³. Натализумаб можно также продолжать в остром периоде инфекции, но при тяжелом течении рекомендуется отложить инфузию, в период сезонных вспышек использовать расширенный интервал дозирования. Препараты анти-CD20 повышают риски тяжелого течения, поэтому рекомендуется отсрочить их очередное введение. При приеме кладрибина вероятно ухудшение состояния только при тяжелой лимфопении. В российском отчете, согласно ретроспективным данным, большинство пациентов, получавших алемтузумаб и заразившихся COVID-19, перенесли заболевание в легкой форме (Попова Е.В. и соавт., 2021). Влияние других препаратов в достаточной мере не оценено, описаны единичные случаи применения сипонимода и офатумумаба. В исследовании, описывающем 54 случая COVID-19 среди пациентов, принимавших сипонимод, из 28 случаев (находящихся в открытом доступе) - 24 были бессимптомными, 17 - легкими, 5 - среднетяжелыми; в 9 случаях потребовалась госпитализация (Sullivan R. et al., 2021). На 25 сентября 2021 года 245 из 1703 пациентов (14,4%), получавших офатумумаб, сообщили о COVID-19 (подтвержденных: 210; предполагаемых: 35). Большинство случаев COVID-19 были легкими (44,1%) или

среднетяжелыми (46,5%), но 9% имели тяжелые/угрожающие жизни случаи COVID-19 (Cross A.H. et al., 2022).

Высокодозная иммunoсупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых кроветворных клеток (АТСК) применяется у пациентов с РС при резистентном к терапии течении (Полушкин А.Ю. и соавт., 2022). Однако, учитывая, что данная процедура проводится в рамках клинических исследований, во время пандемии COVID-19 было рекомендовано временно остановить ее проведение, за исключением случаев, когда такая терапия является критически важной для пациента. В течение 12 месяцев после АТСК пациенты находятся в группе повышенного риска заражения инфекциями (Malherbe J.A.J. et al., 2024). Среди гематологических пациентов частота заболеваемости COVID-19 варьировалась от 0,4% до 8,3%, а уровень смертности составлял от 14,8% до 28,4%. Более тяжелое течение COVID-19 было связано с выраженной иммunoсупрессией и недавно проведенной трансплантацией у пациентов пожилого возраста (Lafarge A. et al., 2021; Fernández-Ruiz M. et al., 2021). На данный момент недостаточно данных о пациентах с РС, прошедших АТСК, чтобы сделать однозначные выводы о безопасности данной терапии.

Для снижения риска заражения при посещении медицинских учреждений рекомендуется использовать телемедицинские консультации и методы реабилитации. Так, телереабилитация в период пандемии оказала положительное влияние на когнитивные и двигательные функции пациентов с РС (Сиверцева С.А. и соавт., 2024). Потребуется проспективное исследование, чтобы уточнить, в какой степени телемедицина должна использоваться в повседневной практике на основании результатов лечения пациентов (Krett J.D. et al., 2024).

1.5 Вакцинация против COVID-19 пациентов с рассеянным склерозом

Для вакцинации против COVID-19 чаще используются инактивированные вакцины, такие как: BNT162b2 (Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx1 nCoV-19

(AstraZeneca), Ad26.COV2·S (Johnson & Johnson), Гам-КОВИД-ВАК (Спутник V, Спутник Лайт, Центр им. Н.Ф. Гамалеи), КовиВак (Центр им. М.П. Чумакова). В России также использовалась пептидная вакцина ЭпиВакКорона (ГНЦ ВБ Вектор).

В исследованиях изучалось отношение к вакцинации у пациентов с РС. В России на основе анкетирования 408 пациентов было показано, что к вакцинации, как методу профилактики инфекционных заболеваний, относятся положительно 266 (65,2%) пациентов с РС, привились 186 (45,6%) пациентов, а отказались от вакцинации 222 (54,4%). Наиболее частыми причинами отказа были опасения, что вакцина может ухудшить состояние здоровья (44,1%, Турова Е.Л. и соавт., 2023). В европейском исследовании о готовности к вакцинации против COVID-19 сообщили 76,6% респондентов. Однако известно, что вакцинация больных РС не ассоциирована с повышенным риском обострений, а выбор прививки напрямую зависит от уровня ее эффективности (Бойко А.Н. и соавт., 2021).

Не все вакцины достаточно изучены у пациентов с РС. При использовании в реальной клинической практике мРНК-вакцин BNT162b2 и mRNA-1273 до сих пор не наблюдалось никаких "красных флагов" (Kelly H. et al., 2021). В ходе испытаний вакцин на основе вирусных векторов ChAdOx1 nCoV-19 было выявлено три случая поперечного миелита (Voysey M. et al., 2021), а также один случай обострения РС через пять недель после введения Ad26.Cov2.S (Sadoff J. et al., 2021). Согласно ретроспективному когортному исследованию (n=250) после введения вакцины BNT162b2 обострения заболевания отмечались у 1% пациентов, а псевдообострения — у 4%. В другом исследовании было показано, что через месяц после вакцинации препаратами мРНК-1273 (Moderna) и BNT162b2 (Pfizer) антитела вырабатывались у пациентов, принимавших кладрибин и терифлуномид, а у тех, кто получал терапию анти-CD20 препаратами или модуляторами рецептора сфингозин-1-фосфата антитела не вырабатывались (Disanto G. et al., 2021). Повышенного риска обострений, требующего кортикоидной терапии, после вакцинации против COVID-19 нет у большинства пациентов с РС (Moisset X. et al., 2024; Stastna D. et al., 2024). Однако, нельзя исключить повышенный риск после

бустерной дозы у пациентов с высокоактивным течением РС (Moisset X. et al., 2024). При изучении побочных эффектов вакцины BNT162b2, у пациентов с РС не было выявлено тяжелых осложнений и аллергических реакций. Легкие гриппоподобные симптомы отмечались у 2% пациентов после первой дозы и у 4,8% — после второй дозы вакцины (Achiron A. et al., 2021). Согласно рекомендациям, при применении таких препаратов, как бета-интерфероны, глатирамера ацетат, диметилфумарат, терифлуномид, финголимод, сипонимод и натализумаб, нет необходимости прерывать лечение для повышения эффективности вакцинации. При терапии окрелизумабом вакцинацию рекомендуется отложить на 12 недель после последнего введения препарата. В случае с кладрибином вакцинацию можно проводить уже через 4 недели после завершения курса (Хачанова Н.В. и др., 2021; Buttari F. et al., 2021).

В литературе также зафиксированы случаи обострений РС после применения векторных вакцин (Khayat-Khoei M. et al., 2021; Havla J. et al., 2021), но отсутствие контрольных групп не позволяет однозначно установить причинно-следственную связь или временную зависимость между вакцинацией и демиелинизацией.

1.6 Постковидный синдром у пациентов с рассеянным склерозом

Постковидный синдром, также известный как «длительный COVID» — это термин, который употребляется для обозначения совокупности долгосрочных симптомов, наблюдаемых у некоторых лиц после перенесенного COVID-19 (ВОЗ, 2023). Среди неврологических симптомов выделяют нарушения обоняния и вкуса, одышку, когнитивные нарушения, нарушения сна, головные боли, усталость, тревогу и депрессию. Проблемы с концентрацией внимания, памятью после COVID-19 часто называют «мозговой туман». Длительные симптомы после COVID-19 встречаются у 32,6%-87% госпитализированных пациентов (Nalbandian A. et al., 2021; Bell M.L. et al., 2021). В Китае 76% пациентов продолжали испытывать симптомы через 6 месяцев после выписки (Huang C. et al., 2021). По

результатам метаанализа распространенность постковидного синдрома через 3, 6 и 12 месяцев, составила по 45,06%, 41,30% и 41,32% соответственно (Sk Abd Razak R. et al., 2024). Точная продолжительность симптомов постковидного синдрома неизвестна.

По результатам небольшого исследования (211 чел., Bsteh G. et al., 2022) с контрольной группой, предположительно не болевших COVID-19 пациентов с РС, наиболее частыми остаточными симптомами после COVID-19 были усталость (18,5%), гипосмия (13,7%) и одышка (7,1%). У пациентов с COVID-19 не было значительного повышения риска обострений (отношение шансов, ОШ=1,1, $p=0,7$) и усиления инвалидизации (ОШ=0,96, $p=0,6$). Авторами сделано заключение, что долгосрочные последствия COVID-19 у большинства пациентов с РС благоприятны, и небольшое число пациентов страдают от остаточных симптомов, обычно исчезающих через 3-6 месяцев. Однако, в исследовании не использовались нейропсихологические шкалы для объективизации симптомов пациентов. Исследование с использованием когнитивных тестов показало сходные когнитивные профили нарушений у здоровых лиц с постковидными когнитивными нарушениями и у пациентов с РС. Усталость была более выраженной у здоровых добровольцев (Delgado-Alonso C. et al., 2024).

По данным исследования, проведенного в Польше (426 чел.) 44,84 % пациентов с РС сообщали о симптомах, сохранявшихся от 4 до 12 недель после первичного заражения; у 24,41 % пациентов симптомы прошли до 12 недель, и у 20,42 % пациентов были симптомы, сохранявшиеся более 12 недель. Наиболее распространенными симптомами были: усталость, нарушение концентрации, внимания и памяти, когнитивные нарушения и головная боль. Ни один из ПИТРС не был предрасположен к развитию остаточных симптомов после первичного инфицирования. В общей сложности, у 11,97% пациентов наблюдалось обострение за три месяца до или после заражения SARS-CoV-2. Однако в исследовании не было контрольной группы пациентов с РС, не болевших COVID-19 (Czarnowska A. et al., 2021).

1.7 Первичные демиелинизирующие заболевания центральной нервной системы после COVID-19 и вакцинации

Исследования, направленные на изучение ассоциации COVID-19 и демиелинизирующих заболеваний, пока не позволяют сделать однозначных выводов. По опубликованным клиническим данным вирус SARS-CoV-2 может спровоцировать активный воспалительный процесс, который способен привести к появлению или обострению РС, а также к возникновению таких состояний, как острый рассеянный энцефаломиелит, заболевания спектра нейрооптикомиелита (ЗСНОМ), заболевания спектра с антителами к миелин-олигодендроцитарному гликопротеину (анти-МОГ) и острого поперечного миелита. мРНК и инактивированные вакцины имеют корреляцию с антителами к аквапорину 4, а вакцины против вирусных векторов с анти-МОГ (Cheng M.Y. et al., 2024). Это исследование предполагает потенциальную связь между осложнениями в ЦНС, связанными с вакциной против COVID-19, и полом, возрастом и аутоантителами в зависимости от типа вакцины. Опубликовано 8 случаев демиелинизации соответствующей критериям Макдональда после COVID-19 (Sarwar S. et al., 2021). Однако в одном из клинических случаев описание не соответствует критериям Макдональда (Moore L. et al., 2021). Метаанализ из 46 случаев ОРЭМ и острой геморрагической энцефалопатии показал, что только у 28 пациентов были описаны достаточные данные для окончательной ретроспективной оценки. 9 пациентов умерли, что составляет 32% среди тех, кто находился под наблюдением, и 20% от всей когорты. Предполагается, что SARS-CoV-2 может вызывать миелит за счет острой вирусной инфекции, иммуноопосредованных механизмов, ишемической и воспалительной демиелинизирующей реакции. Большое количество случаев продольно-поперечного миелита, именно после воздействия SARS-CoV-2, возможно приведет к выделению отдельного патогенетического вида (Ismail I.I. et al., 2022). Описано небольшое количество случаев ЗСНОМ (8 пациентов) и анти-МОГ (14 пациентов) после COVID-19 и вакцинации (Lotan I. et al., 2022).

Миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин представляет собой молекулу клеточной адгезии, которая относится к суперсемейству иммуноглобулинов и расположена на поверхности миелина ЦНС и олигодендроцитов. Связь между инфекцией SARS-CoV-2 и случаями ЗСНОМ и анти-МОГ, развивающимися более чем через 6 недель после заражения остается неопределенной.

В другом исследовании оценивались 18 случаев первичной демиелинизации. Из 18 случаев наиболее частым проявлением после COVID-19 были ЗСНОМ (7,39%), за ними следовали заболевания спектра анти-МОГ (5,28%), далее РС (4,22%) и изолированные оптические невриты (2,11%). Медиана продолжительности между началом симптомов COVID-19 и появлением неврологических симптомов составила 14 дней (Feizi P. et al., 2022). В Индии описано 14 случаев демиелинизации после ChAdOx1 nCoV-19, антитела к МОГ были обнаружены в 57% случаев (Salunkhe M. et al., 2024).

Несколько случаев острого рассеянного энцефаломиелита были зафиксированы после вакцинации, включая случай у 56-летней женщины, у которой симптомы появились через 10 дней после первой дозы вакцины ChAdOx1 nCoV-19. Согласно данным систематического обзора (Rinaldi V. et al., 2022) на долю аденоовирусных вакцин приходится большинство случаев острого рассеянного энцефаломиелита (55%) и ЗСНОМ/анти-МОГ (56%), в то время как мРНК-вакцины чаще фигурировали при диагнозе РС (87%). Всего было описано 24 случая острого поперечного миелита, 11 острого рассеянного энцефаломиелита, 15 случаев РС и 9 ЗСНОМ/анти-МОГ. Хотя начало РС возможно после вакцинации, в большинстве случаев заболевание, вероятно, уже находилось в клинически скрытой форме до введения вакцины. Это предположение подтверждается результатами МРТ головного мозга с визуализацией диссеминации во времени.

Таким образом, доказательств, что COVID-19 непосредственно вызывает РС, недостаточно. Необходимы дополнительные исследования для более точного понимания этого вопроса.

1.8 Влияние COVID-19 на течение рассеянного склероза

В проспективном когортном исследовании (Garjani A. et al., 2021) среди 404 пациентов с РС и инфекцией COVID-19 57% участников сообщили о неврологических симптомах после инфекции. Из них 207 чел. отмечали усугубление существующих симптомов, 82 чел. - появление новых симптомов РС, а 59 чел. - как усугубление существующих симптомов, так и появление новых. Исследователи пришли к выводу, что у пациентов с более высоким баллом EDSS и длительностью РС чаще наблюдалось ухудшение симптомов во время COVID-19.

Напротив, при сравнении 136 пациентов с РС и COVID-19 и 186 пациентов без COVID-19 было получено, что через 18–24 месяца после инфицирования не наблюдается значимого влияния на активность заболевания, его течение или когнитивные функции (Montini F. et al., 2024).

В ретроспективных исследованиях (Etemadifar M. et al., 2021; Babtai F. et al., 2022) сравнивали риск обострений у пациентов с РС на фоне инфекции COVID-19 и без. До начала пандемии высокая активность РС наблюдалась в три раза чаще, чем после. Не была выявлена связь между COVID-19 и обострениями или изменениями на МРТ. Авторы предположили, что лимфопения, которую вызывает COVID-19, может частично ограничивать распространение аутореактивных клеток памяти и предотвращать развитие обострений.

По результатам единственного опубликованного исследования в России не было выявлено влияния COVID-19 на изменение заболеваемости РС. При анализе связи клинических проявлений дебюта РС с COVID-19 установлено, что у пациентов с инфекцией средней степени тяжести координаторные нарушения наблюдались чаще, чем у пациентов с легкой степенью тяжести ($p<0,05$; ОШ=0,410, 95%-й доверительный интервал, 95%ДИ=0,162–1,035). Перенесенная инфекция COVID-19 может способствовать неблагоприятному течению РС, ухудшению восстановления неврологического дефицита после обострений и увеличению уровня инвалидизации у пациентов (Архипов И.Е. и соавт., 2024).

В проведенный в 2024 году метаанализ было включено всего 14 исследований и по его результатам статистически значимой разницы в частоте обострений у пациентов с РС на фоне COVID-19 и без COVID-19 не было выявлено. Авторы отмечают, что необходимо дополнительное изучение данной темы (Aghajanian S. et al., 2024).

1.9 Лабораторные маркеры оценки активности и прогрессирования рассеянного склероза

По данным многочисленных исследований лабораторные маркеры в сыворотке крови могут отражать нейродегенерацию и активность процесса при РС (Pogoda-Wesołowska A. et al., 2023). Для данных целей изучается большое количество маркеров. pNFH является маркером аксонального повреждения. В одном из исследований концентрация pNFH в сыворотке крови измерялась методом ИФА у пациентов с РРС (n=81), ВПРС (n=13) ППРС (n=6), первым демиелинизирующим эпизодом (n=82) и здоровым контролем (n=135). Высокий титр pNFH был выявлен в 9% случаев РРС и первым демиелинизирующим событием и в 38,5% случаев ВПРС. Пациенты с высоким титром pNFH в сыворотке крови имели более высокие средние баллы по шкале EDSS и объемы поражения по данным МРТ в режиме T2, чем пациенты с низким титром pNFH. Повторное обследование подгруппы больных РС показало, что уровень pNFH может колебаться с течением времени, что, вероятно, отражает временную динамику аксонального повреждения при РС. У пациентов с ВПРС вероятность наличия pNFH в более высоком титре была выше, чем у пациентов с РРС (Gresle M.M. et al., 2014). При чувствительности 95% и специфичности 100% результаты показывают, что pNFH может быть полезным прогностическим или мониторинговым инструментом для РС (Shehab A.A. et al., 2019). Уровень pNFH 914,22 пг/мл может быть связан с когнитивными нарушениями по совокупному показателю когнитивно-исполнительной деятельности (Trifilio E. et al., 2024).

Уровень NFL у пациентов с РС изучается наиболее активно — это неспецифический маркер аксонального повреждения. В исследовании (Varhaug K.N. et al., 2017) изучалась когорта из 85 пациентов с РРС в течение 2 лет (6 месяцев без лечения и 18 месяцев с интерфероном-бета1а). Уровень NFL был значительно выше у пациентов с новыми очагами в режиме Т1 с накоплением гадолиния по сравнению с теми, у кого их не было. Наблюдалось также снижение уровня после начала лечения интерфероном бета-1а ($p<0,001$). Кроме того, повышение NFL было отмечено в плазме крови у пациентов с прогрессирующим РС, и уровень увеличивался с течением времени у пациентов при последующем наблюдении (Fransen N.L. et al., 2020). Возрастающие уровни NFL предсказывают большее количество поражений на МРТ с накоплением контраста и в другом исследовании (Kuhle J. et al., 2017), подтверждая, что уровни NFL полезны в качестве маркера активного воспаления при РС. Показано, что вероятность ухудшения состояния по шкале EDSS увеличивается с повышением перцентиля NFL, что подтверждает его роль в качестве количественного биомаркера (Barro C. et al., 2018, Спирин, Н.Н. и соавт., 2024). В когорте из 286 пациентов с РС лечение ПИТРС снизило уровень NFL, а у пациентов с клиническим обострением или рентгенологической активностью на МРТ уровень NFL был значительно выше по сравнению с пациентами в ремиссии. NFL хотя отражает воспаление и активность (Williams T. et al., 2021), но не может предсказать агрессивное течение РС. Также статистических различий в уровне NFL между РРС и высокоактивным РС (ВАРС) не наблюдалось (Niiranen M. et al., 2021). Согласно последнему наблюдательному 6-летнему исследованию только уровень NFL ($p=0,03$) был связан с переходом РРС в ВАРС (Ayrignac X. et al., 2024).

GFAP является маркером астропатии, повышается при прогрессировании инвалидности, без приема ПИТРС и повышается или не меняется в период обострения. В исследовании Niiranen M. et al. уровень GFAP как при РРС (медиана 210,19 пг/мл), так и при ВАРС (медиана 188,60 пг/мл) был значительно выше ($p=0,035$ и $p=0,034$, соответственно) по сравнению со здоровым контролем

(медиана 117,93 пг/мл). Уровень GFAP был значительно выше ($p=0,04$) у пациентов без ПИТРС (медиана 216,04 пг/мл), чем у тех пациентов с РРС, которые принимали препараты (медиана 196,26 пг/мл). В другом исследовании (Barro C. et al., 2022) были включены 257 пациентов с РС, GFAP не был повышен в случае активности заболевания. Более высокий уровень GFAP, но не уровень NFL, был связан с более высоким риском развития прогрессирования инвалидизации в течение 6 месяцев и соответственно нейродегенерации. На небольшой выборке ($n=36$) также показано, что GFAP был связан с возрастом пациентов и EDSS (Ayrignac X. et al., 2024) и может быть более тесно связан со среднесрочным и долгосрочным прогрессированием заболевания (Barro C. et al., 2023). GFAP повышается не только при РС, но и ЗСНОМ, имеет корреляцию с особенностями заболевания и может быть потенциальным биомаркером (Shaygannejad V. et al., 2024).

NSE — белок, который присутствует в нейронах и нейроэндокринных клетках. NSE используется как внутриклеточный маркер повреждения. У пациентов с тяжелым COVID-19 также наблюдается повышение уровней NSE. Это может быть связано с нейроинвазивными свойствами SARS-CoV-2 и воспалительными процессами, которые могут приводить к повреждению ЦНС. В исследовании, оценивающем уровень NSE в сыворотке крови при COVID-19, обнаружили значительно более высокие значения NSE ($p<0,05$) у пациентов с COVID-19, чем в контрольной группе (Cione E. et al., 2021). Также измерялся уровень NSE в сыворотке крови пациентов с РС ($n=385$), при ППРС было выявлено, что чем выше уровень NSEEE, тем больше балл по шкале EDSS (Guzzi G. et al., 2015). У лиц без неврологических заболеваний во время COVID-19 уровень NSE в сыворотке крови был значительно выше при тяжелом течении по сравнению с легким и выше, чем в контрольной группе не болевших COVID-19 (Silva R.C. et al., 2023; Sahin B.E. et al., 2023).

1.10 Магнитно-резонансная морфометрия

МР-морфометрия представляет собой методику высокоточного измерения объемов мозговых структур с использованием МРТ. В течение многих лет ручная сегментация была методом выбора для точного анализа конкретных структур мозга, однако в последнее время появилось большое количество автоматизированных программных методов.

Широко известно, что пациенты с РС страдают от значительной демиелинизации и аксонального повреждения, что приводит к существенной потере как региональных, так и общих объемов мозга (Andravizou A. et al., 2019; van Rensburg S.J. et al., 2021). Показано, что у пациентов с РРС наблюдается большая потеря объема и более значительная асимметрия подкорковых структур из-за атрофии по сравнению со здоровыми лицами (Tekin A. et al., 2024).

Прогрессирование при РС напрямую связано с скоростью нейродегенеративных процессов в виде потери как серого, так и белого вещества головного мозга (Correale J. et al., 2019). Данный процесс оказывает прямое влияние на клиническое течение РС у пациентов и инвалидность нарастает при уменьшении объемов головного мозга (Eshaghi A. et al., 2018; Matthews P.M. et al., 2023). У пациентов с прогрессирующим течением РС отмечается более высокая скорость уменьшения объемов головного мозга, преимущественно за счет снижения объема глубокого серого вещества (Cagol A. et al., 2022). Результаты исследований подчеркивают потенциальную полезность измерения объема и асимметрии не только общих объемов головного мозга, но и подкорковых структур в качестве биомаркера прогрессирования заболевания. Так, показано, что индекс асимметрии таламуса значительно различается между пациентами с РРС и пациентами с ВПРС (Ramezani N. et al., 2023). Исходная атрофия таламуса достоверно коррелирует с ухудшением показателей по шкале оценки EDSS (Magon S. et al., 2020). Существуют данные и о достоверной корреляции между клиническим прогрессированием и когнитивными нарушениями с асимметричной атрофией левосторонних ядер таламуса (Trufanov A. et al., 2021). В другом исследовании Trufanov A. et al. обнаружили больший объем бледного шара и левого прилежащего

ядра у здоровых лиц, чем у пациентов с PPC (Trufanov A. et al., 2023). Длительность заболевания в целом также связана с уменьшением объема таламуса, мозжечка и ствола мозга (Fallah Arzpeyma S. et al., 2023).

Также МР-морфометрия исследуется при разной активности заболевания. В исследовании Niiranen M. et al. общие и региональные объемы серого и белого вещества оценивались у пациентов с доброкачественным PPC (n=35), без приема ПИТРС и с агрессивным PPC (n=46). Общий объем мозга был больше при PPC, чем при агрессивном PPC ($p=0,014$, $p=0,017$ соответственно). При PPC общий объем мозга, региональные объемы были одинаковыми независимо от того, применялись ли ПИТРС или нет. Объемы коры головного мозга не различались между PPC и агрессивным PPC, но общие объемы ткани мозга ($p=0,014$) и таламуса ($p=0,003$) были больше у пациентов с PPC. Исследователи сделали вывод, что объем таламуса является наиболее значимым показателем для дифференциации PPC и агрессивного PPC (Niiranen M. et al., 2022). Также возможно влияние ПИТРС на уменьшение скорости атрофии головного мозга. Так, финголимод значительно снижает потерю объема серого вещества головного мозга, включая таламус, по сравнению с плацебо у пациентов с PPC (Gaetano L. et al., 2018). Однако по сравнению с натализумабом, у пациентов, получавших финголимод, наблюдается ускоренная атрофия серого и белого вещества в мозжечке, в то время как оба препарата показывают минимальные региональные объемные различия в супратенториальных областях (Preziosa P. et al., 2020). Лечение натализумабом также снижает на 64,3% значение потери объема серого вещества и на 57,0% таламуса от исходного уровня по сравнению с плацебо (Nakamura K. et al., 2024).

Также изучается объем и количество очагов демиелинизации. Так, в исследовании 170 человек с достоверным РС наблюдали в течение 20 лет после появления первых симптомов. Объемы очагов как в белом веществе головного мозга, так и кортикальных очагов оказались показателями МРТ, наиболее связанными с когнитивными нарушениями при РС. Более того, количество кортикальных очагов (особенно ≥ 3) также было тесно связано с когнитивными

нарушениями в долгосрочной перспективе (Ziccardi S. et al., 2023). В другом исследовании кортикальные поражения обнаруживаются в 94% и их объемы коррелируют с баллом по шкале EDSS, 25-футовым тестом ходьбы на время, 9 колышковым тестом и тестом символьно-цифрового кодирования (Beck E.S. et al., 2022). Общие объемы кортикальных и лейкокортикальных поражений коррелируют также с показателями ОКТ сетчатки, отражая связь между корковыми поражениями и повреждением аксонов зрительного нерва (Varmpompi K. et al., 2024).

МР-морфометрия выступает в качестве перспективного маркера нейродегенерации, способствующего раннему выявлению прогрессирующих форм течения заболевания и формированию прогноза.

1.10 Оптическая когерентная томография сетчатки глаза

ОКТ является достаточно доступным и высокочувствительным неинвазивным методом, который обеспечивает получение послойных изображений сетчатки в поперечном сечении с разрешением до 3 микрон в режиме реального времени. Принцип действия спектральной ОКТ аналогичен ультразвуковому, но для сканирования биологических тканей применяется оптическое излучение ближнего инфракрасного диапазона с длиной волны 843 нм. В сетчатке выделяют наружные и внутренние слои. К внутренним слоям относят: слой нервных волокон (retinal nerve fiber layer - RNFL), ганглиозных клеток (ganglion cell layer - GCL) и внутренний плексиформный слой (inner plexiform layer - IPL). К наружным слоям относят: внутренний ядерный слой (inner nuclear layer - INL), наружный плексиформный слой, наружный ядерный слой, наружную пограничную мембрану, линию сочленения наружных и внутренних сегментов фоторецепторов. Сетчатка глаза и ее отдельные слои отражают общее состояние мозга и рассматриваются в качестве биомаркеров раннего выявления и отслеживания воспалительных и нейродегенеративных процессов при РС. Однако

ОКТ сетчатки пока не включена в клинические рекомендации в качестве метода мониторинга течения РС (Попляк М.О. и соавт., 2021). Уменьшение толщины GCL выявляется раньше, чем изменения RNFL, и более выраженное истончение фoveолерного RNFL коррелирует с повышенной вероятностью прогрессирования инвалидности в течение года (Viladés E. et al., 2023).

Согласно данным проведенного метаанализа (Petzold A. et al., 2017) по сравнению с сетчаткой контрольной группы здоровых лиц, перипапиллярный слой нервных волокон сетчатки был меньше у пациентов с оптическим невритом при РС и в сетчатке без оптического неврита. В макуле отмечалось истончение RNFL на 6-18 мкм в сетчатке с оптическим невритом и на 2-15 мкм в сетчатке без неврита по сравнению с контрольной здоровой группой. Атрофия ганглиозного внутреннеего пlexiformного слоя (GCL+) составила 16-42 мкм в сетчатке с оптическим невритом и 6-31 мкм в сетчатке без неврита по сравнению с контрольной здоровой группой. Был сделан вывод, что наиболее достоверные различия между сетчаткой пациентов с РС и сетчаткой контрольной группы были обнаружены в перипапиллярном RNFL и макулярном GCL+ слоях. Примечательно, что результаты последнего метаанализа (El Ayoubi N.K. et al., 2024) указывают на более высокую среднюю разницу в толщине макулярного RNFL по сравнению с более ранним исследованием, подчеркивая надежность толщины перипапиллярного RNFL и макулярного RNFL слоев, как меры нейродегенерации при РС и неврите зрительного нерва. Также EDSS и продолжительность заболевания коррелируют с изменениями в толщине RNFL и GCL+ (Chalkias I.N. et al., 2022; El Ayoubi N.K. et al., 2024). Рекомендуется включать определение толщины перипапиллярного RNFL и макулярного GCL и IPL слоев в диагностику, мониторинг и исследования у пациентов с РС. Также отмечается обратная корреляция между показателями EDSS и плотностью хориокапилляров, а также между шкалой тяжести РС и толщиной GCL+ (Mrabet S. et al., 2024). Авторы отмечают, что ОКТ сетчатки в сочетании с ОКТ ангиографией может представлять собой неинвазивный и динамический биомаркер тяжести и прогрессирования РС.

Несмотря на наличие большого количества исследований по взаимосвязи РС и COVID-19, все имеют большое количество ограничений и короткий временной промежуток наблюдения. У пациентов с РС наблюдается дисфункция клеток иммунной системы, что может привести к снижению эффективности иммунного ответа на вирус и большей уязвимости к тяжелым формам COVID-19. Лечение РС ПИТРС может также оказывать влияние на восприимчивость к COVID-19, однако данные исследований не дают однозначных выводов о влиянии терапии. Хотя установлены определенные факторы риска тяжелого течения COVID-19 для пациентов с РС, такие как возраст и сопутствующие заболевания, данные для российской популяции остаются недостаточными и требуют дальнейшего изучения. Существуют сообщения о возможных обострениях РС после введения вакцин и перенесенной инфекции COVID-19, но отсутствие контрольных групп и исследований российских вакцин делает трудным установление точной причинно-следственной связи. Необходимы дополнительные исследования, чтобы понять, как именно COVID-19 влияет на течение РС, особенно в контексте постковидного синдрома и его проявлений. Так как по данным исследований, у пациентов с РС в постковидном периоде могут наблюдаться респираторные симптомы, когнитивные нарушения и усталость, но долгосрочные исследования в этой области пока отсутствуют. На данный момент не хватает убедительных данных, подтверждающих прямую связь между COVID-19 и развитием РС. Лабораторные и инструментальные маркеры, которые могли бы комплексно оценить состояние пациентов с РС после COVID-19, не исследовались в контексте COVID-19.

Таким образом, для более глубокого понимания влияния COVID-19 на пациентов с РС необходимо провести дополнительные сравнительные исследования на российской выборке больных, для выявления всех аспектов заболеваемости и разработки эффективных стратегий управления рисками у пациентов с РС на фоне COVID-19.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Характеристика клинического материала

Всего в исследование включено 174 пациента. Проведено сравнительное проспективное когортное и ретроспективное исследование случай-контроль. В основную группу включено 70 пациентов с РС, болевших COVID-19. В контрольную группу включен 71 неврологически здоровый доброволец, болевший COVID-19. В качестве группы сравнения обследовано 33 пациента с РС, не болевших COVID-19 (Рисунок 1).



Рисунок 1 – Схема исследования

Все пациенты, вошедшие в исследование, наблюдались автором в рамках амбулаторного приема в ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России с 2021-2023 гг., в среднем через $6,24 \pm 3,61$ месяцев после инфекции. Динамическое обследование проводилось в основной группе пациентов и группе сравнения (то есть всем пациентам с РС) в рамках амбулаторного приема.

Критерии включения в основную группу:

- возраст 18-65 лет;
- верифицированный диагноз «Рассеянный склероз» с баллом EDSS от 1 до 7;
- перенесенная инфекция COVID-19, с положительным тестом полимеразной цепной реакции к SARS-CoV-2 или наличием антител в крови, не связанных с вакцинацией;
- пациенты, способные прочесть, понять и подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в контрольную группу (неврологически здоровые добровольцы):

- неврологически здоровые добровольцы сопоставимые по полу и возрасту с пациентами основной группы;
- перенесенная инфекция COVID-19 с положительным результатом; полимеразной цепной реакции на SARS-CoV-2 или наличием антител в крови, не связанных с вакцинацией;
- пациенты, способные прочесть, понять и подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения в группу сравнения (пациенты с РС):

- возраст 18-65 лет;
- верифицированный диагноз «Рассеянный склероз» с баллом EDSS от 1 до 7;
- пациенты, не болевшие инфекцией COVID-19 при наличии теста на отсутствие антител к SARS-CoV-2, исключая поствакцинальные;
- пациенты, способные прочесть, понять и подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Распределение пациентов с РС и здоровых добровольцев по полу и возрасту представлено на рисунке 2.

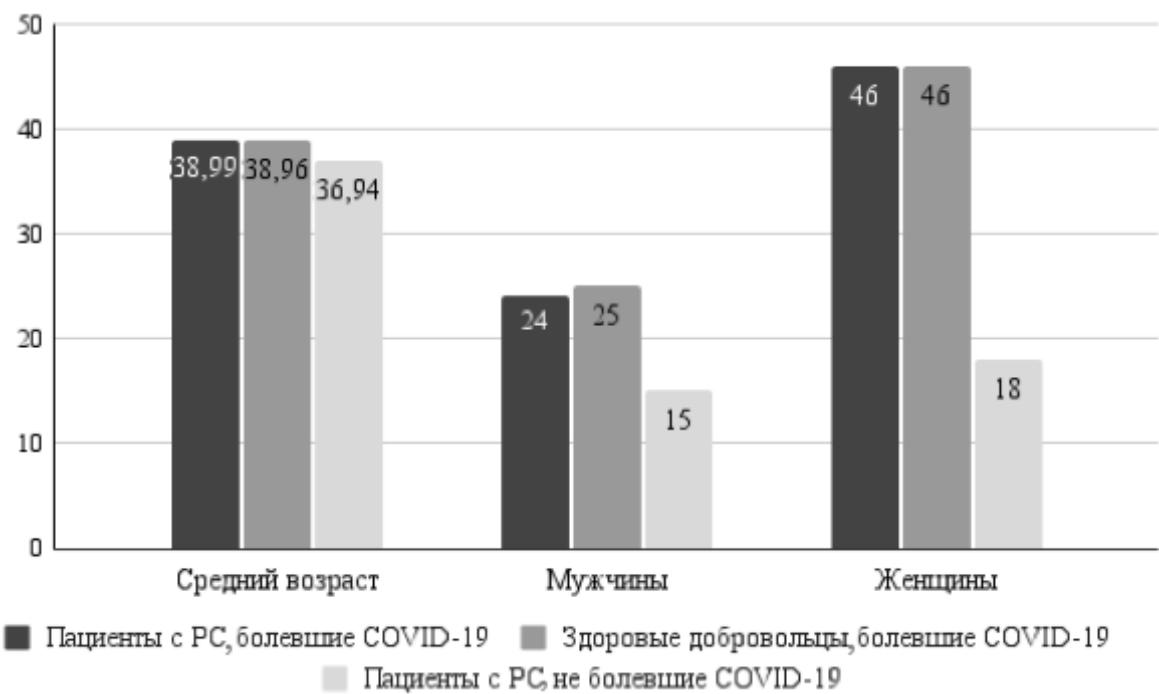


Рисунок 2 – Распределение пациентов с РС и неврологически здоровых добровольцев по полу и возрасту

Пациенты с РС болели COVID-19 в бессимптомной, легкой и среднетяжелой формах, а здоровые добровольцы в легкой, среднетяжелой и тяжелой формах.

Второе обследование пациентов с РС проводилось через 6 месяцев после первого, в среднем через $13,18 \pm 3,67$ месяцев после COVID-19. 65 пациентов с РС, болевших COVID-19, и 28 пациентов с РС, не болевших COVID-19, прошли неврологический осмотр, обследование с использованием, нейропсихологических шкал и опросников, а также специализированных шкал и опросников по оценке РС.

Конечными точками долгосрочного исхода РС было возникновение обострения и прогрессирование инвалидизации через 6 и 12 месяцев наблюдения после заражения SARS-CoV2. Конечная точка исхода COVID-19 – полное исчезновение всех симптомов после заражения SARS-CoV-2.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Клинический метод

В качестве клинического метода использовались следующие методики:

1. Сбор жалоб и анамнеза
2. Общий осмотр
3. Неврологический осмотр
4. Специализированные клинические шкалы для оценки РС
5. Опросник для больных COVID-19 (разработан на кафедре неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, приложение А)

Для специализированной оценки РС использовалось тестирование по расширенной шкале статуса инвалидизации пациента EDSS (версия 04/10.2, Kappos L. 2011), описанное в приложении Б. Минимальный балл по данной шкале составляет 0, максимальные - 10.

Для оценки эффективности лечения использовались критерии No Evidence of Disease Activity-3 (NEDA-3). Согласно данным критериям, отсутствие активности заболевания подтверждается, если у пациента не выявляются новые очаги на МРТ, отсутствуют обострения и не наблюдается увеличения балла по шкале EDSS.

Данные о прогрессировании были обработаны с помощью диагностического инструмента MSProDiscuss, оценка “зеленый” - соответствует отсутствию прогрессирования, оценка “желтый” - возможному прогрессированию, оценка “красный” - очень вероятно прогрессирование. Опросник основан на выборе клинических параметров из предложенных. Так, необходимо указать: возраст пациента, балл по шкале EDSS, наличие обострений, активность по данным МРТ, выбрать клинические симптомы заболевания у пациента и их особенности, а также оценить степень влияния симптомов на мобильность, самообслуживание, повседневную активность, хобби и работу за последние 6 месяцев.

Подтвержденное прогрессирование инвалидизации фиксировалось при увеличении EDSS на 1,5 и более балла при исходном балле EDSS равном 0, на 1 балл и более для пациентов с исходным EDSS от 1 до 5,5 баллов и на 0,5 балла –

для пациентов с исходным уровнем EDSS меньше или равном 6, не связанное с обострением. Подтвержденное усиление инвалидизации устанавливалось при увеличении балла EDSS спустя 30 дней после обострения и 3 месяца.

Для функциональной оценки использовалась комплексная функциональная шкала оценки РС (Multiple Sclerosis Functional Composite, MSFC), которая включает 25 футовый тест ходьбы - T25FW (Timed 25-Foot Walking test), 9-колошковый тест – 9HPT (9-Hole Peg Test) и тест символьно-цифрового кодирования – SDMT (The Symbol Digit Modalities Test).

2.2.2 Нейропсихологический метод

Все пациенты проходили тестирование по следующим шкалам и опросникам: Монреальская шкала когнитивной оценки (MoCA), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS), шкала влияния усталости (FIS), шкала сонливости Эпворт (ESS), шкала апатии Старкстейна (SAS), Европейский опросник качества жизни (EQ-5D). Оценивание по нейропсихологическим шкалам проводилось в 1 день включения в исследование всем пациентам и во 2-й контрольной точке через 6 месяцев пациентам с РС. Шкалы описаны в приложениях В-И.

2.2.3 Инструментальный

МР-морфометрия головного мозга проводилась только пациентам с РС. 54 пациента с РС, болевших COVID-19, и 17 пациентов с РС, не болевшие инфекцией, прошли исследование в одной контрольной точке, приоритет отдавался пациентам с прогрессирующим течением и клиническими признаками активности РС.

МРТ выполнялась на аппарате Magnetom Trio A Tim с напряженностью магнитного поля 3.0 Тесла. Получали Т2-взвешенные изображения (ВИ), TIRM, blade и T1-MPRAGE изображения. Режимы и параметры структурной МРТ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Режимы и параметры структурной МРТ

Тип последовательности	Толщина среза, мм	Поле обзора	Время повторений (TR), мс	Время эха (TE), мс
T2 blade	4,0	320x320	4710	93
T2 tirm	4,0	256x232	8000	93
T1-MPRAGE	4,0	256x240	2300	2,98

Последующая постпроцессинговая обработка полученных нейрофункциональных данных производилась при помощи программного обеспечения VolBrain на различных адаптациях многоатласной сегментации на основе слияния меток. (Manjon J.V. et. al., 2016). Пример отчета МР-морфометрии приведен на рисунке 3.

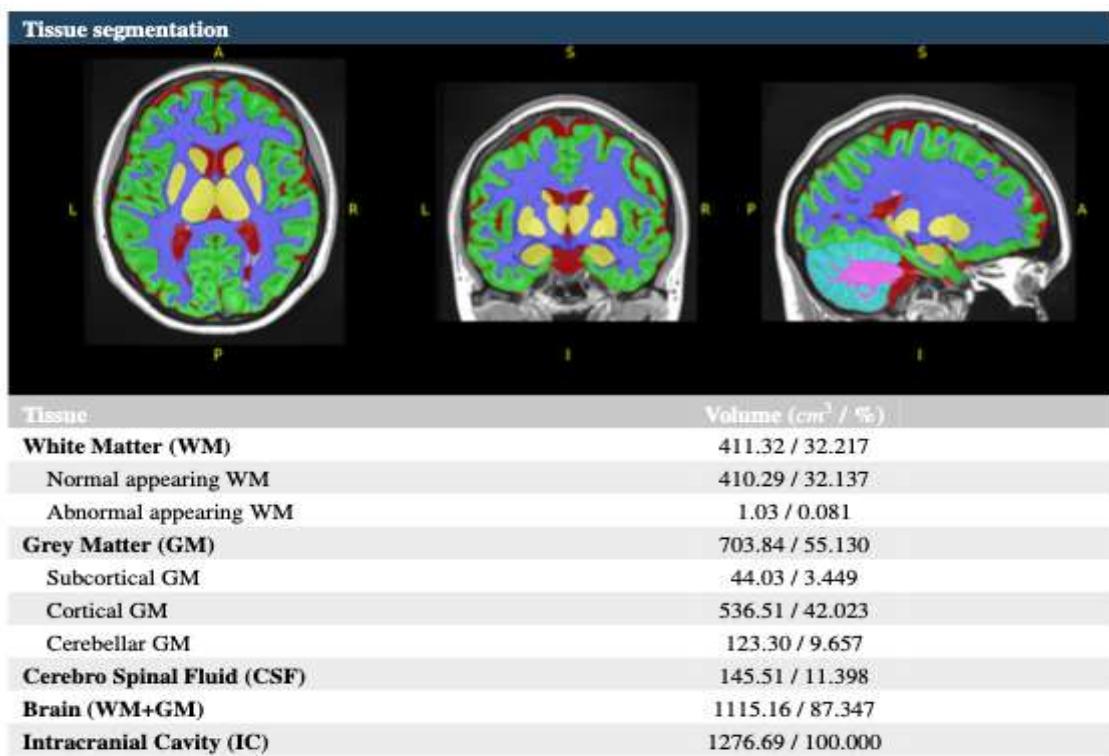


Рисунок 3 – Отчет МР-морфометрии, программное обеспечение VolBrain. История болезни 34085/A21

Данные ОКТ собирались ретроспективно при наличии у пациентов с РС после перенесенной инфекции COVID-19. У 37 пациентов с РС, болевших инфекцией и 13 пациентов с РС, не болевших инфекцией, были данные ОКТ. Из показателей ОКТ сетчатки оценивали толщину различных слоев сетчатки обоих глаз, а именно, RNFL, GCL+, комплекса ганглиозных клеток и плексиформного слоя в фовеолярной зоне (GCL++).

2.2.4 Лабораторный метод

Забор крови осуществлялся в 1-й контрольной точке, в среднем через $6,24 \pm 3,61$ месяцев после инфекции. Образцы сыворотки крови были получены путем центрифугирования цельной венозной крови в течение 10 минут при относительной центробежной силе 1300g. Хранение образцов сыворотки крови осуществлялось при температуре -80°C .

С помощью ИФА выполнен анализ на содержание в сыворотке крови следующих маркеров: глиальный фибриллярный кислый протеин (GFAP), уровень фосфорилированных тяжелых цепей нейрофиламентов (pNFH), уровень легких цепей нейрофиламентов (NFL), нейронспецифическая енолаза (NSE). Использовались наборы ИФА производства «Cloud-Clone Corp.». Постановка осуществлялась в точном соответствии инструкции к каждому набору реагентов. Анализ на содержание GFAP выполнен 53 пациентам с РС, из них 42 чел. болели COVID-19, 11 чел. не болели, а также здоровым добровольцам, болевшим COVID-19 - 21 чел. Анализ на NFL выполнен 77 пациентам с РС, в том числе 56-ти болевшим COVID-19 и 21-му не болевшему, также 45-ти здоровым добровольцам, болевшим COVID-19. Анализ на определение уровня pNFH проведен 56-ти пациентам с РС, из них 40 болели COVID-19 и 16 не болели, а также 24-м здоровым добровольцам, болевшим COVID-19. Анализ на уровень NSE выполнен 53-ти

пациентам с РС, из них 38 болели COVID-19 и 15 не болели, а также 24-м здоровым добровольцам, болевшим COVID-19.

2.2.5 Статистический метод

Для проведения статистического анализа данных было использовано программное обеспечение GraphPad Prism 9 («GraphPad Software Inc.», США). Формирование базы данных проводилось в программе Microsoft Office Excel 2016.

Использовались методы параметрического и непараметрического анализа. Количественные показатели проверялись на нормальность распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка (при $n < 50$) и Колмогорова-Смирнова (при $n \geq 50$). В случае соответствия выборки нормальному распределению рассчитывались среднее (M) и стандартное отклонение (SD), а в случае ненормального распределения - медиана (Me) и 1-ый и 3-ий квартили [$Q1;Q3$]. Номинальные данные описывались в абсолютных значениях и процентных долях.

В качестве методов сравнения средних значений использовались t -критерий Стьюдента для нормально распределенных данных и U -критерий Манна-Уитни для данных, не соответствующим нормальному распределению. При уровне $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми.

При сравнении средних значений более чем в двух группах проводился однофакторный дисперсионный анализ. При обнаружении статистически значимых различий между группами проводилось дополнительное попарное сравнение популяций. Парный t -тест Стьюдента и W -критерий Вилкоксона применялись для анализа парных выборок.

Для сравнения номинальных данных использовался тест χ^2 Пирсона. При анализе четырехпольных таблиц, если ожидаемая встречаемость хотя бы в одной ячейке была меньше 10, то критерий χ^2 рассчитывался с поправкой Йетса, в случае меньше 5 - рассчитывался точный критерий Фишера. Сравнительный анализ относительных показателей был проведен на основе относительного риска (ОР) и

отношения шансов (ОШ). Мера эффекта была выражена с помощью количественных переменных. С помощью 95% доверительного интервала (95%ДИ) значения ОР и ОШ экстраполировались на общую популяцию. Связь между исходом и фактором считалась статистически значимой, если доверительный интервал не пересекал границу отсутствия эффекта, установленную на уровне 1.

Для оценки связи между количественными показателями x и y с нормальным распределением использовался коэффициент корреляции Пирсона, с ненормальным распределением - коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Значение коэффициентов корреляции Пирсона и Спирмена интерпретировались по шкале Чеддока.

Для оценки диагностической способности количественных характеристик в прогнозировании исхода использовался метод анализа ROC-кривых (receiver operating characteristic-ROC). Для каждого порога отсечения рассчитывалось значение чувствительности и специфичности. Точность предсказания алгоритма оценивалось по площади под ROC-кривой, стандартной ошибке, 95% ДИ и уровню статистической значимости.

Для построения модели, оценивающей вероятность среднетяжелого течения COVID-19 у пациентов с РС, была использована бинарная логистическая регрессия. Данный метод был выбран, поскольку дихотомическая переменная выступает в качестве зависимой, а независимые переменные включают как категориальные, так и количественные характеристики. В качестве зависимой переменной взята дихотомическая переменная - среднетяжелое течение COVID-19 (Y). В нашем случае переменная принимает значение 1, если у пациента среднетяжелое течение COVID-19, и принимает значение 0, когда оно легкое. В качестве независимых переменных (X_i) было взято множество различных параметров пациентов. Для каждого параметра была построена одномерная бинарная логистические регрессии и общая множественная бинарная логистическая регрессия. Набор данных был разделен на 2 группы: 70% - обучающий набор и 30% - тестовый.

Результатом стал отбор статистически значимых параметров, у которых значение p было менее 0,1: индекс массы тела (ИМТ) (X_1), возраст пациента (X_2), наличие сопутствующих заболеваний (X_3), наличие сердечно-сосудистых заболеваний (X_4).

В общем виде уравнение регрессии выглядит следующим образом (1):

$$Y = \beta_0 + \sum_{i=1}^5 \beta_i * X_i. \quad (1)$$

Множественная бинарная логистическая регрессия с данными параметрами выглядит следующим образом (2):

$$Y = -2.63131 + 0.17631 * X_1 - 0.11011 * X_2 + 1.12227 * X_3 + 1.43764 * X_4 \quad (2)$$

Для коэффициентов бинарной логистической регрессии были также построены 95% ДИ, представленные в таблице 2.

Таблица 2 – Коэффициенты бинарной логистической регрессии

Коэффициент β_i	95%ДИ
Свободный член - β_0	[-7.55259408; 2.05891535]
β_1	[-0.02709624; 0.40292262]
β_2	[-0.21803456; -0.02506747]
β_3	[-0.85283015; 3.35692491]
β_4	[-0.41755299; 3.55454502]

Для вычисления вероятности среднетяжелого течения COVID-19 была использована следующая формула (3):

$$P(\text{среднетяжелого течения COVID - 19}) = \frac{e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^4 \beta_i * X_i}}{1 + e^{\beta_0 + \sum_{i=1}^4 \beta_i * X_i}} \quad (3)$$

Качество модели оценивалось с помощью логистической функции ошибки. Моделью пациент относился к группе со среднетяжелым течением COVID-19, если

вероятность этого события была больше 0,5, если вероятность была меньше 0,5 – к группе с легким течением инфекции.

Формула для подсчета точности модели выглядила следующим образом:

$$\text{Точность} = \frac{TP + TN}{TP + TN + FP + FN} * 100\%$$

TP – группа пациентов со среднетяжелым течением COVID-19, что подтверждает модель (true positive). TN – группа пациентов со легким течением COVID-19, что подтверждает модель (true negative). FP – группа пациентов с легким течением инфекции, но определяемые моделью как группа со среднетяжелым (false positive). FN – группа пациентов, у которых модель определяет легкое течение инфекции, но в действительности группа имеет среднетяжелое течение (false negative).

Таким образом, точность модели равна:

$$\text{Точность} = \frac{0 + 19}{0 + 19 + 0 + 2} * 100\% = 90,5\%$$

Весь статистический анализ модели был выполнен в свободной программной среде вычислений RStudio (v.3.5.1) для языка программирования R и был реализован в программе для работы с электронными таблицами Microsoft Excel 2016.

3.1 Характеристики рассеянного склероза в основной группе пациентов и группе сравнения

Среди пациентов с РС, болевших инфекцией COVID-19, у 48 человек наблюдался РРС (68,57%), у 7 человек (10%) – ППРС, у 10 человек - ВПРС с обострением и без (14,29%) и у 5 (7,14%) – радиологически изолированный синдром (РИС), что достоверно не отличалось от распределения типов РС в группе сравнения ($p=0,908$). У 23 пациентов в группе сравнения диагностирован РРС (69,7%), 3 - ППРС (9,09%), 5 - ВПРС с обострениями и без (15,15%), 2 - РИС (6,06%, Рисунок 4).

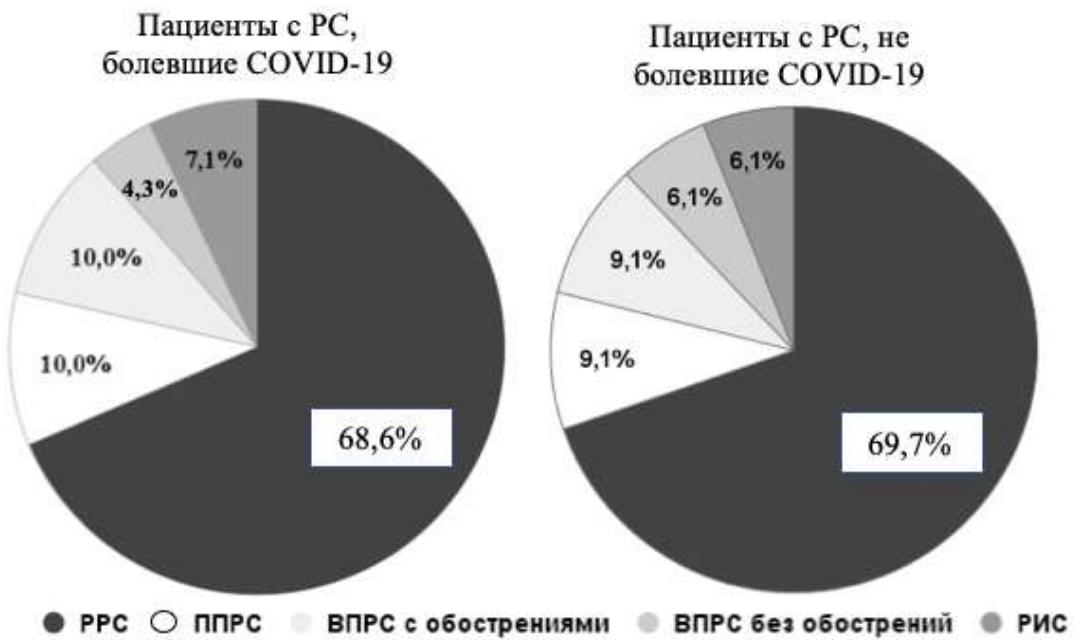


Рисунок 4 – Распределение типов течения РС у пациентов, болевших и не болевших COVID-19 ($p=0,908$)

Общий балл EDSS, результаты по функциональной шкале MSFC, возраст дебюта, соответствие критериям NEDA-3, прием ПИТРС, наличие обострения,

ВАРС, сопутствующие заболевания были сопоставимы у болевших и не болевших COVID-19 пациентов с РС (Таблица 3).

Таблица 3 – Особенности РС у болевших и не болевших COVID-19 пациентов

Показатель	Пациенты с РС, болевшие COVID-19 (70 чел.)		Пациенты с РС, не болевшие COVID-19 (33 чел.)		Значение р
	No.	%	No.	%	
1	2	3	4	5	6
Прием ПИТРС	24	34,29	7	21,21	0,263
АТСК	7	10	4	12,12	0,742
Наличие обострения	23	32,86	15	45,45	0,216
Балл EDSS \geq 3	28	40	16	48,48	0,417
Соответствие критериям NEDA-3	34	48,57	11	33,33	0,146
1 и более сопутствующее заболевание	31	44,29	10	30,3	0,256
Высокоактивный РС	12	17,14	4	12,12	0,512
	M \pm SD	Me [Q1;Q3]	M \pm SD	Me [Q1;Q3]	
Общий балл EDSS	-	2 [1,5;3,63]	-	2,5 [2;4,5]	0,132
Возраст дебюта	32,57 \pm 9,91	-	32,45 \pm 9,73	-	0,955
Продолжительность заболевания (года)	-	5 [1;10,5]	-	1 [0,25;9,5]	0,019
Среднегодовая частота обострений	1,26 \pm 0,8	-	1,0 \pm 0,92	-	0,992

Продолжение таблицы 3

1	2	3	4	5	6
25 футовый тест ходьбы	-	4,95 [4,58;7,04]	-	4,97 [4,44;7,4]	0,8591
9 колышковый тест, правая рука	-	22,1 [20,18;24,68]	-	23,9 [21;28,45]	0,129
9 колышковый тест, левая рука	-	22,95 [20,55;26,28]	-	23,66 [20,22;26,62]	0,862
Визуально-цифровой тест	44,84±12,1	-	46,15±15,01	-	0,637

24 пациента (34,29%) из группы болевших COVID-19, принимали ПИТРС в острый период инфекции, 7 пациентов (21,21%) принимали ПИТРС в группе не болевших COVID-19. Из препаратов, которые пациенты принимали в момент инфекции, чаще принимали окрелизумаб - 5 чел. (20,83%), среднее время после инфузии составило $2,6\pm1,34$ месяцев, терифлуномид - 5 чел. (20,83%), глатирамера ацетат - 4 чел. (16,67%), эвобрутиниб - 3 чел. (12,5%), бета-интерферон - 3 чел. (12,5%), кладрибин - 2 чел. (8,33%), финголимод - 2 чел. (8,33%). 7 пациентов (10%) - перенесли АТСК более года назад до перенесенной инфекции. В группе пациентов, не болевших COVID-19, принимали окрелизумаб - 4 чел. (57,14%), бета-интерферон - 2 чел. (28,57%), глатирамера ацетат - 1 чел. (14,28%). 4 пациента перенесли АТСК. Необходимо отметить, что в российской популяции пациентов с РС больше пациентов принимают ПИТРС и количество принимающих ПИТРС в данной группе не позволяет сделать полный вывод о безопасности каждого препарата.

3.2 Течение COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев

Заболеваемость COVID-19 среди пациентов с РС имела волнообразный характер и данные волны совпадали с волнами заболеваемости COVID-19 в России, пик заболеваемости в исследуемой когорте приходился на февраль 2022 года, $p=0,041$ (рисунок 5). Наблюдается значимое преобладание заболеваемости COVID-19 в осенне-зимний период - 50 чел. (71,43%), против весенне-летнего - 20 чел. (28,57%), $p<0,001$.

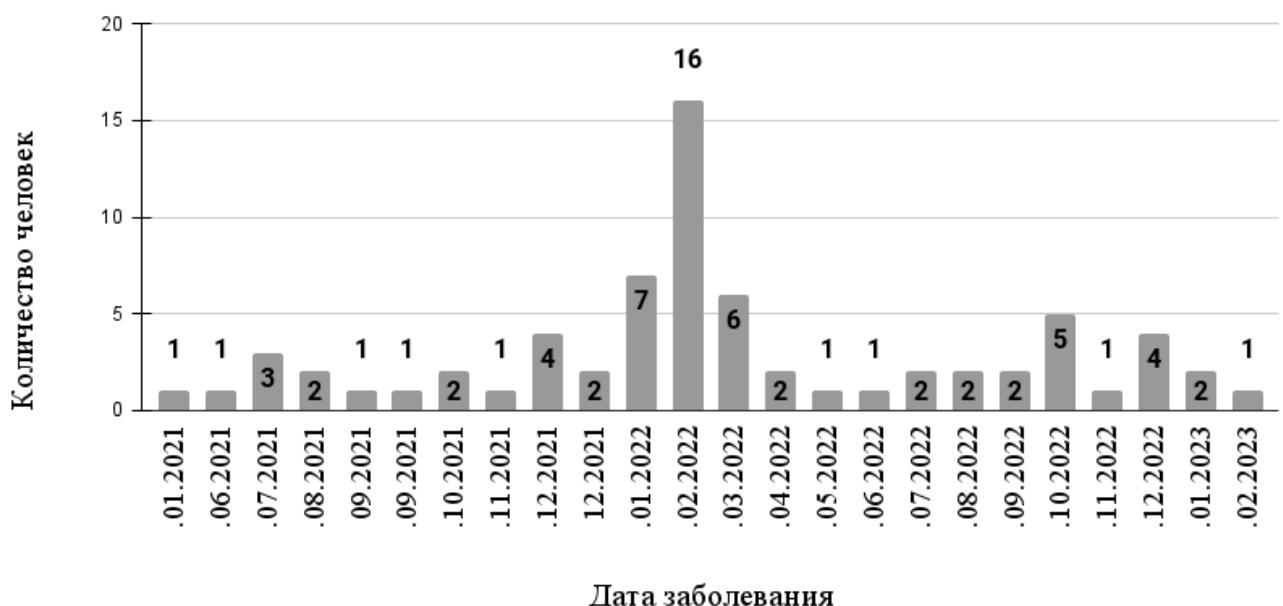


Рисунок 5 – Заболеваемость COVID-19 среди пациентов с рассеянным склерозом

Значимого преобладания заболеваемости COVID-19 в среднетяжелой форме у пациентов с РС не наблюдалось, пациенты болели инфекцией как в 2021 году, так и в 2022 и 2023 годах, $p>0,05$ (Рисунок 6).

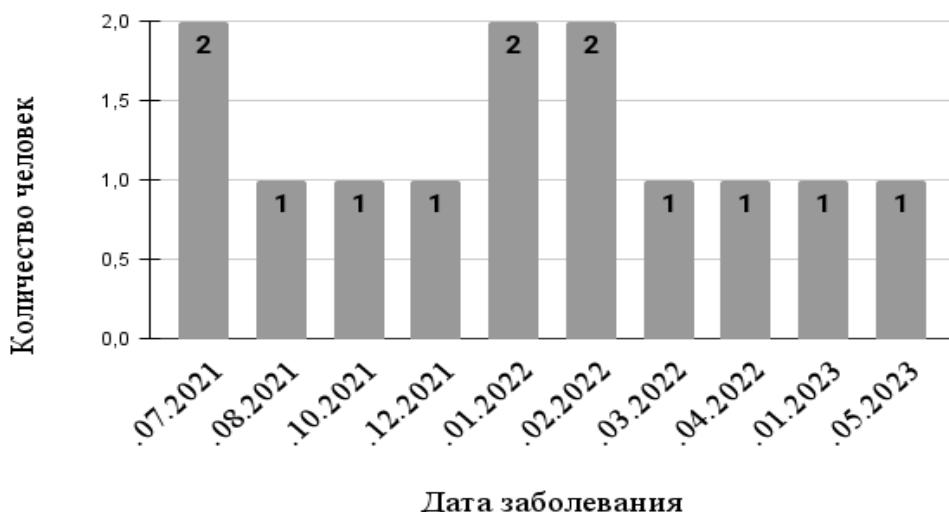


Рисунок 6 – Заболеваемость COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом со среднетяжелым течением инфекции ($p>0,05$)

Пациенты с РС переносили COVID-19 в бессимптомной форме - 5 чел. (7,14%), легкой - 52 чел. (74,29%), среднетяжелой - 13 чел. (18,57%), в тяжелой - не было случаев. Среди здоровых добровольцев также преобладало легкое течение - 63 чел. (88,73%), среднетяжелое - 7 чел. (9,86%), тяжелое - 1 чел. (1,41%), бессимптомного течения не наблюдалось. Госпитализация потребовалась 13-ти пациентам с РС (18,57%) и 7-ми здоровым добровольцам (9,86%, $p=0,139$). Летальных случаев в обеих группах пациентов, перенесших инфекцию, не наблюдалось.

Пациенты с РС могут переносить COVID-19 легче, чем здоровые добровольцы в остром периоде. У них реже возникают такие симптомы, как, головные боли, боли в мышцах, нарушения сна, ухудшение памяти, одышка, боли в грудной клетке и слабость. Среди специфических симптомов COVID-19, которых не наблюдается у не болевших инфекцией пациентов с РС, встречались потеря обоняния и вкуса, но не чаще, чем у здоровых добровольцев (Рисунок 7).

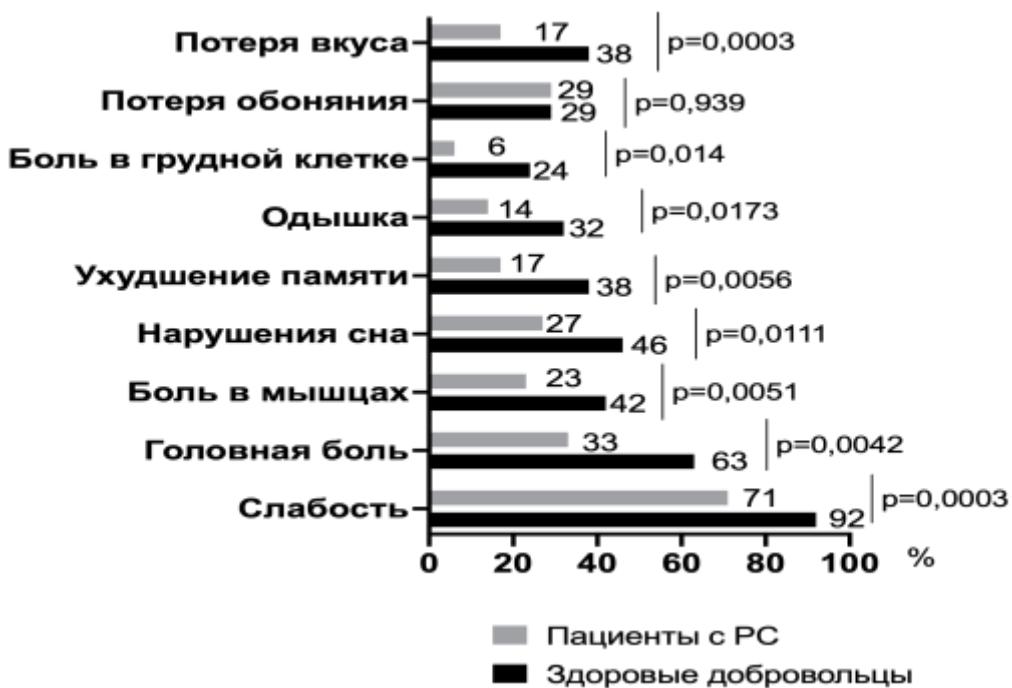


Рисунок 7 – Симптомы COVID-19 у неврологически здоровых добровольцев и пациентов с рассеянным склерозом

Подробно была проанализирована группа пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме (13 чел.). На вероятность среднетяжелого течения COVID-19 влияли общесоматические факторы риска, такие как индекс массы тела, сопутствующие заболевания (заболевания органов дыхания, сердечно-сосудистой системы, органов пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология), а не такие особенности РС, как продолжительность заболевания, балл EDSS, прием ПИТРС или метилпреднизолона в течение 1 месяца перед COVID-19 и АТСК (Таблица 4).

Таблица 4 – Факторы риска среднетяжелого и легкого течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом

Факторы риска	Среднетяжелое течение COVID-19 у пациентов с РС (13 чел.)	Легкое течение COVID-19 у пациентов с РС (57 чел.)	Значение р	ОШ	95%ДИ
Индекс массы тела	Ме [Q1;Q3] 26,04 [22,8;28,96]	Ме [Q1;Q3] 22,21 [20,6;24,02]	0,02	-	-
Одно и более сопутствующее заболевание	10 (76,92%)	21 (36,8%)	0,013	5,71	1,57-20,55
Сердечно-сосудистые заболевания	6 (46,15%)	8 (14,04%)	0,017	5,25	1,4-19,69
Прием ПИТРС	4 (30,77%)	20 (35,09%)	0,768	0,89	0,275-2,94
Прием метилпреднизолона	1 (7,69%)	5 (8,77)	>0,999	0,87	0,068-6,26
Продолжительность РС (года)	Ме [Q1;Q3] 4 [0,83;12,5]	Ме [Q1;Q3] 5 [1;10,00]	0,837	-	-
Балл EDSS (шкала инвалидизации)	Ме [Q1;Q3] 2 (1,5;3,75)	Ме [Q1;Q3] 2 (1,5;4,25)	0,801	-	-
АТСК	1 (7,69%)	6 (10,53%)	>0,999	0,71	0,129-3,142

Среди пациентов, перенесших COVID-19 в среднетяжелой форме 1 пациент принимал кладрибин, 2 пациента - терифлунамид, 1 пациент - глатирамера ацетат, однако данные препараты принимали пациенты, перенесшие COVID-19 и в легкой, и бессимптомной форме. 4 из 10 пациентов была проведена АТСК во время пандемии, всего 7 пациентов перенесли COVID-19 через 12-18 месяцев после АТСК в легкой (6 чел., 85,71%) или среднетяжелой форме (1 чел., 14,29).

Также были оценены факторы риска заболеваемости COVID-19 среди пациентов с РС в сравнении со здоровыми добровольцами. Среди общесоматических факторов - рисков не было выявлено. Сердечно-сосудистые заболевания, ожирение и индекс массы тела, эндокринные заболевания, хронические аллергические реакции встречались у здоровых добровольцев значительно чаще, чем у пациентов с РС (Таблица 5).

Таблица 5 – Общесоматические факторы риска COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев

Факторы риска	Пациенты с РС, болевшие COVID-19 (70 чел.)	Неврологически здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 (71 чел.)	Значение р
1 более сопутствующее заболевание	31 (44,29%)	38 (53,52%)	0,273
Индекс массы тела	$M \pm SD$ 23,59 \pm 4,25	$M \pm SD$ 26,97 \pm 5,73	0,0003
Ожирение	7 (10%)	18 (25,35%)	0,03
Сердечно-сосудистые заболевания	14 (20%)	26 (36,62%)	0,029
Эндокринные заболевания	5 (7,14%)	15 (21,13%)	0,032
Хронические аллергические реакции	11 (15,71%)	22 (30,99%)	0,032

Вакцинацию против SARS-CoV-2 получили 34 пациента с РС (33,01%). 28 чел. (82,35%) были вакцинированы двухкомпонентной вакциной Гам-КОВИД-ВАК, 4 чел. (11,77%) - однокомпонентной Гам-КОВИД-ВАК, 1 чел. (2,94%) - Кови-Вак, 1 чел. (2,94%) - ЭпиВакКорона. В группе пациентов с РС, болевших COVID-19, вакцинированных до COVID-19 было меньше (9 чел., 12,86%), чем в группе пациентов с РС, не болевших COVID-19 (15 чел., 45,45%). Риск у невакцинированных пациентов с РС заболеть COVID-19 в 5,6 раз выше, чем у вакцинированных (ОШ=5,648, 95%ДИ=2,174-14,64, p=0,0008). Нежелательных

побочных реакций, оказывающих влияние на здоровье пациентов и течение РС на фоне вакцинации не зафиксировано. Среди побочных эффектов встречались гриппоподобные симптомы в течение 1 дня после вакцинации у 10 (29,41%) пациентов с РС, обострений не было зарегистрировано. Также сравнивались симптомы COVID-19 и постковидного синдрома у вакцинированных и невакцинированных пациентов, однако значимых различий не было выявлено. У вакцинированных также часто встречалось среднетяжелое течение, лихорадка, головная боль, нарушения сна, потеря обоняния и вкуса, одышка, кашель, боли в горле, а также симптомы постковидного синдрома ($p>0,05$).

Вакцинированы были только 3 чел. (20%) с ВПРС из 15 чел., 4 чел. (40%) с ППРС из 10 чел. и 22 чел. (30,99%) из 71 чел. с РРС ($p=0,716$). Продолжительность заболевания, возраст и балл EDSS не влияли на приверженность пациентов к вакцинации. Так, средний возраст вакцинированных пациентов составил $37,38\pm11,66$ лет, а невакцинированных - $38,83\pm10,23$ лет ($p=0,52$), медиана продолжительности РС в группе вакцинированных составила 1,75 [1;7,25] лет, а в группе невакцинированных - 5 [1;11] лет ($p=0,54$), а балл EDSS 2 [1,5;3,5] балла у вакцинированных и 2 [1,5;4,5] у не вакцинированных. Возможно, выбор вакцинации зависел от личных опасений по поводу вреда вакцинации.

Часть пациентов также болела COVID-19 несколько раз 14 чел. (20%). Однако значимых факторов среди особенностей сопутствующих заболеваний и течения РС у пациентов, болевших повторно выявлено не было. Индекс массы тела у пациентов, болевших повторно составил 23,30 (19,85;29,06) у пациентов, не болевших повторно - 22,53 (20,91;25,54), $p=0,808$. 1 и более сопутствующее заболевания наблюдались у 7 чел. (50%) в группе болевших повторно и у 24 чел. (42,86%) в группе, не болевших повторно, $p=0,766$. Принимали ПИТРС 4 пациента (28,57%) в группе болевших повторно и 10 пациентов (17,24%) не болевших, $p=0,768$. Продолжительность РС и балл инвалидизации EDSS в группе болевших повторно составили 6 (3,5;10,5) лет, 2 (0,75;3,5) балла соответственно, а в группе не болевших повторно 4 (1;11,5) года и 2 (1,5;4,38) балла ($p=0,38$ и $p=0,288$).

3.3 Течение постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом

Постковидный синдром наблюдался у 52 (74,29%) пациентов с РС и 64 (90,14%) здоровых добровольцев. У здоровых лиц, переболевших COVID-19, он встречался значимо чаще ($p=0,025$), чем у переболевших пациентов с РС. Мужчины в 3,8 раз вероятнее страдают постковидным синдромом (ОШ=0,265, ДИ=0,08-0,79, $p=0,027$).

Среди симптомов постковидного синдрома у пациентов с РС, болевших COVID-19, наблюдались: нарушение толерантности к физической нагрузке ($n=28$, 40%), нарушения сна (бессонница, частые просыпания, ранние пробуждения, 5 чел., 7,14%), нарушения когнитивных функций ($n=10$, 14,29%), апатия ($n=9$, 12,86%), депрессия ($n=7$, 10%), тревога ($n=13$, 18,57%), головные боли ($n=6$, 8,57%), нарушения обоняния ($n=4$, 5,71%) и вкуса ($n=2$, 2,86%). Такие симптомы постковидного синдрома, как нарушение толерантности к физической нагрузке, легкие и выраженные когнитивные нарушения, нарушения сна, вкуса, депрессия, тревога, апатия, значимо чаще были выявлены у здоровых добровольцев, чем у пациентов с РС. По нейропсихологическим шкалам наблюдалась значимая разница в показателях когнитивных функций, апатии, дневной сонливости и усталости у пациентов с РС и здоровых добровольцев после COVID-19 (Таблица 6).

Таблица 6 – Постковидные нарушения у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев, болевших COVID-19

Метод оценки	Пациенты с РС, болевшие COVID-19 (70 чел.)	Неврологически здоровые добровольцы, болевшие COVID-19 (71 чел.)	Значение р
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	
Шкала HADS тревога	7 [4;9]	7 [5;10]	0,315
Шкала HADS депрессия	5 [3;7]	6 [3;9]	0,164
Шкала MoCA	28 [26;29,25]	27 [26;29]	0,017
Шкала Апатии	9 [4;9]	12 [4;9]	0,002
Шкала Сонливости ESS	5 [3;6,25]	8 [5;12]	0,0001
Шкала усталости FIS	34,5 [21,75;47,75]	55 [20;81]	0,0003

Головная боль встречалась одинаково часто у пациентов с РС и здоровых добровольцев, но нарушение качества жизни чаще наблюдалось у пациентов с РС, болевших COVID-19. Однако, у пациентов с РС, не болевших COVID-19, также встречались симптомы, которые совпадали с симптомами постковидного синдрома. Так, пациенты с РС, не болевшие COVID-19, также жаловались на усталость и плохую переносимость физической нагрузки (n=16, 48,49%), депрессию (n=2, 6,06%), апатию (n=8, 24,24%), нарушения сна (n=8, 24,24%), снижение когнитивных функций (n=6, 18,18%), головные боли (n=2, 6,06%). Только нарушения обоняния и вкуса были специфичны именно для постковидного синдрома (Рисунок 8).

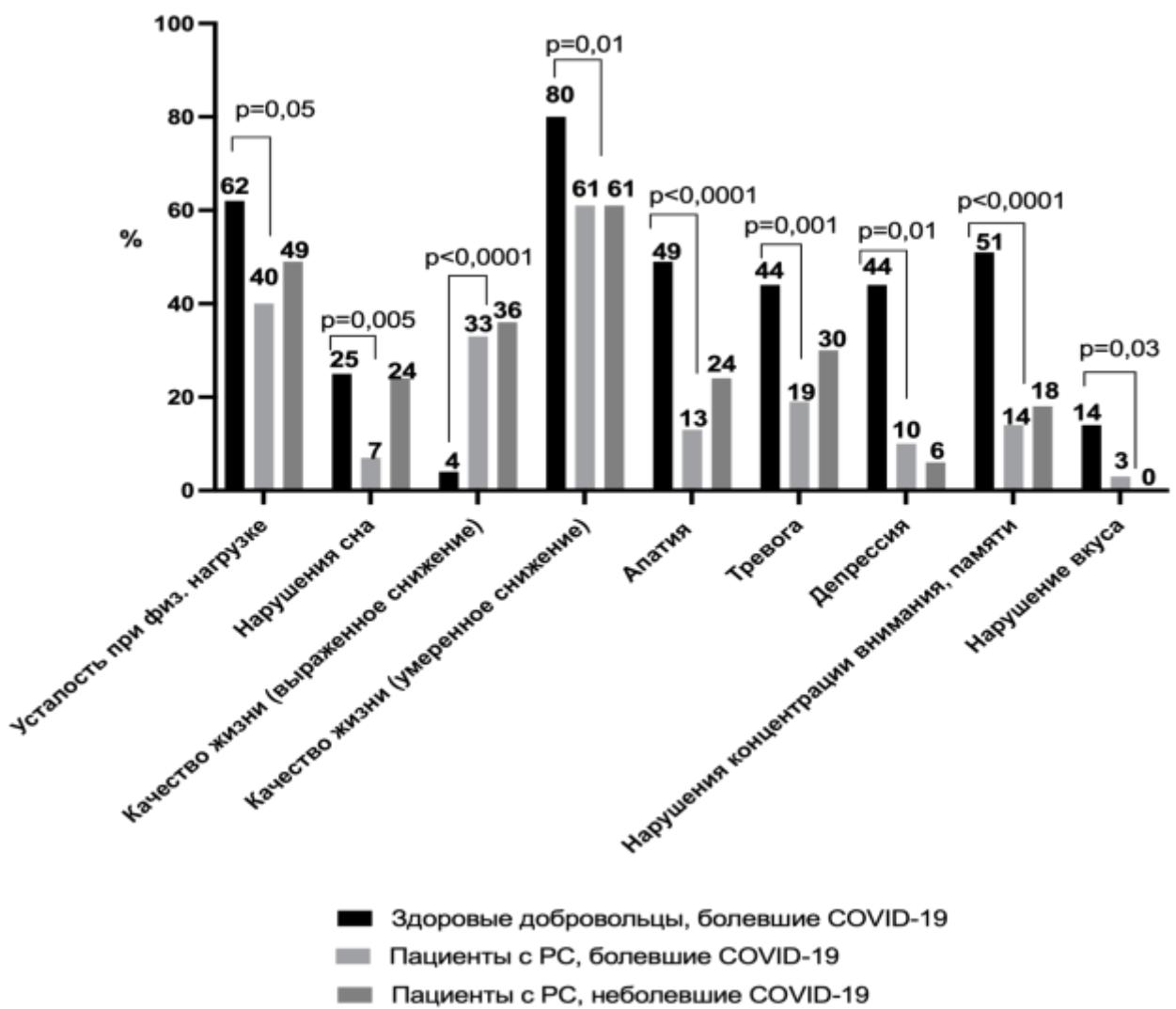


Рисунок 8 – Симптомы постковидного синдрома у пациентов с рассеянным склерозом, болевших и не болевших COVID-19, и неврологически здоровых добровольцев

Если пациентов с РС в остром периоде беспокоила головная боль, нарушения сна, потеря обоняния и вкуса, слабость, то наиболее вероятно данные симптомы сохранялись в постковидный период. Относительный риск наличия головной боли - 1,873 (95%ДИ=1,366-2,471), нарушений сна - 3,8 (95%ДИ=1,58-9,43), потери обоняния - 8 (95%ДИ=3,19-20,96), потери вкуса - 10,93 (95%ДИ=3,01-41,33), слабости - 0,7 (95%ДИ=0,49-0,99).

Симптомы постковидного синдрома через 13 месяцев после инфекции отмечали только 15 чел. (21,42%) пациентов, что ниже, чем через 6 месяцев после COVID-19 (52 чел., 74,28%). Регресс симптомов постковидного синдрома наблюдался у 71,15%. С учетом того, что симптомы сохранялись после COVID-19 в течение более года, то сомнительно, что именно COVID-19 повлиял на их возникновение, скорее всего, это сопутствующие симптомы РС. При этом 14 пациентов (21,53%) повторно переболели COVID-19. Пациенты отмечали, что они не отмечали изменения течения РС после повторной инфекции или течения COVID-19, однако постковидный синдром заметили 7 чел., 50% пациентов, новых симптомов не было.

Пациенты повторно были оценены по нейропсихологическим шкалам. Так улучшение когнитивных функций отмечалось у 4 (7,84%) пациентов, у 12 (23,52%) - уменьшение симптомов тревоги по шкале HADS, 3 (5,88%) - уменьшение симптомов депрессии по шкале HADS, балл по шкале апатии уменьшился у 4 пациентов (7,84%). У большего количества пациентов наблюдалось улучшение шкале качества жизни EQ5D - 27 чел. (52,94%) и шкале дневной сонливости - 14 чел. (27,45%). Также, сравнив средний балл по шкалам в динамике, значительных улучшений по шкалам HADS тревоги и депрессии, MoCA, апатии и усталости не наблюдалось. По шкалам качества жизни EQ5D и дневной сонливости ESS было значимое улучшение состояния, но незначительное, на 1 балл по обеим шкалам (Таблица 7).

Таблица 7 – Показатели по нейропсихологическим шкалам в динамике у пациентов с рассеянным склерозом, болевших COVID-19

Способ оценивания	Осмотр через 6 мес. после COVID-19	Осмотр через 13 мес. после COVID-19	Значение p
	Медиана [Q1;Q3]	Медиана [Q1;Q3]	
Шкала HADS тревога	7 [3;8]	6 [4;8]	0,711
Шкала HADS депрессия	4 [2;6]	4 [3; 5]	0,973
Шкала MoCA	28 [26;30]	28 [27; 30]	0,48
Шкала качества жизни EQ5D	8 [7;9]	7 [7;9]	0,044
Шкала Апатии	8 [6;12]	7,5 [6;10,25]	0,454
Шкала дневной сонливости ESS	5 [3;7]	4 [3;6]	0,04
Шкала усталости FIS	31 [21;46]	30 [17;50]	0,56

Кроме того, пациенты с РС, болевшие COVID-19, сравнивались по показателям нейропсихологических шкал с пациентами с РС, не болевшими COVID-19. Как и при сравнении баллов спустя 6 месяцев после COVID-19, значимой разницы баллов у пациентов не было. Медиана балла тревоги по шкале HADS составила 6 баллов у обеих групп ($p=0,898$), балла депрессии - 4 балла у болевших инфекцией, и 5 баллов у не болевших ($p=0,15$). В обеих группах медиана по шкале MoCA составила 28 баллов ($p=0,896$), шкале апатии - 8 баллов ($p=0,795$), шкале дневной сонливости ESS - 4 балла ($p=0,88$). По шкале усталости FIS медиана составила 34 балла в группе, болевших COVID-19, и 38 баллов в группе, не болевших инфекцией ($p=0,259$). По шкале качества жизни EQ5D медиана составила 8 баллов в группе, болевших COVID-19, и 7 баллов в группе, не болевших инфекцией ($p=0,475$).

Таким образом, все ключевые шкалы (HADS, MoCA, шкала апатии, ESS, FIS и EQ5D) продемонстрировали схожие результаты в обеих группах, что говорит о

том, что COVID-19 не оказал заметного влияния на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов с РС.

3.4 Течение рассеянного склероза после перенесенной инфекции COVID-19

Во время наблюдения пациентов с РС ретроспективно было зафиксировано 4 обострения у 4 пациентов (5,71%) с РС в течение 14 дней после COVID-19. У 2-х пациентов (2,86%) по данным МРТ головного мозга были выявлены новые очаги, накапливающие контраст, в течение 2 месяцев после COVID-19. Изменение типа течения РС было зафиксировано у 3-х пациентов (4,29%): в течение 6 и 7 месяцев после инфекции переход из РИС в РРС, через 9 месяцев - переход из РРС в ВПРС. Но у 1 пациента (3%) из группы не болевших COVID-19 пациентов с РС в ходе исследования наблюдался переход из РРС в ВПРС. Подтвержденное прогрессирование инвалидизации наблюдалось у 1 пациента (1,54%) с РС после COVID-19 и у 1 пациента (1,4%) с РС, не болевшего COVID-19 ($p=0,514$).

У 2-х пациентов (2,86%) зафиксирована манифестация РС после перенесенной инфекции COVID-19 в течение 2 месяцев. Оба пациента ранее не жаловались на симптомы, характерные для РС. Обострение у одного пациентов было в виде слабости в левой руке, утомляемости в левой ноге, легкой шаткости при ходьбе, у другого - в виде чувствительных нарушений. У первого пациента по данным МРТ головного мозга были обнаружены гиперинтенсивные очаги на Т2 взвешенных изображениях (ВИ), но не накапливающие контраст с диссеминацией в пространстве, в том числе 1 очаг локализовался в спинном мозге. Ранее МРТ пациент не делал. У второго пациента также были выявлены гиперинтенсивные очаги Т2-ВИ с диссеминацией в пространстве 1 очаг в спинном мозге накапливал контраст, другие очаги имели признаки ранее появившихся и контраст не накапливали. Оба пациента перенесли COVID-19 в легкой форме с минимальным количеством симптомов, однако после выздоровления появились симптомы обострения РС.

Второе обследование пациентов с РС, проводилось в среднем через $13,18 \pm 3,67$ месяцев после COVID-19 у пациентов с РС, его прошло 65 человек, и через 6 месяцев после 1 наблюдения, в группе не болевших COVID-19 - 28 человек. При сравнении 2-х групп пациентов были получены следующие данные. Критерии NEDA-3 соблюдались у большинства болевших и не болевших COVID-19 пациентов с РС, 50 чел. (76,92%) и 21 чел. (75%) соответственно ($p=0,948$). У 4 (6,15%) пациентов с РС, болевших COVID-19, наблюдались обострения и у 2 (7,14%) не болевших ($p=0,859$).

Изменений динамики активности РС не наблюдалось. Новые очаги на МРТ или накопление очагами контраста было выявлено у 9 пациентов (13,85%), болевших COVID-19, и у 1 пациента (3,57%) не болевшего COVID-19 ($p=0,271$). Нарастание балла EDSS наблюдалось у 8 (12,31%) болевших и 4 (14,29%) не болевших COVID-19 пациентов с РС ($p=0,795$). Из этих пациентов нарастание балла EDSS, связанное с обострениями, было у 4 пациентов с PPC (6,15%) после COVID-19 и у 4 пациентов с РС (14,29%), не переносивших COVID-19 ($p=0,236$). Подтвержденное прогрессирование инвалидизации у пациентов с ВПРС наблюдалось у 1 пациента после COVID-19 (1,54%). У пациентов с прогрессирующими типами течения РС не наблюдалось значимого изменения балла EDSS спустя 6 и 12 месяцев после COVID-19 ($p>0,166$).

Также пациенты с PPC (45 чел. в основной и 21 чел. в группе сравнения) были оценены с помощью инструмента MSProDiscuss. У 8 (18%) пациентов с РС, болевших COVID-19, и 2 (9,52%) пациентов с РС, не болевших COVID-19 имели желтую и красную оценку по тесту, соответствующую вероятному прогрессированию ($p=0,483$), что подтверждает отсутствие значимой разницы между группами.

Балл EDSS, данные по функциональному тесту MSFC, включающим 25 футовый тест ходьбы, 9-ти колышковый тест и SDMT, были сопоставимы у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19, через 6 месяцев наблюдения и через 13 месяцев после перенесенной инфекции (Таблица 8).

Таблица 8 – Показатели тестов и шкал у пациентов с рассеянным склерозом через 6 месяцев наблюдения

Метод оценки	Пациенты с РС, болевшие COVID-19 (65 чел.)	Пациенты с РС, не болевшие COVID-19 (28 чел.)	Значение p
	медиана [Q1;Q3]	медиана [Q1;Q3]	
25 футовый тест ходьбы, сек.	4,735 [4,4;6,0]	4,725 [4,3;5,1]	0,41
9 колышковый тест (правая рука), сек.	20,39 [18,6;22,8]	20,88 [18,4;23,8]	0,879
9 колышковый тест (левая рука), сек.	22,05 [19,48;25,6]	20,64 [19,26;25,9]	0,661
Тест символьно-цифрового кодирования (SDMT), балл	50,0 [40;58]	50,5 [40;63]	0,408
Балл EDSS (шкала инвалидизации)	2,0 [1,5;3,5]	2,0 [1,5;3,5]	0,911

Также пациенты были разделены на 2 группы по началу РС: в первую группу вошли пациенты с дебютом до пандемии COVID-19 (62 чел.), а во вторую с дебютом РС во время COVID-19 (41 чел.). Так пациенты, у которых дебют заболевания был во время пандемии не отличались по возрасту дебюта, половому соотношению, количеству обострений и соответствуя критериям NEDA-3. Балл EDSS был значимо выше у пациентов с дебютом до пандемии. У пациентов с дебютом после COVID-19 закономерно не наблюдалось ВПРС, а по сравнению с пациентами, у которых РС дебютировал до пандемии, преобладал РИС (14% против 3%), таблицы 9 и 10.

Таблица 9 – Характеристика течения рассеянного склероза у пациентов с дебютом до и после пандемии COVID-19

Показатель	Дебют после пандемии (41 чел.)		Дебют до пандемии (62 чел.)		Значение р
	No.	%	No.	%	
PPC	32	78,05	38	61,29	0,09
ППРС	3	7,31	7	11,29	0,74
ВПРС без обострений	0	0	6	9,68	>0,999
ВПРС с обострениями	0	0	9	14,52	>0,999
РИС	6	14,63	2	3,23	0,06
Наличие обострений	5	12,2	11	21,54	0,59
Новые очаги или очаги, накапливающие контраст, на МРТ	6	14,63	15	24,19	0,32
Соответствие критериям NEDA-3	29	70,73	36	58,06	0,22
Высокоактивный РС	6	14,63	11	17,74	0,79

Таблица 10 – Показатели шкал и тестов у пациентов с рассеянным склерозом с дебютом до и после пандемии COVID-19

Метод оценивания	Дебют после пандемии (41 чел.)		Дебют до пандемии (62 чел.)		Значение р
	M±SD	Me [Q1;Q3]	M±SD	Me [Q1;Q3]	
Общий балл EDSS	-	2 [1,25;2,25]	-	3,5 [2;5,125]	<0,0001
Возраст дебюта	-	32 [24,5;38,5]	-	31 [25;38,25]	0,945
25 футовый тест ходьбы	-	4,858 [4,22;5,01]	-	4,93 [4,66;5,3]	0,053
9-колошковый тест, правая рука	-	21,82 [20,03; 23,94]	-	22,06 [19,72; 23,14]	0,819
Визуально-цифровой тест	49,22±13,1	-	46,74±11,12	-	0,394
Шкала HADS тревога		6 [4;9]		7,5 [4,25;9,75]	0,315
Шкала HADS депрессия		5 [2,75;6,25]		5 [3;7]	0,422
FIS общая усталость		27 [15;38]		34 [24,75; 43,25]	0,187

В том числе, сравнивалось течение заболевания у пациентов с РРС с дебютом до (38 чел.) и после COVID-19 (32 чел.). Пациенты не имели значимых отличий по баллу EDSS, функциональным тестам, оценке по шкалам HADS и FIS.

Часть объемов головного мозга у пациентов с дебютом после пандемии была значимо меньше, чем с дебютом после, по данным ОКТ сетчатки и лабораторными биомаркерами разницы в показателях не наблюдалось (Таблица 11).

Таблица 11 – Показатели инструментальных и лабораторных биомаркеров у пациентов с рассеянным склерозом дебютом до и после пандемии COVID-19

Метод оценки	Дебют после пандемии (41 чел.)	Дебют до пандемии (62 чел.)	Значение р
	M±SD	M±SD	
Объем белого вещества головного мозга, %	447,4±52,95	430,9±48,46	0,262
Объем серого вещества головного мозга, %	53,86±1,541	52,92±1,643	0,046
Объем мозжечка, %	9,45±0,644	9,009±0,7669	0,118
Объем субкортикального серого вещества, %	3,138±0,3379	2,975±0,3672	0,037
Объем таламуса, %	1,092±0,1216	1,036±0,1389	0,149
Толщина слоя RNFL, um, OD	37,32±5,48	36,13±4,65	0,498
Толщина слоя GCL+, um, ODT	64,68±5,89	64±7,109	0,757
Толщина слоя GCL++, um, OD	101,9±10,44	100,3±10,99	0,643
NFL, пг/мл	1,262±0,61	1,373±0,494	0,577
pNFH, нг/мл	0,05249±0,049	0,137±0,357	0,424
NSE, нг/мл	6,386±5,115	6,868±4,409	0,77
GFAP, нг/мл	0	0,033±0,103	0,286

Таким образом, у пациентов с дебютом до и после пандемии COVID-19 не было выявлено значимых различий в течении РС. Закономерно, что балл EDSS был выше у пациентов с более длительным течением РС, а также показатели МР-морфометрии, ОКТ сетчатки и лабораторных биомаркеров отражают длительность течения заболевания у пациентов с дебютом после пандемии.

3.5 Оценка течения рассеянного склероза после COVID-19 по данным лабораторных маркеров прогрессирования и активности заболевания

В сыворотке крови определялся уровень GFAP, выявлено, что во всех группах медиана составила 0 [0;0] нг/мл, а при сравнении средних значений получены следующие данные: у пациентов с РС, болевших COVID-19, средний уровень маркера в сыворотке крови составил 0,11±0,33 нг/мл, у не болевших

0,33±0,08 нг/мл, у здоровых добровольцев 0,25±0,78 нг/мл, но значимой разницы между пациентами выявлено не было ($p=0,66$). У здоровых добровольцев, болевших COVID-19, средний уровень GFAP был 0,25±0,78 нг/мл, а у пациентов с РС 0,09±0,3 нг/мл ($p=0,646$), также значимой разницы не было выявлено. Анализ проводился у пациентов с РС, в среднем, через 6,7±3,88 месяцев после COVID-19, у здоровых добровольцев через 8,81±4,31 месяцев. Интересно, что у некоторых здоровых добровольцев уровень GFAP был выше, чем у пациентов с РС, что может указывать на особенности патогенеза COVID-19 (Рисунок 9).

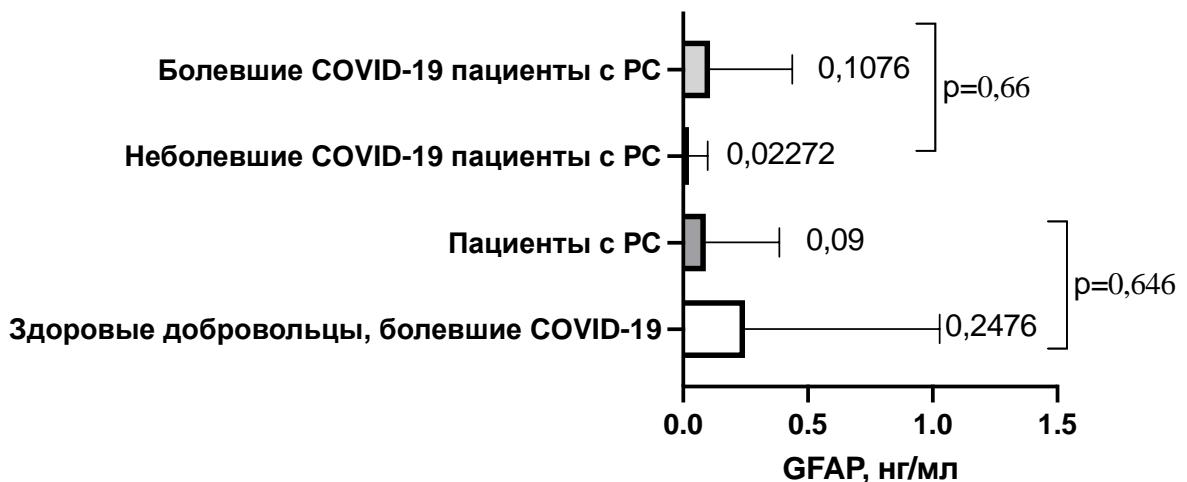


Рисунок 9 – Уровень глиального фибриллярного кислого белка в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев

Анализ на содержание pNFH в сыворотке крови проводился у пациентов с РС, в среднем, через 5,66±3,28 месяцев после COVID-19, у здоровых добровольцев через 4,88±1,87 месяцев. У пациентов с РС, болевших COVID-19, медиана уровня pNFH в сыворотке крови составила 0,04 [0,01;0,07] нг/мл, у не болевших 0,05 [0,02;0,09] нг/мл, значимой разницы между пациентами выявлено не было ($p=0,492$). У здоровых добровольцев, болевших COVID-19, медиана уровня pNFH была значимо ниже 0,02 [0,01;0,05] нг/мл, чем у пациентов с РС 0,04 [0,02;0,07] нг/мл ($p=0,0203$). Однако проведенный ROC анализ показал, что различие не такое значительное, чтобы использовать референсное значение маркера в

диагностических целях, референсное значение уровня $p\text{NFH} > 1,041$ нг/мл достигает 66,67% чувствительности при специфичности 57,14% (Рисунок 10).

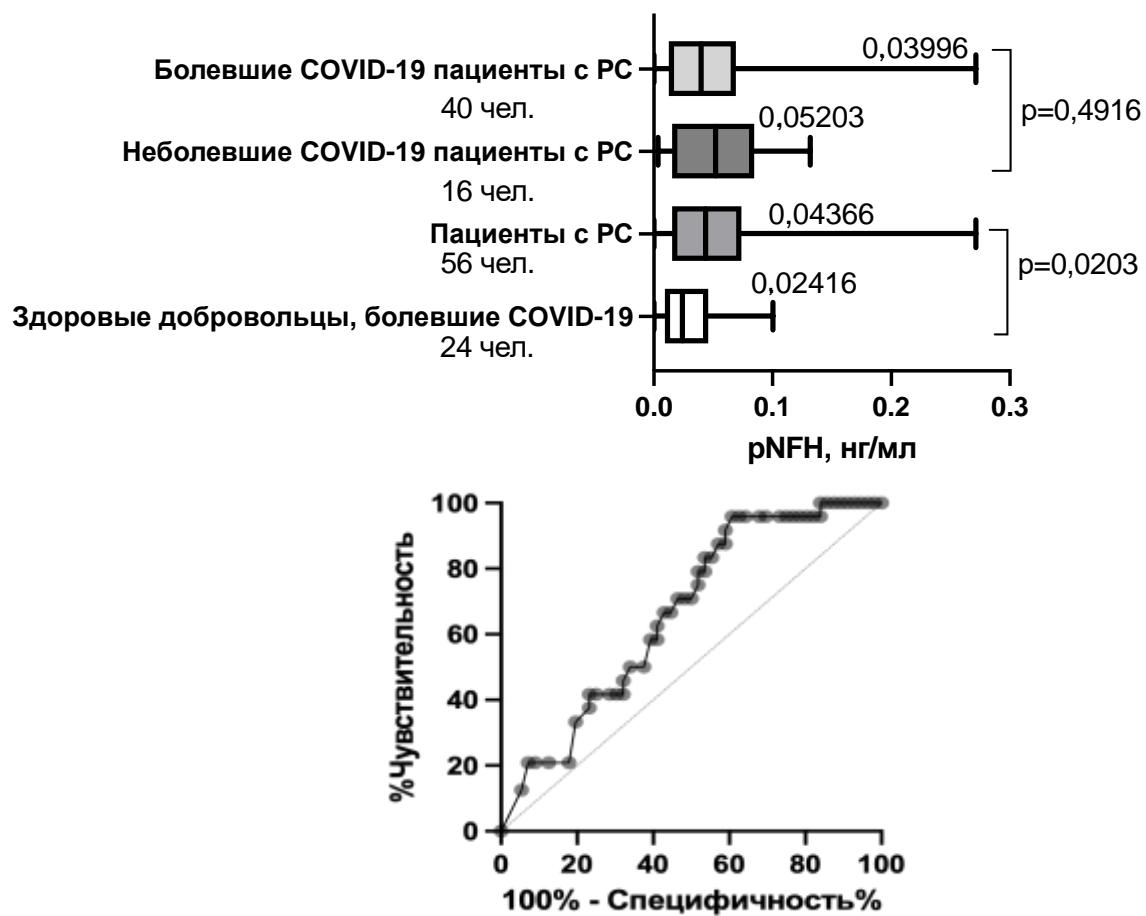


Рисунок 10 – Уровень фосфорилированных тяжелых цепей в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев

Анализ на NFL проводился у пациентов с РС, в среднем, через $6,16 \pm 3,67$ месяцев после COVID-19, у здоровых добровольцев через $6,84 \pm 3,81$ месяцев. Медиана уровня NFL у пациентов с РС, болевших COVID-19, составила 1,32 [1,08;2,16] пг/мл, у не болевших - 1,08 [0,93;1,39] пг/мл, значимой разницы не получено ($p=0,09$). Также не выявлено различий у здоровых добровольцев - 1,240 [1,08;1,7] пг/мл и пациентов с РС 1,24 [1,02;2,05] пг/мл, $p=0,753$ (Рисунок 11).

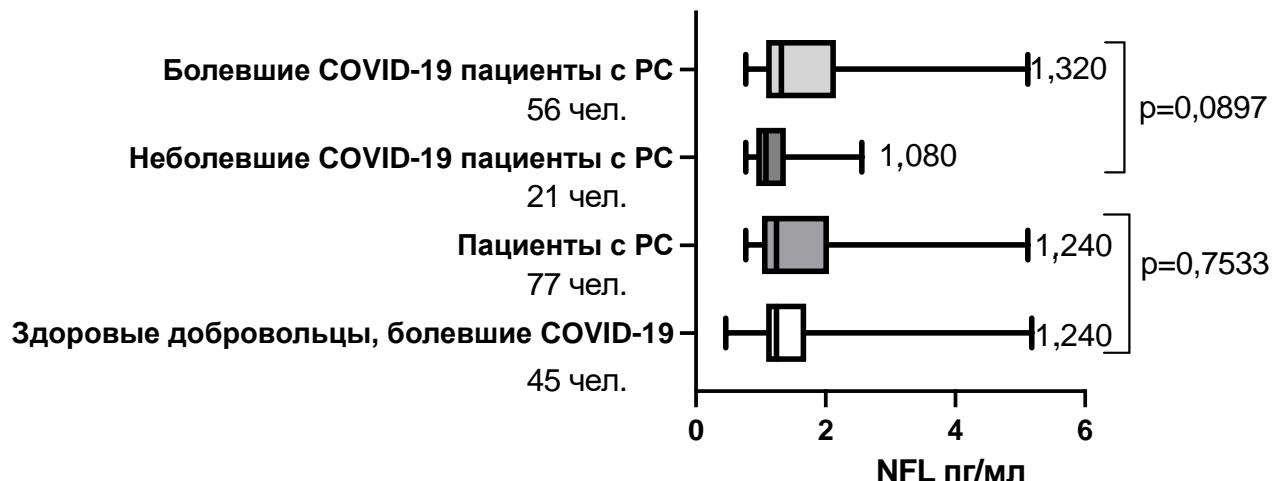


Рисунок 11 – Уровень легких цепей в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев

Не получено значимых различий в уровне NSE у пациентов с РС, болевших COVID-19 - 6,99 [2,53;10,48] нг/мл и не болевших COVID-19 - 8 [4,59;12,01] нг/мл, $p=0,636$, а также здоровых добровольцев - 4,560 [2,84;9,66] нг/мл и пациентов с РС 8 [4,16;11,1], $p=0,139$ (Рисунок 12). Анализ на NSE проводился у пациентов с РС, в среднем, через $5,42\pm3,22$ месяцев после COVID-19, у здоровых добровольцев через $4,88\pm1,87$ месяцев.

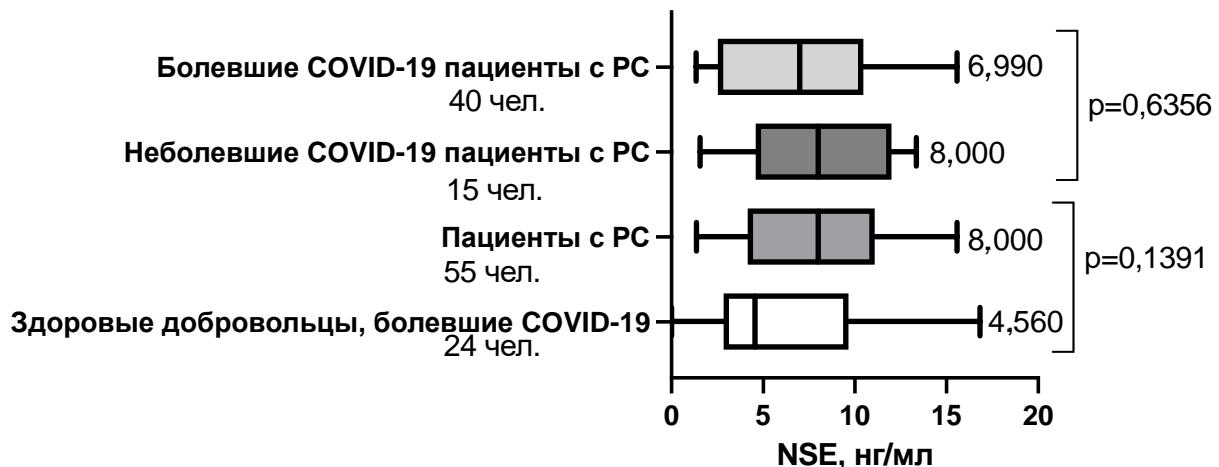


Рисунок 12 – Уровень нейронспецифической енолазы в сыворотке крови у пациентов с рассеянным склерозом и неврологически здоровых добровольцев

Таким образом, ни один маркер не показал ухудшения состояния пациентов с РС, болевших COVID-19, на уровне повреждения аксона, внутриклеточного повреждения и астропатии.

3.6 Оценка течения рассеянного склероза после COVID-19 по данным магнитно-резонансной морфометрии

В ходе исследования были тщательно оценены различные параметры объемов головного мозга у пациентов РС: объем белого и серого вещества, мозжечка, базальных ганглиев, гиппокампа, таламуса, различных извилин, лимбической системы, цереброспинальной жидкости, а также объемы очагов демиелинизации. Все объемы представлены в относительном значении (измеряются по отношению к объему полости черепа).

Пациенты с РС не имели значимых различий по возрасту: средний возраст в группе, болевших COVID-19, составил $39 \pm 10,32$ лет, в группе не болевших COVID-19 - $35,44 \pm 11,12$ лет ($p=0,141$). Медиана продолжительности заболевания составила 4 [1;12] лет в группе, болевших COVID-19, и 2 [0,5;11] лет в группе, не болевших инфекцией пациентов с РС ($p=0,685$). Медиана балла EDSS у пациентов с РС, болевших COVID-19, 2 [1,5;3,5] балла, а у пациентов, с РС, не болевших COVID-19, 2 [1,5;4,125], $p=0,245$. Распределение типов течения РС также не отличалось внутри сравниваемых групп.

Результаты анализа показали, что между болевшими и не болевшими COVID-19 пациентами с РС, не было выявлено значительных различий в объемах головного мозга. Это относится как к общему объему серого и белого вещества, так и объему таких структур, как мозжечок, бледные шары, таламусы и гиппокампы. Более того, при оценке общего объема очагов демиелинизации, включая перивентрикулярные, юкстакортикальные, очаги в глубоком белом веществе, также не было обнаружено значимых различий между двумя группами пациентов (Таблицы 12,13).

Таблица 12 – Показатели МР-морфометрии у пациентов с рассеянным склерозом

Объемы головного мозга, %	Болевшие COVID-19 (54 чел.)		Не болевшие COVID-19 (18 чел.)		p-value
	M±SD	Me [Q1;Q3]	M±SD	Me [Q1;Q3]	
1	2	3	4	5	6
Белое вещество	-	31,24 [30,58;32,58]	-	31,67 [30,98;32,59]	0,3624
Серое вещество	53,13±1,6 7	-	52,82±1,66	-	0,5034
Подкорковое серое вещество	-	3,08 [2,88;32,58]	-	3,11 [2,74;3,23]	0,7326
Кортикальное серое вещество	41,95±1,5	-	41,7±1,38	-	0,5358
Мозжечок	9,12±0,76	-	9,08±0,69	-	0,8481
Лобные доли	13,73±0,6 8	-	13,78±0,73	-	0,8063
Теменные доли	8,21±0,44	-	8,09±0,42	-	0,3174
Височные доли	1,34±0,13	-	1,36±0,14	-	0,6573
Затылочные доли	-	6,22 [5,96;6,5]	-	6,28 [5,99;6,54]	0,723
Клин	0,74±0,08	-	-	0,72±0,09	0,2888
Предклиниье	1,72±0,15	-	1,67±0,12	-	0,2013
Гиппокампы	-	0,51 [0,47;0,55]	-	0,51 [0,47;0,54]	0,872
Лимбическая система	3,10±0,21	-	3,06±0,20	-	0,4955

Продолжение таблицы 12

1	2	3	4	5	6
Хвостатые ядра	0,41±0,06	-	0,399±0,054	-	0,5431
Бледные шары	-	0,21 [0,19;0,23]	-	0,22 [0,19;0,24]	0,5486
Таламусы	-	1,07 [0,98;1,15]	-	1,07 [0,92;1,13]	0,2861
Скорлупа	-	0,61 [0,56;0,65]	-	0,61 [0,92;1,13]	0,7326
Прилежащие ядра	0,057±0,01	-	0,058±0,01	-	0,7116
Прецентральные извилины	2,002±0,16	-	1,997±0,11	-	0,8911
Постцентральные извилины	1,69±0,12	-	1,67±0,12	-	0,5635
Нижние височные извилины	1,84±0,17	-	1,88±0,11	-	0,4366
Верхние височные извилины	1,07±0,11	-	1,01±0,11	-	0,0729
Средние височные извилины	2,17 [2,1;2,34]	-	2,18 [1,93;2,34]	-	0,2632
Угловые извилины	1,61±0,18	-	1,57±0,22	-	0,4378

Таблица 13 – Показатели МР-морфометрии очагов демиелинизации у пациентов с рассеянным склерозом

Объемы очагов демиелинизации	Bолевшие COVID-19 (44 чел.)	Не болевшие COVID-19 (17 чел.)	Значение p
	Me [Q1;Q3]	Me [Q1;Q3]	
Общий объем	0,36 [0,13;1,07]	0,65 [0,25;2,02]	0,147
Перивентрикулярные очаги	0,3 [0,11;0,97]	0,63 [0,12;1,64]	0,233
Очаги в глубоком белом веществе	0,04 [0,02;0,04]	0,01 [0,005;0,04]	0,439
Юкстакортикальные очаги	0,02 [0,01;0,08]	0,02 [0,01;0,11]	0,83

Эти данные свидетельствуют о том, что перенесенный COVID-19 не оказывает значительного воздействия на объемные характеристики мозговых структур у пациентов с РС и процесс нейродегенерации сохраняет свою стабильность независимо от того, болел ли пациент инфекцией COVID-19 или нет (Рисунок 13).

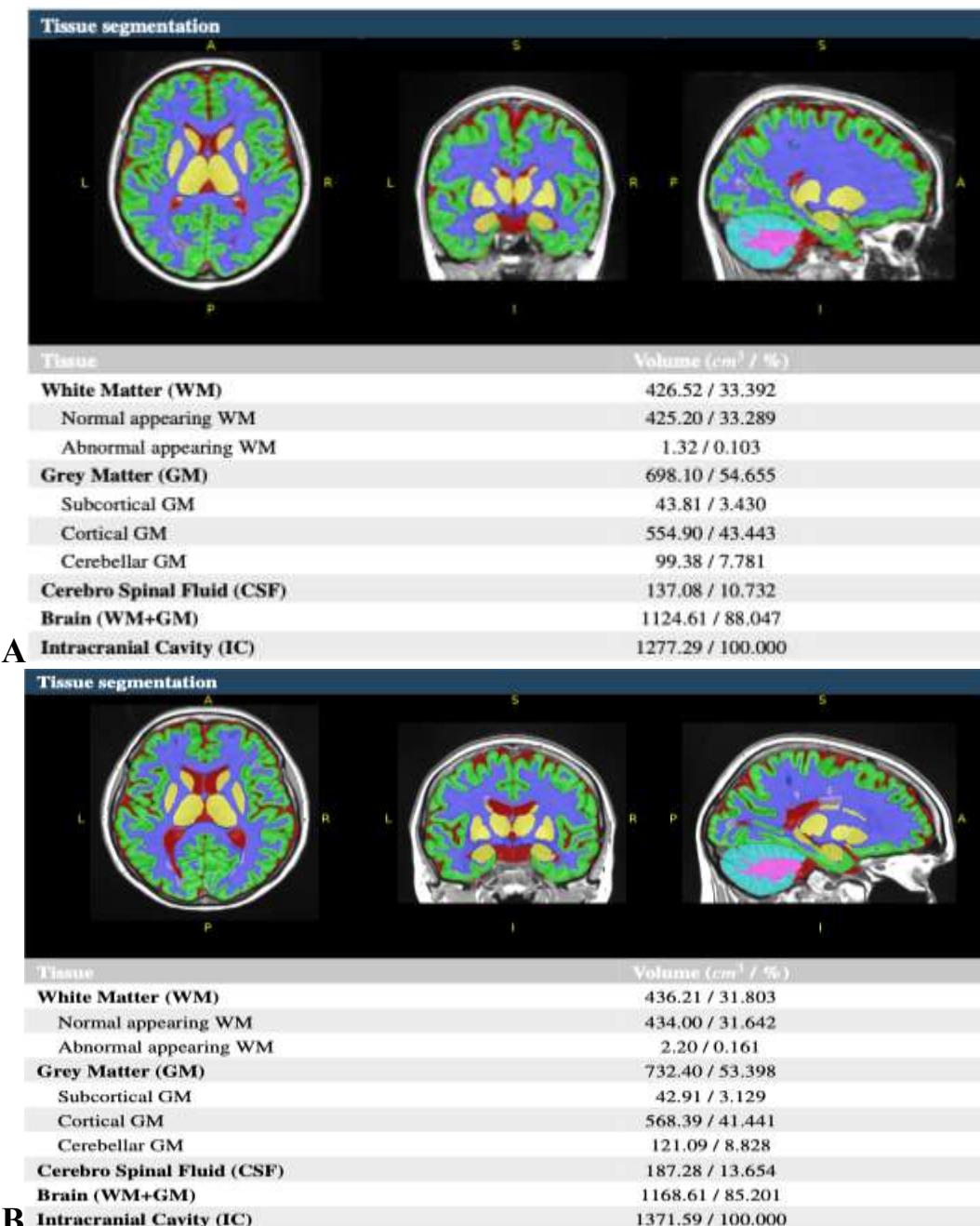


Рисунок 13 – Показатели МР-морфометрии у болевшего (А) и не болевшего COVID-19 (В) пациента с рассеянным склерозом. И/б А - 117405/A21 и В - 103884/A22

При этом у пациентов с ПРС по сравнению с РРС наблюдались меньшие объемы серого вещества головного мозга ($52,26 \pm 1,443$ и $53,36 \pm 1,62\%$, $p=0,015$), белого вещества мозжечка ($1,68 \pm 0,19$ и $1,83 \pm 0,21\%$, $p=0,008$), бледных шаров ($0,19 \pm 0,03$ и $0,21 \pm 0,03\%$, $p=0,005$), таламусов ($0,98 \pm 0,099$ и $1,07 \pm 0,13\%$, $p=0,02$) и прилежащих ядер ($0,052 \pm 0,008$ и $0,059 \pm 0,02\%$, $p=0,02$), рисунок 14.

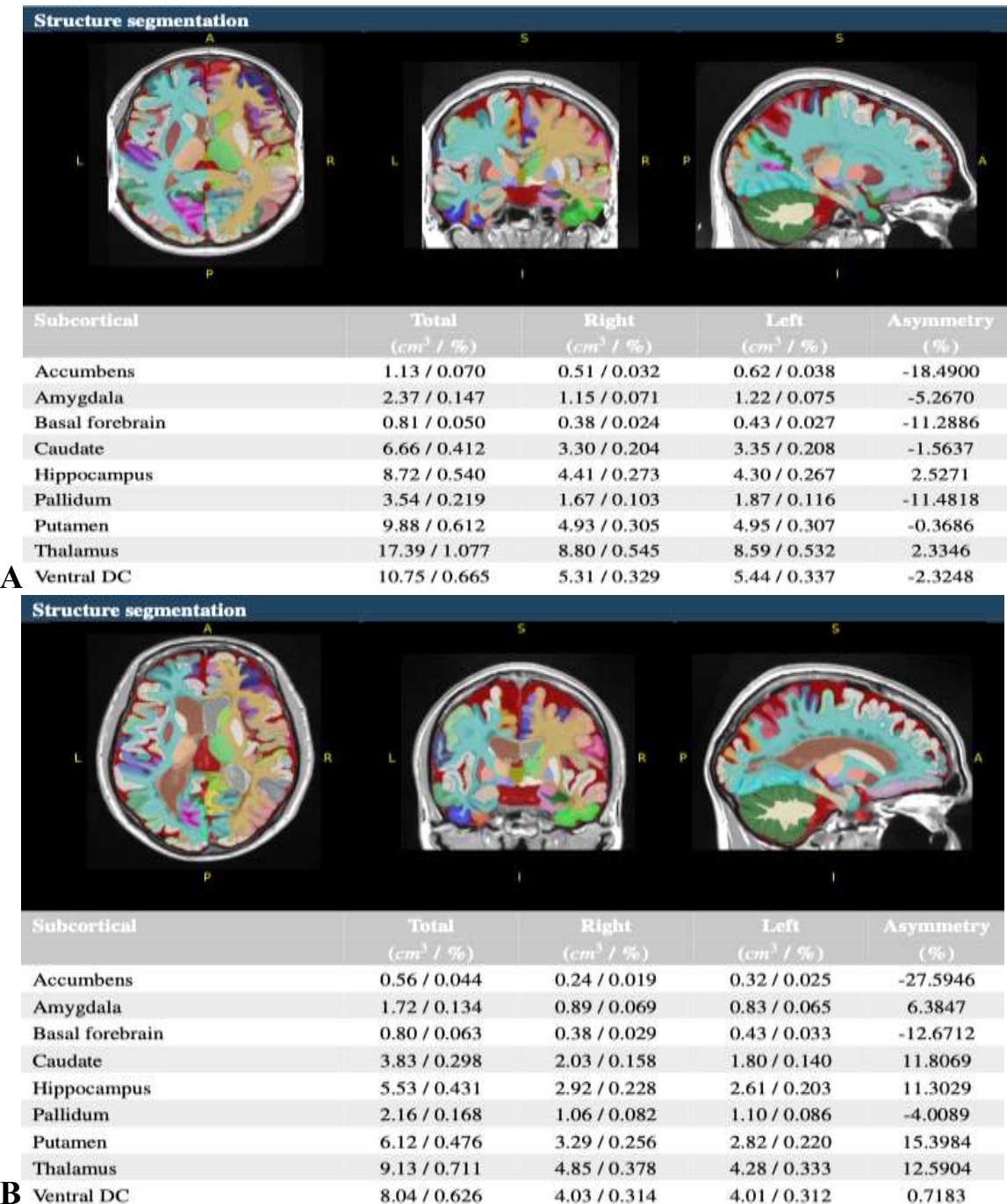


Рисунок 14 – Показатели МР-морфометрии у пациентов с ремиттирующим (А) и прогрессирующим (В) типом течения рассеянного склероза. И/б А - 29915/A16 и В - 55766/A20

3.7 Течения рассеянного склероза после COVID-19 по данным оптической когерентной томографии сетчатки

ОКТ сетчатки позволяет оценить толщину ее слоев. Была оценена толщина слоев сетчатки у болевших и не болевших COVID-19 пациентов с РС. Выявлено, что толщина слоя RNFL на правом и левом глазу, толщина слоя GCL на правом глазу, толщина слоя GCL++ на правом глазу меньше у пациентов, перенесших COVID-19 (Рисунки 15, 16).

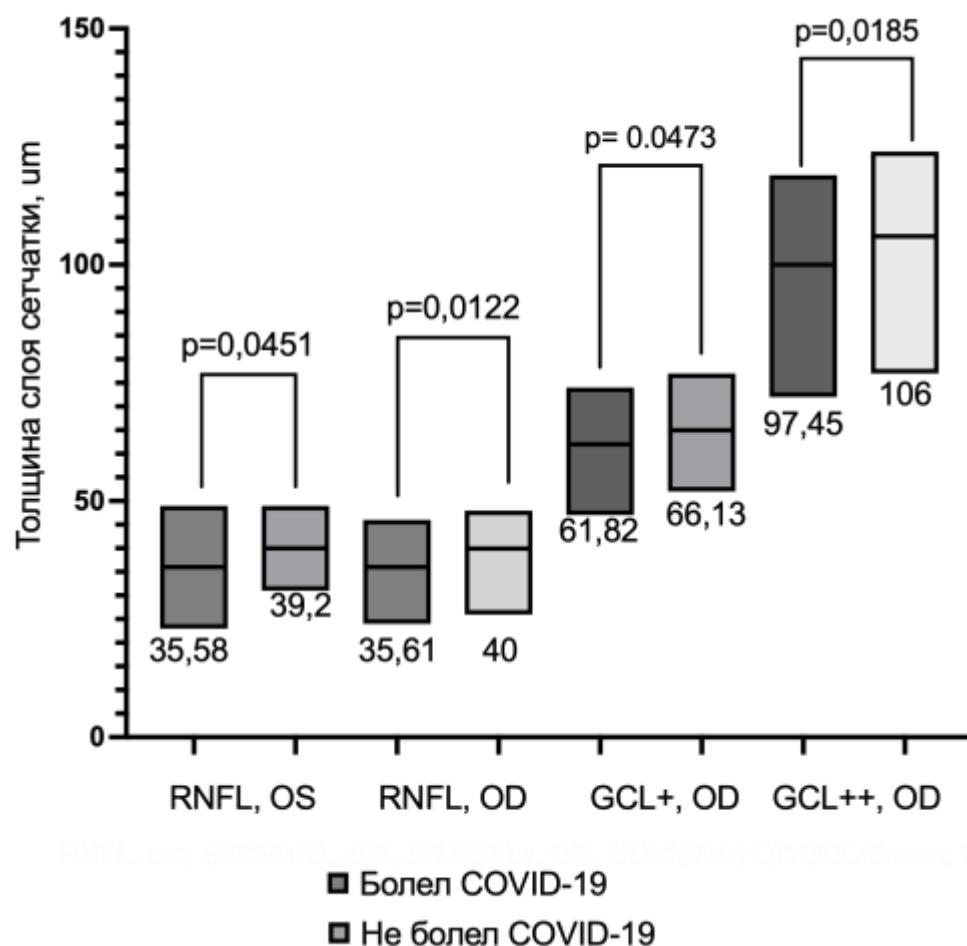


Рисунок 15 – Толщина слоев сетчатки у пациентов с рассеянным склерозом, болевших и не болевших COVID-19

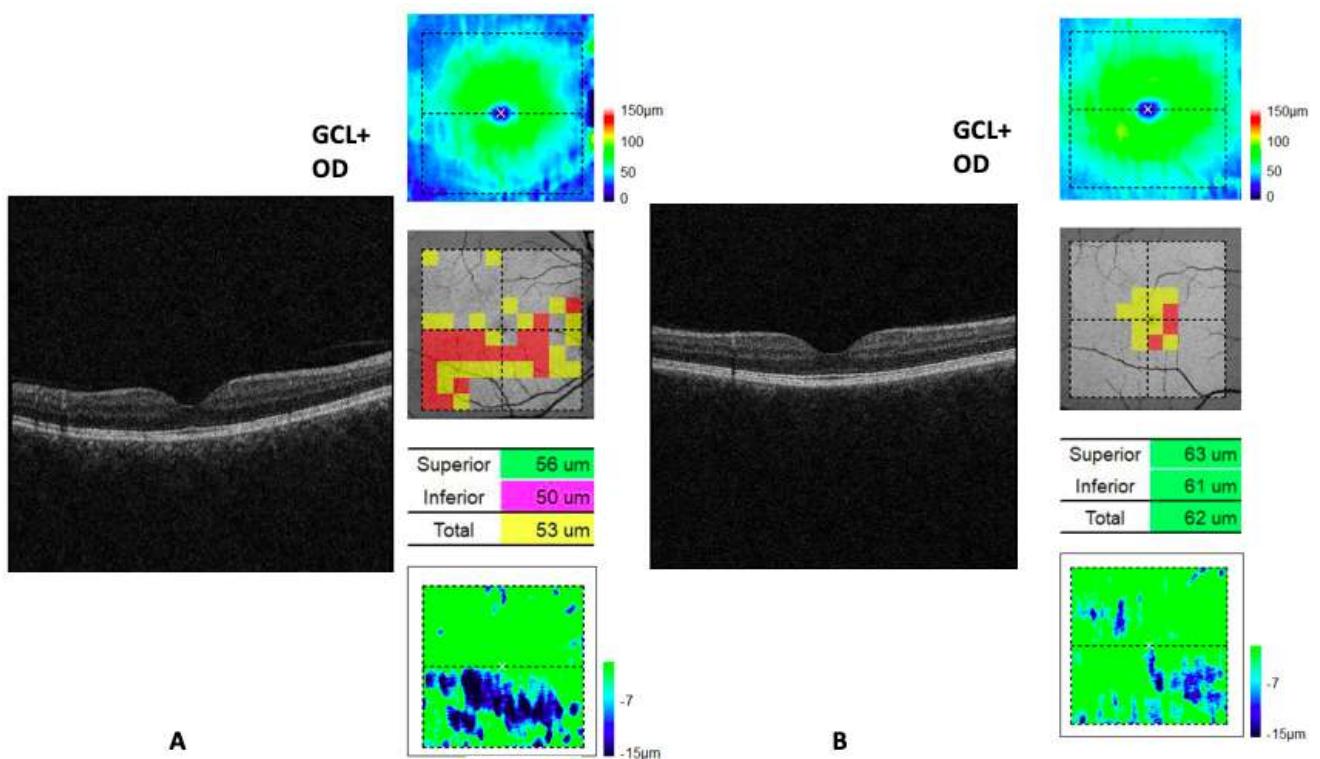


Рисунок 16 – Протокол “3D Macular”: представлен единичный В-скан макулярной области, карты толщины с отклонениями от нормативной базы томографа для слоя GCL+ у болевшего COVID-19 (А) и не болевшего COVID-19 (Б) пациента с рассеянным склерозом. Истории болезни А - 90438/A22 и В - 25214/A17

При этом у данных групп не было различий в балле EDSS и возрасту, у пациентов, болевших COVID-19, медиана составила 1,75 [1,5;3,37] балла, у не болевших - 2,0 [1,5;2,5] балла ($p=0,585$). По возрасту пациенты также не отличались, у болевших возраст составил $38,6\pm11,95$ лет, у не болевших - $36,13\pm11,3$ лет ($p=0,492$). У пациентов, болевших COVID-19, продолжительность заболевания составила $5,18\pm5,53$ лет, у не болевших - $2,5\pm4,42$ года ($p=0,098$). Значимой корреляции между продолжительностью РС и оцениваемыми показателями толщины сетчатки не наблюдалось ($r<0,103$, $p>0,466$).

По результатам офтальмологического осмотра не было выявлено значимых различий между группами. Миопия наблюдалась у 10 пациентов с РС (27%) в группе болевших и 5 пациентов (38%) в группе не болевших ($p=0,493$), перенесенный неврит зрительного нерва в анамнезе отмечался у 19 чел. (51%), болевших COVID-19 и у 5 чел. (38%) в группе не болевших ($p=0,526$), атрофия

зрительного нерва наблюдалась также в равных долях (3 чел., 8% против 1 чел., 8% соответственно) у пациентов.

3.8 Создание модели оценки тяжести COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом

Модель расчета вероятности среднетяжелого течения COVID-19 у пациентов с РС создавалась на основе бинарной логистической регрессии, применение которой описано в главе «Материалы и методы». Среди статистически значимых параметров, увеличивающих риск среднетяжелого течения COVID-19, были возраст, сопутствующие заболевания, сердечно-сосудистые заболевания, ИМТ. С учетом маленькой выборки пациентов, было невозможно рассчитать вероятность для применения каждого препарата ПИТРС в отдельности. Однако по результатам крупных исследований (5648 чел., Simpson-Yap S. et al., 2022, 3852 чел. Ponzano M. et al., 2022) о применении препаратов анти-CD20 выявлено, что тяжесть COVID-19 и риск госпитализации повышаются при применении окрелизумаба и ритуксимаба. Поэтому было решено добавить в модель риск среднетяжелого течения при приеме ПИТРС, который увеличивается при использовании препаратов анти-CD20 и не меняется при других ПИТРС. Точность статистической модели составила 90,5%.

Для того, чтобы использовать модель для расчета риска, необходимо внести следующие параметры в таблицу: возраст пациента, есть ли у пациента сопутствующие и сердечно-сосудистые заболевания в формате «да» или «нет», ИМТ, а также прием ПИТРС («анти CD-20» или «другой ПИТРС»). Модель автоматически рассчитает риск и результат отобразится в процентах в строке «вероятность среднетяжелого течения COVID-19 (Рисунок 17, 18).

Параметры	Характеристика пациента	Значение параметра в логистической модели
Возраст	34	-3,74374
<i>Сопутствующие заболевания (органов дыхания, пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология)</i>	Нет	0
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>	Нет	0
<i>ИМТ</i>	20	3,5262
<i>Лечение ПИТРС</i>	Другой ПИТРС	
Вероятность среднетяжелого течения COVID-19	Риски среднетяжелого течения при приеме ПИТРС	
5,474079263	не меняются	
<p>Для того чтобы воспользоваться калькулятором, введите в поле "Характеристика пациента" параметры или выберите из "выпадающего" списка. В результате Вы получите вероятность среднетяжелого течения COVID-19 в процентах. Если Вы выберете соответствующее лечение ПИТРС, то получите результат, увеличивает препарат риск или нет.</p>		

Рисунок 17 - Пример оценки пациента с низким риском среднетяжелого течения COVID-19

Параметры	Характеристика пациента	Значение параметра в логистической модели
Возраст	34	-3,74374
<i>Сопутствующие заболевания (органов дыхания, пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология)</i>	Да	1,12227
<i>Сердечно-сосудистые заболевания</i>	Да	1,43764
<i>ИМТ</i>	28	4,93668
<i>Лечение ПИТРС</i>	Anti CD 20	
Вероятность среднетяжелого течения COVID-19	Риски среднетяжелого течения при приеме ПИТРС	
75,42742589	увеличиваются	
<p>Для того чтобы воспользоваться калькулятором, введите в поле "Характеристика пациента" параметры или выберите из "выпадающего" списка. В результате Вы получите вероятность среднетяжелого течения COVID-19 в процентах. Если Вы выберете соответствующее лечение ПИТРС, то получите результат, увеличивает препарат риск или нет.</p>		

Рисунок 18 – Пример оценки пациента с высоким риском среднетяжелого течения COVID-19

3.9 Алгоритм ведения пациента с рассеянным склерозом на фоне новой коронавирусной инфекции

С учетом информации в литературе, полученных данных и разработанной модели, был разработан алгоритм ведения пациента с РС на фоне COVID-19 в амбулаторных условиях.

Пациенты должны следовать общим рекомендациям по снижению риска заражения, быть информированы о симптомах COVID-19 и необходимости немедленного обращения к врачу при их появлении. В случае заражения инфекцией, врач может использовать вспомогательный инструмент - модель вероятности среднетяжелого течения COVID-19 для определения индивидуальных рисков инфекции на приеме. Также модель может использоваться для убеждения пациента следованию необходимым рекомендациям в сезонный период инфекции. Пациенты с легкими формами COVID-19 могут продолжать прием ПИТРС. По последним данным, учитывая легкое течение COVID-19 у пациентов с РС и защитный эффект вакцинации, все ПИТРС можно применять так же, как и до пандемии, особое внимание обращая на препараты анти-CD20, информируя пациента о более тяжелом течении COVID-19 при их приеме и решая применение препаратов индивидуально с учетом количества периферических В-лимфоцитов (Елисеева Д.Д. и соавт., 2021; Prosperini L. et al., 2024).

Врач должен уделить особое внимание пациентам с высоким риском среднетяжелого течения инфекции. Согласно последним времененным методическим рекомендациям по профилактике, диагностике и лечению COVID-19 (от 26.10.2023), при наличии факторов риска у пациента методом выбора является компьютерная томография легких, в случае отсутствия эффекта от проводимой терапии или при ухудшении состояния пациент может быть направлен на стационарное лечение.

Всем пациентам с РС рекомендуется пройти вакцинацию против COVID-19.

Вакцины на основе мРНК и аденоизирусных векторов считаются безопасными и эффективными у пациентов с РС.

Также пациент должен быть проинформирован о возможности возникновения постковидного синдрома, его симптомы включают: нарушение толерантности к физической нагрузке, нарушения сна (бессонница, частые просыпания, ранние пробуждения), нарушения когнитивных функций, апатию, депрессию, тревогу, головные боли, нарушения обоняния и вкуса. Далее провести сбор жалоб и анамнеза для выявления симптомов постковидного синдрома. При их наличии необходимо инициировать симптоматическое лечение. Например, когнитивный и обонятельный тренинг, медикаментозную терапию аффективных расстройств, усталости, нарушений сна (Fugazzaro S. et al. 2022; Hwang S.H. et al., 2023; Greenhalgh T. et al., 2024).

После перенесенной инфекции COVID-19, целесообразно выполнить ОКТ и провести клиническое обследование, а через 6 месяцев выполнить ОКТ повторно для своевременного отслеживания изменений состояния пациентов с РС, а также мониторинга прогрессирования заболевания. При подтвержденном прогрессировании инвалидизации необходимо пересмотреть назначение терапии ПИТРС в соответствии с типом течения РС (Рисунок 19).

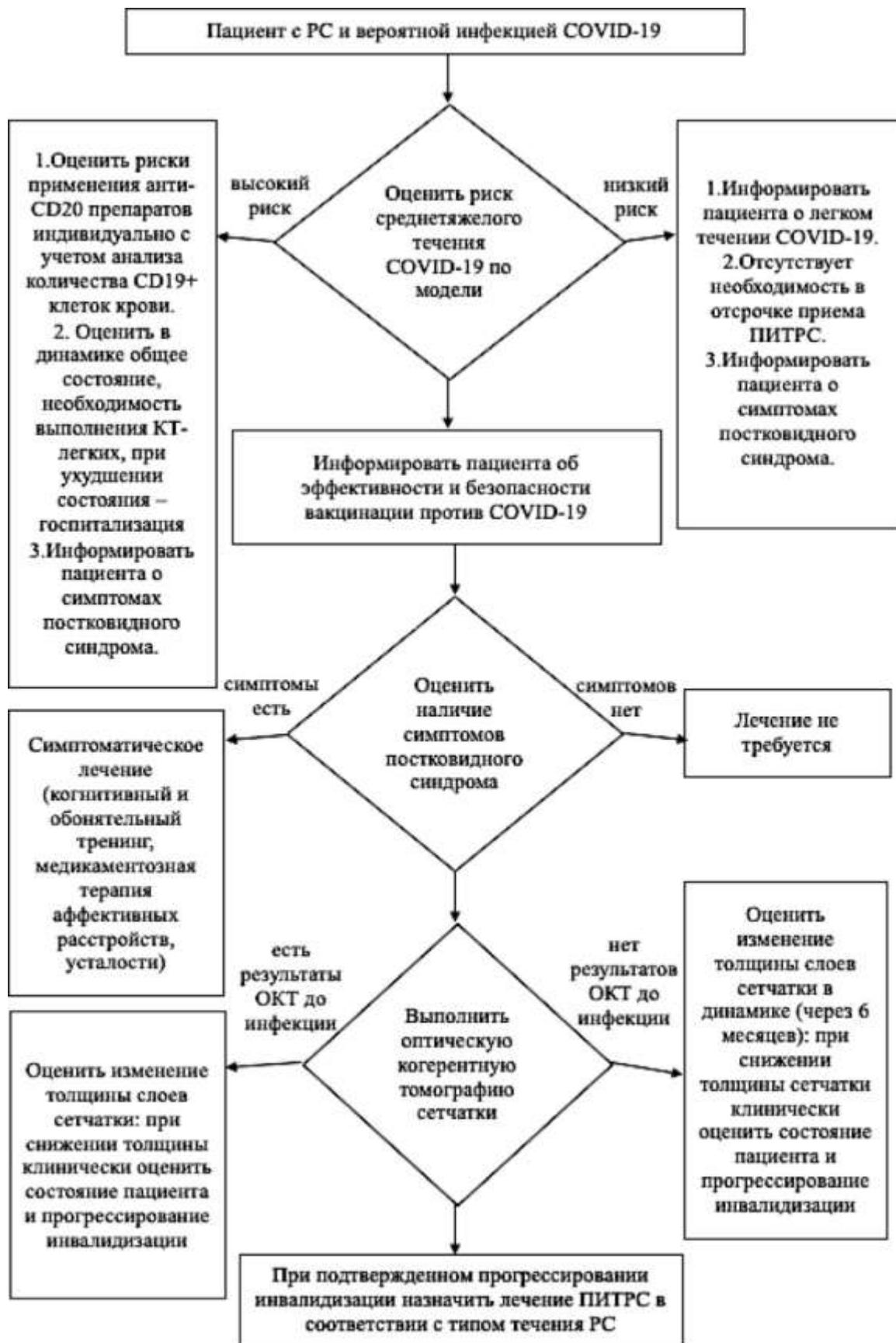


Рисунок 19 – Алгоритм ведения пациента с рассеянным склерозом на фоне COVID-19

Алгоритм позволяет вносить коррекцию в терапию, диагностику и тактику ведения пациента с учетом оценки по модели риска среднетяжелого течения инфекции, дает возможность более точно оценить состояние каждого пациента на всех этапах его ведения на фоне COVID-19 и после выздоровления. Таким образом, данный подход помогает объективизировать клиническую оценку состояния пациента с РС.

3.10 Клинические случаи демиелинизации центральной нервной системы после COVID-19

Важно отметить, что COVID-19 может спровоцировать первое обострение РС и других демиелинизирующих заболеваний, однако не во всех случаях возможно выявить причинно-следственную связь событий. Описанные далее наблюдения подчеркивают необходимость мониторинга подобных случаев и дальнейших исследований для понимания механизма взаимодействия между вирусом и аутоиммунными процессами.

Амбулаторно 28.01.2022 г. обратился мужчина, 34 лет с жалобами на слабость в левой руке, больше в дистальных отделах, утомляемость в левой ноге, легкую шаткость при ходьбе. Из анамнеза заболевания известно, что 10.08.2021 заболел острой респираторной инфекцией, положительный ПЦР тест на вирус SARS-CoV-2 от 12.08.2021, течение легкое с респираторными симптомами, дисгевзией и гипосмией. 24.08.21 заметил онемение в левой руке, преимущественно в области кисти. Проходил обследование у невролога по поводу шейного остеохондроза. В конце сентября 2021 заметил утомляемость в левой ноге. 11.10.21 выполнил МРТ головного мозга: выявлены гиперинтенсивные в режиме Т2 очаги в головном мозге без признаков активности. Анализ ликвора на олигоклональные полосы: 2 тип синтеза IgG. Антинейрональные антитела: отрицательно. Антинуклеарный фактор: отрицательно. Из анамнеза жизни известно о закрытой черепно-мозговой травме в 2017 году.

В неврологическом статусе нарушений сознания, когнитивных функций, ориентации в пространстве, времени и собственной личности не выявлено. Черепно-мозговые нервы без особенностей. Активные и пассивные движения в конечностях в полном объеме. Мышечный тонус в конечностях: изменен по пирамидному типу в левой руке и ноге. Мышечная сила в конечностях: левосторонний гемипарез до 4 баллов. Глубокие рефлексы – карпорадиальные, сгибательно-локтевые, разгибательно-локтевые живые, S>D; коленные высокие, S>D, ахилловы высокие S>D. В левой руке и ноге определяются патологические рефлексы. Поверхностные брюшные рефлексы не вызываются. При сохранности поверхностной чувствительности, снижено суставно-мышечное чувство в пальцах левой руки и ноги, и вибрационная чувствительность в пальцах левой руки и ноги до 3 сек. Пальценосовую и пяточно-коленную пробы выполняет удовлетворительно. В позе Ромберга неустойчив из-за пареза. Функции тазовых органов: не нарушены. Менингеальные симптомы отрицательные. Повторно выполнено МРТ головного мозга с контрастированием 20.01.2022: в белом веществе субкортикально и перивентрикулярно в правой теменной, обеих лобных, затылочных и височных долей, базальных ядер справа сохраняется около 8 очагов округлой и овальной формы с нечеткими неровными контурами. Их размеры варьируются от 2 до 6 мм. На T2-ВИ и TIRM эти очаги гиперинтенсивны, а на T1-ВИ — изо- или гипointенсивны, при этом признаки перифокального отека отсутствуют. После внутривенного введения парамагнитного контрастного вещества в височной доле наблюдается накопление контраста в очагах (Рисунок 20).

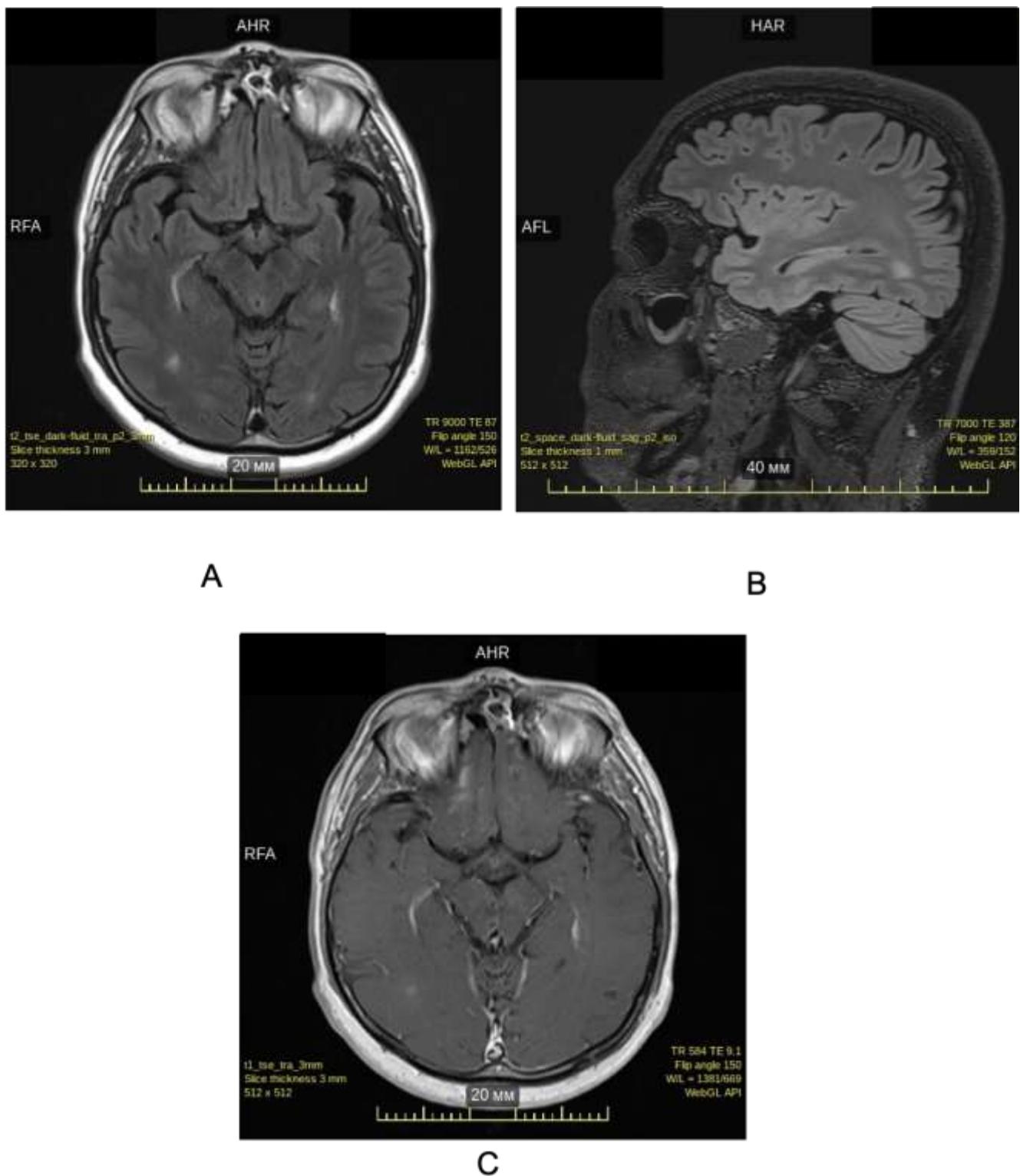


Рисунок 20 – МРТ головного мозга от 20.01.2022 г., Т2-ВИ - многочисленные гиперинтенсивные очаги (А, В). Т1-ВИ – в правой височной доле визуализируется патологическое накопление контраста очагом (С). И/б 94783/A22

Учитывая данные анамнеза заболевания, неврологического осмотра и динамику на МРТ головного мозга в виде накопления контраста очагом, соответствие критериям диссеминации во времени и пространстве, критериям МакДональда 2017 поставлен диагноз «Рассеянный склероз. Ремиттирующее течение, фаза обострения. EDSS 2,0 балла. COVID-19 ассоциированное обострение». Рекомендована терапия обострения глюкокортикоидами (метилпреднизолон 1000 мг, 5 дней) и дальнейшая терапия ПИТРС 1-й линии. Наличие активных и неактивных очагов по данным МРТ головного мозга говорит о длительном течении демиелинизирующего процесса, поэтому подтверждена способность COVID-19 к провокации первого обострения РС, а не в целом РС. После купирования обострения - улучшение двигательных функций, регресс левостороннего гемипареза. Для пациента рассчитан риск по модели вероятности тяжести COVID-19, возраст 34 года, есть артериальная гипертензия 1 ст., язвенная болезнь желудка, ИМТ - 19,7, препараты анти-CD20 не принимает, вероятность среднетяжелого течения низкая - 37,78% (Рисунок 21).

Параметры	Характеристика пациента
Возраст	34
Сопутствующие заболевания (органов дыхания, пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология)	Да
Сердечно-сосудистые заболевания	Да
ИМТ	19,7
Лечение ПИТРС	Другой ПИТРС
Вероятность среднетяжелого течения COVID-19	Риски среднетяжелого течения при приеме ПИТРС
41,53642883	не меняются
Для того чтобы воспользоваться калькулятором, введите в поле "Характеристика пациента" параметры или выберите из "выпадающего" списка. В результате Вы получите вероятность среднетяжелого течения COVID-19 в процентах. Если Вы выберете соответствующее лечение ПИТРС, то получите результат, увеличивающий риск или нет.	

Рисунок 21 – Пример расчета вероятности среднетяжелого течения COVID-19 у пациента с рассеянным склерозом с помощью модели

Амбулаторно 28.02.2022 г. обратилась женщина, 42 лет. Из анамнеза заболевания известно, что в июле 2021 года болела инфекцией COVID-19 в легкой форме с респираторными симптомами, гипосмией, дисгевзией, головной болью. В связи с тем, что головные боли, после перенесенной инфекции, беспокоили практически ежедневно обратилась к неврологу. 1.08.2021 отправлена на МРТ головного мозга: субкортикально и перивентрикулярно в белом веществе больших полушарий (обеих лобных, теменных долей, левой затылочной доле), вентральных отделов моста слева, в колене мозолистого тела определяются немногочисленные очаги окружной, овальной и линейной формы с четкими и нечеткими неровными контурами, размерами от 2 мм до 6,5x6,0 мм (в колене мозолистого тела), гиперинтенсивные на T2-ВИ и TIRM и изогипоинтенсивные на T1-ВИ без признаков перифокального отека. МРТ шейного отдела позвоночника 1.08.2021: данных за объемные образования, демиелинизирующий процесс не получено. Поставлен диагноз «Неуточненное демиелинизирующее заболевание центральной нервной системы. Хроническая головная боль напряжения».

При осмотре жалоб не предъявляет, отмечает значительный регресс интенсивности и урежение головной боли, приступы беспокоят примерно раз в неделю, средней интенсивности, купируются анальгетиками. В неврологическом статусе очаговой и менингеальной симптоматики не выявлено. Учитывая соответствие картины МРТ критериям диссеминации в пространстве поставлен диагноз «Радиологически изолированный синдром». Головные боли расценены как симптом постковидного синдрома.

Через 9 месяцев повторный осмотр, пациентка предъявляет жалобы на чувство онемения левой руки и левой ноги. В неврологическом статусе выявлена левосторонняя гемигипстезия, снижение поверхностной чувствительности по геми типу слева. 24.10.22 повторно сделано МРТ головного мозга и шейного отдела позвоночника: субкортикально и перивентрикулярно в белом веществе обеих лобных, теменных долей, левой затылочной доле, также в вентральных отделах моста слева, в колене мозолистого тела визуализируются немногочисленные очаги.

В спинном мозге на уровне C2-C3 межпозвонкового диска определяется очаг измененного МР-сигнала имеющий гиперинтенсивный МР-сигнал на DIR и гипоинтенсивный на T1-ВИ ~ размерами 5,5x4,5 мм (Рисунок 22).

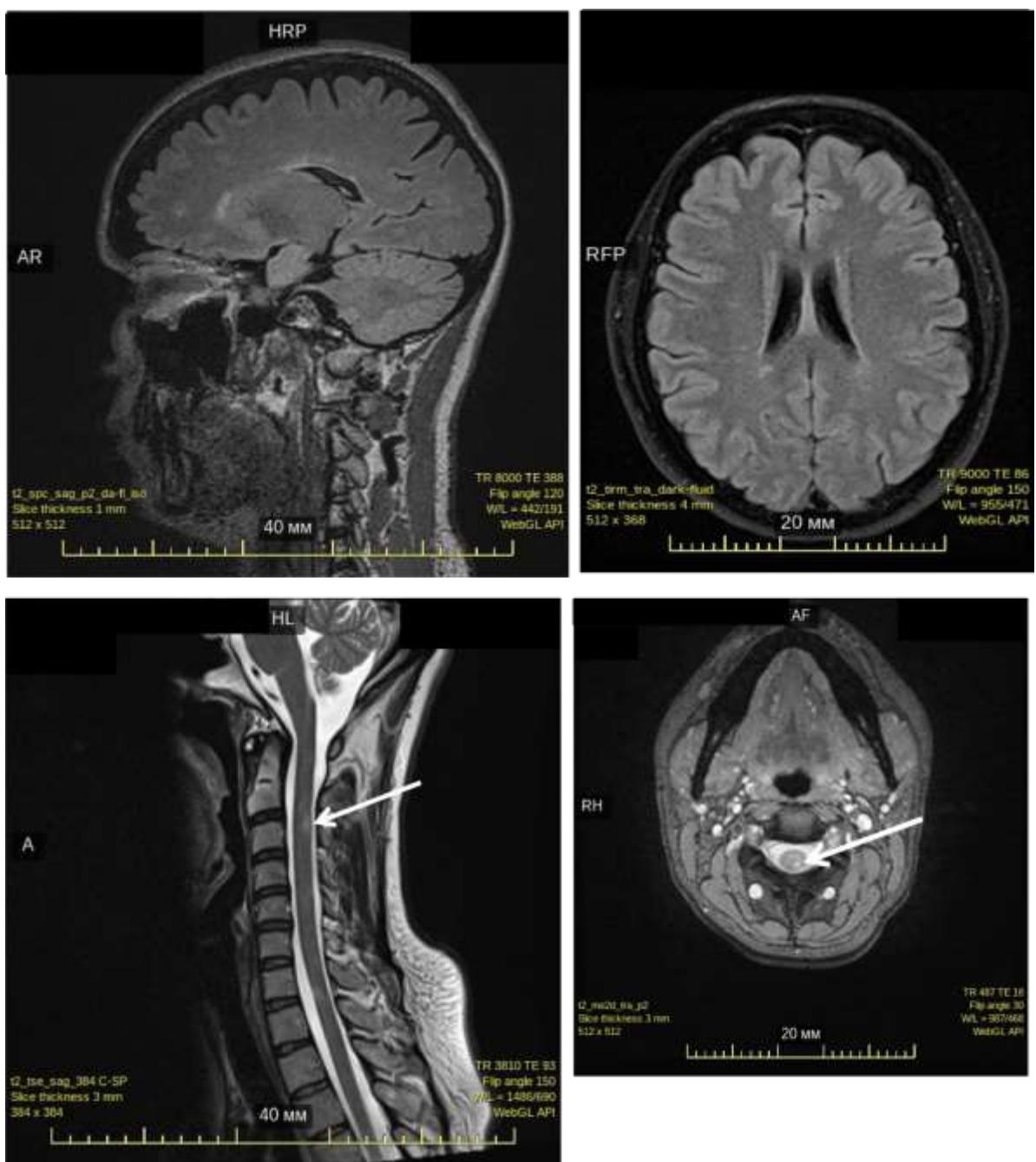


Рисунок 22 – МРТ головного мозга и шейного отдела спинного мозга от 24.10.2022 г., Т2-ВИ - гиперинтенсивные очаги в головном мозге (А, В), очаг в спинном мозге на уровне С2-С3 в сагittalной (С) и аксиальной (Д) плоскости (указан стрелкой). И/б 94781/A22

Учитывая появление клинической симптоматики и соответствие МРТ картины критериям диссеминации во времени и пространстве выставлен диагноз: «Рассеянный склероз. Ремиттирующее течение, фаза обострения. EDSS 2,0 балла». Рекомендована терапия обострения глюкокортикоидами (метилпреднизолон 1000 мг, 5 дней) и дальнейшая терапия ПИТРС 1-й линии. После терапии обострения регресс неврологической симптоматики, EDSS 1,0 балл. Для пациентки рассчитан риск по модели вероятности тяжести COVID-19, возраст 42 года, есть артериальная гипертензия 2 ст., ИМТ – 28,9, препараты анти-CD20 не принимает, вероятность среднетяжелого течения - 32,67% (Рисунок 23).

Параметры	Характеристика пациента
Возраст	42
Сопутствующие заболевания (органов дыхания, пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкология)	Нет
Сердечно-сосудистые заболевания	Да
ИМТ	28,9
Лечение ПИТРС	Другой ПИТРС
Вероятность среднетяжелого течения COVID-19	Риски среднетяжелого течения при приеме ПИТРС
32,67478836	не меняются
Для того чтобы воспользоваться калькулятором, введите в поле "Характеристика пациента" параметры или выберите из "выпадающего" списка. В результате Вы получите вероятность среднетяжелого течения COVID-19 в процентах. Если Вы выберете соответствующее лечение ПИТРС, то получите результат, увеличивающий риск или нет.	

Рисунок 23 – Пример расчета вероятности среднетяжелого течения COVID-19 у пациента с рассеянным склерозом с помощью модели

В результате проведенного исследования оценены факторы заболеваемости COVID-19, среди которых играет роль продолжительность заболевания. Заболеваемость COVID-19 у пациентов с РС не отличается от общепопуляционной, совпадает сезонность заболевания и пики заболеваемости. Пациентов с РС в остром периоде COVID-19 меньше беспокоят головные боли, боли в мышцах, нарушения

сна, ухудшение памяти, одышка, боли в грудной клетке и слабость, чем здоровых добровольцев. Среднетяжелое течение COVID-19 наблюдается у пациентов с большим индексом массы тела, сопутствующими заболеваниями, а факторы, связанные с РС, не влияют на тяжесть инфекции. При отсутствии вакцинации у пациентов с РС риск заболеть COVID-19 в 5,6 раз выше, чем у вакцинированных.

Постковидный синдром наблюдался у 74,29% пациентов с РС и 90,14% здоровых добровольцев. В случае жалоб в остром периоде на головную боль, нарушения сна, потерю обоняния и вкуса, слабость, то наиболее вероятно данные симптомы сохранятся в постковидный период. Симптомы РС совпадают с симптомами постковидного синдрома, кроме нарушений обоняния и вкуса. В течение наблюдения было зафиксировано 4 обострения (5,71%) после COVID-19, у 2-х пациентов - появление новых очагов по данным МРТ головного мозга и накопление контраста очагами (2,86%) и у 2-х пациентов (2,86%) - манифестация РС после COVID-19. Через 13 месяцев после COVID-19 у пациентов с РС перенесших COVID-19 не наблюдалось повышенной частоты обострений и прогрессирования, как по клиническим данным, так и по данным функциональных шкал и тестов. Также не было выявлено значимых различий в течении РС у пациентов с дебютом до и после пандемии COVID-19. Симптомы постковидного синдрома наблюдались значимо реже через 13 месяцев после инфекции у пациентов с РС. Значимого влияния COVID-19 на психоэмоциональное состояние и качество жизни пациентов с РС по данным нейропсихологического тестирования не было выявлено.

Не получено значимых различий в уровне GFAP, NSE, pNFH, NFL у пациентов с РС, болевших COVID-19. У некоторых здоровых добровольцев уровень GFAP был выше, чем у пациентов с РС, что может указывать на повреждающее действие SARS-CoV-2. Ни один из данных биомаркеров не выявил ухудшения состояния пациентов с РС, перенесших COVID-19.

Различные морфометрические параметры головного мозга, такие как объем белого и серого вещества, мозжечка, базальных ганглиев, гиппокампов, таламусов,

лимбической системы, цереброспинальной жидкости, а также объемы очагов демиелинизации значимо не различаются у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19. Процесс нейродегенерации остается стабильным вне зависимости от наличия или отсутствия инфекции COVID-19.

По данным ОКТ толщина слое RNFL на правом и левом глазу, слоя GCL на правом глазу, слоя GCL++ на правом глазу меньше у пациентов, перенесших COVID-19. Истончение данных слоев может указать на повышение вероятности прогрессирования РС.

С учетом информации в литературе, полученных данных и разработанной модели, оценивающей вероятность среднетяжелого течения COVID-19, был разработан алгоритм ведения пациента с РС на фоне COVID-19 в амбулаторных условиях. Алгоритм включает информацию об оценке рисков, приему ПИТРС, вакцинации, постковидном синдроме и мониторинге ОКТ сетчатки.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Заболеваемость COVID-19 у пациентов с РС, наблюдавшихся амбулаторно, имела волнообразный характер. Преобладания заболеваемости COVID-19 в среднетяжелой форме у пациентов с РС в каком-либо из временных промежутков не наблюдалось. Однако по данным крупного исследования (2584 пациентов) частота тяжелых случаев инфекции снизилась с 14,6% до 5,7% во время превалирования штамма Омикрон (Dell'Aquila M. al., 2024). По данным бразильской исследовательской группы, при сравнении 11560 пациентов с РС и общей популяции (REDONE.br, 2021), в Канадской (Solomon J.M. et al., 2022) и Иранской когорте (Naghavi S. et al., 2022) преобладания заболеваемости в группе пациентов с РС не наблюдалось. Поэтому закономерно, что волны заболеваемости должны совпадать с общей популяцией. По данным статистики в России (Карелина С.И. и соавт., 2023) пики заболеваемости COVID-19 наблюдались в ноябре, декабре и январе 2021 г., январе, феврале и марте 2022 г., августе, сентябре и октябре 2022 г., что совпадает с полученными нами данными (пик заболеваемости приходится на февраль 2022 года). По другим наблюдениям, 5-й (зимневесенний) пик заболеваемости наблюдался с января по май 2022 г., особенно в Санкт-Петербурге и по России в целом, кроме Москвы (Карпова Л.С. и соавт. 2023).

По результатам исследования пациенты с РС, получающие лечение в амбулаторных условиях, чаще переносили инфекцию в легкой форме (79%), а летальных случаев не наблюдалось. Что также подтверждается большинством исследований, пациенты с РС чаще (от 88,8 до 96% случаев) болеют COVID-19 в легкой форме (Safavi F. et al. 2020; Sormani M.P. et al., 2020; REDONE.br, 2021; Solomon J.M. et al., 2022). Также показано, что частота тяжелых случаев может снизиться из-за преобладания штамма Омикрон (Dell'Aquila M. et al., 2024). Но по данным французского исследования у 21% пациентов из 347 чел. течение инфекции было тяжелым (Louapre C. et al., 2020), а частота госпитализации у пациентов с РС может быть выше, чем в общей популяции пациентов (Sormani M.P.

et al., 2021; Andersen M.L. et al., 2023). В текущем исследовании не было зафиксировано летальных случаев. В крупных исследованиях показано, что летальность в группе пациентов с РС не выше, чем в общей популяции. В систематическом обзоре из 4310 чел. летальность составляет 3% (Barzegar M. et al., 2021). А в ретроспективном исследовании авторы сообщают о низкой частоте госпитализаций в отделение интенсивной терапии, использования вентиляции легких и внутрибольничной смертности среди пациентов с РС (Richter D. et al., 2021).

Показано, что пациенты с РС, наблюдающиеся в амбулаторных условиях, переносят COVID-19 в остром периоде с меньшим количеством симптомов, чем здоровые добровольцы, болевшие COVID-19. В литературе не было описано похожих результатов, однако, есть исследования, по данным которых симптомы COVID-19 у пациентов РС сходны с теми, что наблюдаются в общей популяции (Czarnowska A. et al. 2021; Stastna D. et al., 2021; Aboofazeli A. et al., 2024). Таким образом, представляется, что проявления инфекции, вызванной SARS-CoV-2, зависят не от того, страдает ли человек РС, а скорее от региона проживания и коморбидных заболеваний.

На вероятность среднетяжелого течения COVID-19 влияли общесоматические факторы риска, такие как индекс массы тела, хронические сопутствующие заболевания, среди которых наиболее часто встречались сердечно-сосудистые заболевания. Особенности РС, такие как продолжительность заболевания, балл EDSS, прием ПИТРС не влияли на вероятность среднетяжелого течения инфекции. Полученные данные практически согласуются с общемировой статистикой. Некоторые исследователи выделяют мужской пол, ожирение и более высокий индекс массы тела как независимые факторы риска, утяжеляющие течение COVID-19 (Louapre C. et al., 2020; Sormani M.P. et al., 2021). Однако, также показано что балл EDSS, применение метилпреднизолона, лечение препаратами анти-CD20 являются факторами риска тяжести COVID-19 (Louapre C. et al., 2020; Sormani M.P. et al., 2021). По данным регистра COViMS (5648 чел.) пожилой возраст, мужской

пол, ожирение, инвалидность, сопутствующие сердечно-сосудистые заболевания, недавнее лечение кортикоидами и отсутствие терапии ПИТРС ассоциированы с тяжелым течением COVID-19 у пациентов с РС (Simpson-Yap S. et al., 2022). В нашем исследовании не было выявлено рисков более тяжелого течения инфекции у пациентов мужского пола и с инвалидностью. В большинстве исследований было показано более благоприятное течение инфекции у пациентов, принимающих ПИТРС (Fuchs T.A. et al. 2022; Smith T.E. et al., 2022). Однако необходимо учитывать, что у пациентов без приема ПИТРС, обычно наблюдается прогрессирующее течение заболевания и/или более высокий балл EDSS, что не позволяет им получать большинство препаратов, или они старше среднестатистической популяции больных РС. Но также в крупном многоцентровом исследовании (1141 чел.) показано, что тип РС, продолжительность заболевания и прием ПИТРС не влияет на тяжесть инфекции (Garcia-Dominguez M.A. et al., 2024). В текущем исследовании влияния ПИТРС, метилпреднизолона на тяжесть течения COVID-19 не было выявлено, что может быть связано с малой выборкой пациентов, принимающих терапию или с действительно, небольшим вкладом ПИТРС и метилпреднизолона в тяжесть инфекции. Также, метилпреднизолон используется при лечении более тяжелых форм инфекции у пациентов независимо от РС и показывает свою эффективность (Ye X. et al., 2024). В том числе, не наблюдалось тяжелого течения COVID-19 у пациентов, прошедших 12 месяцев назад АТСК, что можно объяснить строгими протоколами проведения процедуры и осведомленности пациентов об инфекционных рисках.

Часть пациентов с РС также болела COVID-19 несколько раз, 14 чел. (20%) за 13 месяцев наблюдения. Значимых факторов среди особенностей сопутствующих заболеваний и течения РС у пациентов, болевших повторно, выявлено не было. В одном исследовании сравнивался риск повторного заражения у пациентов с РС и здоровых лиц. Наблюдалось 2,3% и 1,1% повторных заражений в течение 90 дней в группе РС и контрольной группе, значимой разницы не было

выявлено (Barzegar M. et al. 2022). Полученная разница в частоте повторных заражений связана с более длительным периодом наблюдения пациентов.

Риск у невакцинированных пациентов с РС заболеть COVID-19 в 5,6 раз выше, чем у вакцинированных. Тяжесть COVID-19, частота симптомов и постковидного синдрома у вакцинированных и невакцинированных пациентов не отличались. Среди побочных эффектов вакцинации встречались гриппоподобные симптомы у (14,29%) пациентов с РС, обострений не выявлялось. Согласно данным многочисленных исследований зарубежных вакцин, побочные эффекты, возникающие после вакцинации у пациентов с РС, совпадают с таковыми у лиц без неврологических заболеваний. Среди них боль в месте инъекции, усталость в месте инъекции, усталость и гриппоподобные симптомы (Czarnowska A. et al., 2022; Achiron A. et al., 2021; Frahm N. et al., 2022; Ciampi E. et al., 2022; Lotan I. et al., 2021; Ciotti et al., 2022). Исследование, в котором приняли участие 1661 вакцинированных пациентов с РС, показало, что наблюдалось незначительное увеличение частоты обострений через 90 дней после вакцинации (Stastna D. et al., 2022). Напротив, в других исследованиях не было выявлено повышенного риска обострений (Moisset X. et al., 2024; Stastna D. et al., 2024). Не существует корреляции между вакцинацией и последующей активностью РС (Achiron A. et al., 2021; Ciampi E. et al., 2022; Coyle P.K. et al., 2022). То есть применение российской вакцины Гам-КОВИД-ВАК, которой были вакцинированы 97% пациентов выборки, не демонстрирует выраженных побочных эффектов и при этом эффективно.

Постковидный синдром наблюдался у 74,29% пациентов с РС и 90,14% здоровых добровольцев в данном исследовании. По данным литературы распространенность постковидного синдрома в общей популяции составляет от 32,6% до 87% (Nalbandian A. et al., 2021; Bell M.L. et al., 2021). А в динамике частота постковидного синдрома уменьшается незначительно, через 3 месяца - 45,06%, через 6 месяцев - 41,30%, через 12 месяцев - 41,32% (Sk Abd Razak R. et al., 2024). Что не совпадает с данными текущего исследования. По полученным данным,

через 12 месяцев после инфекции только 23,07% пациентов испытывали симптомы постковидного синдрома. Что более близко к даннымпольской выборки пациентов с РС и COVID-19, так у 20,42% пациентов симптомы продолжались более 12 недель (Czarnowska A. et al., 2021). По данным другого исследования, у 30% пациентов из 521 чел. с РС сохранялись симптомы COVID-19 в течение как минимум четырех недель, что было больше, чем у здоровых лиц (Garjani A. et al., 2021). Различия в оценке частоты постковидного синдрома связаны, в первую очередь, с тем, что симптомы чаще не оценивались нейропсихологическим шкалам, некоторые симптомы не учитывались, например, толерантность к физической нагрузке и тревога и депрессия. Сложность также связана с тем, что симптомы постковидного синдрома совпадают с симптомами РС у пациентов. А также, пациенты с РС меньше жалуются на проблемы, связанные с усталостью и эмоциональным состоянием, так как у них более выражены моторные, чувствительные и координаторные нарушения. Однако, это только частично объясняет значимое преобладание симптомов по результатам нейропсихологических шкал у здоровых добровольцев. Нельзя исключить иммуносупрессивное действие терапии ПИТРС и, как следствие, легкое течение COVID-19 и низкую частоту симптомов постковидного синдрома.

Среди симптомов постковидного синдрома, нарушение толерантности к физической нагрузке, легкие и выраженные когнитивные нарушения, нарушения сна, апатия, значимо чаще были выявлены у здоровых добровольцев, чем у пациентов с РС по нейропсихологическим шкалам. Нарушение качества жизни чаще наблюдалось у пациентов с РС, болевших COVID-19. В литературе аналогичных подробных исследований, сравнивающих симптомы постковидного синдрома у здоровых добровольцев и пациентов с РС не проводилось, хотя данная информация важна для реабилитации пациентов. В исследовании с использованием шкал для выявления когнитивных нарушений были выявлены схожие профили нарушений и у пациентов с РС и у здоровых добровольцев. А

усталость была более выраженной у здоровых добровольцев (Delgado-Alonso C. et al., 2024).

При сравнении среднего балла по нейропсихологическим шкалам в динамике у пациентов с РС, значительного улучшения симптомов тревоги, депрессии, апатии, усталости, нарушений когнитивных функций не наблюдалось. С учетом того, что симптомы сохраняются у пациентов после COVID-19 около года, то сомнительно, что именно COVID-19 повлиял на их возникновение, скорее всего, это сопутствующие симптомы РС.

В текущем исследовании ретроспективно зафиксировано 4 обострения у 4 пациентов (5,71%) с РС в течение 14 дней после COVID-19, у 2-х пациентов (2,86%) по данным МРТ определялись новые или контрастируемые очаги демиелинизации в течение 2 месяцев после COVID-19, у 3-х пациентов (4,29%) изменение типа течения РС. В литературе по частоте обострений и инвалидности после перенесенной инфекции преобладает мнение об отсутствии их повышенного риска. По данным двух исследований с выборкой 404 (Garjani A. et al., 2021) и 111 пациентов (Conway S.E. et al., 2022) после инфекции наблюдали обострения РС у 20% и 36,9% пациентов, соответственно. При этом в австрийской когорте, включавшей 211 больных РС и COVID-19 и 211 пациентов РС без инфекции, не было выявлено более высокого риска обострений или нарастания инвалидизации у пациентов с РС после COVID-19 (Bsteh G. et al., 2022). В других исследованиях также не было выявлено, что у пациентов с РС существует повышенный риск обострений (Etemadifar M. et al., 2021; Zhang Y. et al., 2021; Aghajanian S. et al., 2024). Через 6 месяцев пациенты с РС были обследованы повторно в нашем исследовании, в том числе с использованием тестов MSFC. По соответству критериям NEDA-3, количеству обострений, очагам на МРТ и накоплению в них контраста, нарастанию балла EDSS, MSFC не обнаружено значимой разницы в показателях у пациентов с РС, болевших и не болевших инфекцией. Что подтверждается данными другого сравнительного исследования, через 18 месяцев не выявлено влияния инфекции на активность, течение и когнитивные функции

(Montini F. et al., 2024). В том числе пациенты с РСС оценивались с помощью опросника MSProDiscuss и значимых различий у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19, не было выявлено. Подобных исследований не опубликовано с использованием данного опросника.

У 2-х пациентов (2,86%) была диагностирована манифестация РС после перенесенной инфекции COVID-19 в течение 2 месяцев. По данным других исследователей, риск манифестации РС после COVID-19 существует, описаны клинические случаи. В одном из исследований с помощью двухвыборочного исследования менделевской рандомизации показано, что COVID-19 не связан с повышенным риском возникновения РС (Salunkhe M. et al., 2024). Среди случаев демиелинизации чаще встречается ОРЭМ, ЗСНОМ, анти-MOG ассоциированные заболевания, поперечный миелит (Ismail I.I. et al., 2022; Salunkhe M. et al., 2024). Описаны случаи, похожие на РС, однако, исследователи не могут достоверно определить, атипичная ли это демиелинизация вследствие перенесенной инфекции или РС (Palao M. et al., 2020; Yavari F. et al., 2020; Moore L. et al., 2021). То, что в нашем исследовании у пациентов были выявлены как контрастируемые очаги на МРТ, так и нет ставит под сомнение ключевую роль COVID-19 в развитии РС. Согласно актуальным исследованиям, SARS-CoV-2 способен провоцировать демиелинизацию и запускать аутоиммунные процессы. Это позволяет предположить, что в ближайшие годы может увеличиться частота аутоиммунных заболеваний (Lima M. et al., 2022). Однако длительных эпидемиологических исследований связи РС и COVID-19 пока не проводилось. В нашем исследовании также не показано, что пациенты, заболевшие в период пандемии имеют повышенный риск высокой активности РС или тяжелого течения заболевания, что частично отличается от данных другого исследования на российской выборке (Архипов И.Е. и соавт., 2024). По его данным инфекция не влияет на заболеваемость РС, но может способствовать неблагоприятному течению РС и ухудшению неврологического дефицита.

Ни один лабораторный маркер не показал ухудшения состояния пациентов с РС, болевших COVID-19, на уровне повреждения аксона (NFL, pNFH), внутриклеточного повреждения (NSE) и астропатии (GFAP). Интересно, что у некоторых здоровых добровольцев уровень GFAP был выше, чем у пациентов с РС, что может указывать на особенности воздействия SARS-CoV-2. Исследований с применением данных маркеров после инфекции у пациентов с РС не опубликовано. В исследованиях на здоровых лицах, переболевших COVID-19, описывается повышение GFAP и NFL в острый период инфекции (Passos F.R.S. et al., 2022; Salvio A.L. et al., 2023). Для их детекции предпочтительнее использование цифрового иммуноферментного анализа, а не ИФА, а также ограничением нашего исследования является время забора сыворотки крови для анализа - через 6 месяцев после COVID-19. Однако, с учетом того, что повышение уровня NFL и GFAP ассоциированы с повышением вероятности прогрессирования РС (Barro C. et al., 2023; Ayrignac X. et al., 2024), полученные данные позволяют предполагать отсутствие значимого влияния инфекции на прогрессирование у пациентов с РС.

По результатам МР-морфометрии не было выявлено значимых различий в объеме головного мозга у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19. Подобных исследований со сравнительной оценкой МР-морфометрии у пациентов с РС и COVID-19 в литературе не описано. Однако есть данные, что у здоровых лиц, переболевших COVID-19, значительно меньше средняя толщина коры головного мозга, подкоркового серого вещества, объем правой обонятельной луковицы (Perlaki G. et al., 2023). Исследования патогенеза вируса SARS-CoV-2 у лиц, болевших COVID-19, показывают, что вирус способен повреждать обонятельные области головного мозга (Douaud G. et al., 2022; Tsukahara T. et al., 2023). Несмотря на то, что нами прицельно оценивались объемы головного мозга, связанные с обонятельными областями, значимых различий у пациентов, перенесших COVID-19, не было выявлено, по сравнению с не болевшими инфекцией. В текущем исследовании объемы серого вещества головного мозга, белого вещества мозжечка, бледного шара, таламусов и прилежащего ядра были

меньше у пациентов с ВПРС и ППРС по сравнению с пациентами с РРС. В ряде других продольных (Zivadinov R. et al., 2013) и поперечных исследований (Trufanov A. et al., 2021; Ramezani N. et al., 2023), показано, что атрофия таламуса связана с прогрессированием инвалидизации у пациентов с РС. Количество и объем очагов демиелинизации также не отличался у пациентов с РС, болевших COVID-19 и пациентов с РС не болевших инфекцией. В связи в этом можно предположить, что COVID-19 не влияет на вероятность прогрессирования РС у пациентов, а также на ухудшение когнитивных функций, с нарушением которых ассоциировано увеличение объема очагов демиелинизации (Ziccardi S. et al., 2023).

По результатам ОКТ выявлено, что толщина слоя нервных волокон сетчатки на правом и левом глазу, толщина слоя ганглиозных клеток и внутреннего плексiformного слоя на правом глазу, толщина в фовеолярной зоне комплекса ганглиозных клеток и плексiformного слоя на правом глазу меньше у пациентов с РС, перенесших COVID-19. Корреляции между продолжительностью РС и толщиной сетчатки не было выявлено. Хотя в других исследованиях описана корреляция балла EDSS и длительности заболевания в толщине слоев сетчатки (El Ayoubi N.K. et al., 2024). С учетом отсутствия значимых различий между группами пациентов с РС, болевших и не болевших инфекцией, можно судить о воздействии именно инфекции на толщину сетчатки. Подобных сравнительных исследований показателей ОКТ у пациентов с РС и COVID-19 не проводилось. По литературным данным, уменьшение толщины слоя RNFL в области макулы коррелирует с повышенной вероятностью прогрессирования инвалидности в течение года (Viladés E. et al., 2023). В некоторых исследованиях оценивалась толщина слоев сетчатки по данным ОКТ у здоровых добровольцев после COVID-19. По их результатам слой GCL у пациентов, перенесших COVID-19 с двухсторонней пневмонией, тоньше, что согласуется с полученными нами данными, но слой RNFL был наоборот толще. Однако, в данной когорте наблюдалось более тяжелое течение COVID-19, чем в исследуемой нами когорте пациентов с РС (González-Zamora J. et al., 2021). По данным другого исследования у пациентов с легким

течением COVID-19 показано снижение толщины слоя RNFL (Sumer F. et al., 2023). Эти данные свидетельствуют о том, что в сетчатке пациентов с COVID-19 могут происходить тромботические и воспалительные явления. Однако, имеющая информация о вероятности прогрессирования РС при меньшей толщине сетчатки, не позволяет оставить данную группу пациентов без динамического наблюдения.

Модель оценки тяжести COVID-19 для расчета индивидуального риска показала, что ключевыми параметрами для увеличения риска среднетяжелого течения COVID-19 являются: сопутствующие заболевания, сердечно-сосудистые заболевания и индекс массы тела. Интересно, что увеличение возраста, наоборот, снижает риски COVID-19, но не вносит большого вклада в модель, что может быть связано с малой выборкой, отсутствием пожилых пациентов в выборке и меньшим числом контактов у пациентов более старшего возраста. У зарубежных исследователей, создавших подобную модель на большем числе пациентов (1156 человек в валидационном наборе), увеличивали тяжесть COVID-19: пожилой возраст, мужской возраст, сопутствующие заболевания, более высокий балл EDSS, использование метилпреднизолона и лечение анти-CD20 препаратами (Ponzano M. et.al., 2022). Однако то, что на нашей малой выборке удалось показать, что многие параметры совпадают и увеличивают тяжесть COVID-19, говорит о качественном сборе данных и их оценке. Также в российской выборке могут быть отличия от течения инфекции в других, что показывают результаты текущего исследования.

Следовательно, несмотря на некоторые ограничения данного исследования, такие как небольшая выборка пациентов, в том числе пожилого возраста и невозможность достоверно оценить эффект ПИТРС из-за количества больных в группах, сформированные группы достаточно сбалансираны для получения адекватных и надежных результатов. Полученные неоднозначные результаты подчеркивают важность исследований в области влияния инфекции на течение РС. Общие факторы риска, такие как ожирение, мужской пол и наличие сопутствующих заболеваний, влияют на тяжесть течения COVID-19, увеличивая ее, тогда как особенности течения РС, продолжительность болезни и прием ПИТРС

не оказывают значительного влияния. В большинстве случаев, пациенты с РС не испытывали ухудшения состояния в период COVID-19, а постковидный синдром проявлялся реже при сравнении с общей популяцией. Влияние инфекции на прогрессирование РС и риск обострений не было значительным, что согласуется с другими исследованиями. Вакцинация уменьшала риск заражения COVID-19 среди пациентов с РС, при этом серьезных побочных эффектов от вакцинации не наблюдалось.

По результатам исследования показано, что несмотря на COVID-19, клинические показатели активности и прогрессирования, объемные показатели структур головного мозга и показатели лабораторных маркеров у пациентов с РС, болевших инфекцией, не отличаются от данных у пациентов с РС, не болевших COVID-19. Однако у больных РС после COVID-19 может наблюдаться меньшая толщина некоторых слоев сетчатки, что может быть связано с прогрессированием РС или воздействием вируса SARS-CoV-2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Исследование взаимосвязи РС и COVID-19, заболеваний, оказывающих влияние на иммунную и нервную системы, становится особенно очевидным на фоне глобальной пандемии, когда пациенты с РС сталкиваются с дополнительными рисками, связанными с инфекцией COVID-19. Пациенты с РС, наблюдающиеся в амбулаторных условиях, в целом, не имеют повышенного риска более тяжелого течения COVID-19, вероятно вследствие того, что терапия ПИТРС, как правило, оказывает иммуносупрессивное действие, что проявляется также в отсутствии значимого влияния инфекции на прогрессирование или активность РС. Большинство пациентов с РС, получающих лечение в амбулаторных условиях, переносили COVID-19 в легкой форме, что может быть связано с молодым возрастом и отсутствием сопутствующих заболеваний. Симптомы COVID-19 у пациентов с РС совпадают с общепринятыми симптомами инфекции, а особенности РС не влияют на среднетяжелое течение инфекции. Также некоторые симптомы в остром периоде пациенты с РС переносят легче, чем здоровые добровольцы.

Общесоматические факторы риска, такие как индекс массы тела, сопутствующие заболевания (включая сердечно-сосудистые заболевания), являются независимыми факторами риска, утяжеляющими течение COVID-19 у пациентов с РС. Такие факторы, как продолжительность РС, балл EDSS и MSFC, прием ПИТРС, метилпреднизолона и АТСК, не оказывают значительного влияния на вероятность среднетяжелого течения инфекции COVID-19 у пациентов с РС.

Постковидный синдром часто проявляется у пациентов с РС (74,29%), но его симптомы могут пересекаться с симптомами самого РС, что затрудняет его диагностику. Симптомы постковидного синдрома могут сохраняться у пациентов с РС на протяжении длительного времени после инфекции COVID-19. Некоторые его симптомы, такие как нарушения толерантности к физической нагрузке, когнитивные нарушения, депрессия, тревога и другие, реже встречаются у

пациентов с РС, чем у здоровых добровольцев. В течение 12 месяцев наблюдения наблюдалась устойчивая тенденция к снижению симптомов постковидного синдрома. Долгосрочные исследования влияния COVID-19 на симптомы постковидного синдрома и течение РС у пациентов не публиковались другими исследователями, что оставляет открытым вопрос о долгосрочных последствиях инфекции.

В исследовании у пациентов с РС наблюдалось небольшое количество обострений (5,71%) в течение 14 дней после COVID-19. У части пациентов (2,86%) по данным МРТ определялись новые или контрастируемые очаги демиелинизации в течение 2 месяцев после COVID-19. Только у двух пациентов (2,86%) была зафиксирована манифестация РС после инфекции и у 3 трех пациентов (4,29%) переход одного типа течения в другие (из РИС в РРС и из РРС в ВПРС) в течение 6 месяцев после перенесенной инфекции. Через 13 месяцев не было выявлено значимых различий у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19: по критериям NEDA-3, количеству обострений, очагам на МРТ и накоплению в них контраста, нарастанию балла EDSS, MSFC, MSProDiscuss. Результаты большинства других исследований также указывают на небольшой риск обострений и манифестации РС после перенесенной инфекции COVID-19.

Лабораторные маркеры у пациентов с РС, болевших COVID-19, не показали значимого ухудшения состояния на уровне повреждения аксона (NFL, pNFH), внутриклеточного повреждения (NSE) и астропатии (GFAP). Однако уровень GFAP в сыворотке крови у здоровых добровольцев может указывать на потенциальное повреждающее действие SARS-CoV-2. Также была показана значимая разница в уровне pNFH в сыворотке крови у здоровых добровольцев и пациентов с РС, что требует дальнейшего его изучения как дифференциального маркера. По данным МР-морфометрии не установлено значимых различий в объемах головного мозга у пациентов с РС, болевших и не болевших COVID-19. Однако МР-морфометрию можно рассматривать в качестве маркера нейродегенерации, из-за полученных данных о разнице объемов серого вещества,

белого вещества мозжечка, бледных шаров, таламусов и прилежащих ядер у пациентов с прогрессирующими типами РС, по сравнению с РРС ($p<0,02$). По результатам ОКТ меньшая толщина сетчатки в слоях GCL+, GCL++ и RNFL у пациентов с РС, переболевших COVID-19, может указывать не только на воздействие вируса на зрительный анализатор, но и прогрессирование РС. Поэтому необходимо динамическое наблюдение пациентов с РС с помощью ОКТ.

Созданная статистическая модель, использующаяся в алгоритме ведения пациента, может прогнозировать тяжесть течения COVID-19, позволяет врачу принимать решения о тактике ведения и отвечать на вопросы пациента об инфекции. Ключевыми параметрами для увеличения риска среднетяжелого течения инфекции, по результатам построения модели являются: факт наличия сопутствующего заболевания (органов дыхания, органов пищеварения, печени и желчных путей, мочевыводящих путей, эндокринной системы, аутоиммунные заболевания и онкопатология), наличие сердечно-сосудистого заболевания и более высокий индекс массы тела.

Таким образом, пациенты с РС не имеют повышенного риска тяжелого течения COVID-19. В большинстве случаев инфекция у пациентов с РС протекает в легкой форме. Общесоматические факторы риска, такие как ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, играют большую роль в утяжелении течения инфекции, чем такие клинические характеристики РС, как продолжительность заболевания, инвалидность или прием ПИТРС. Постковидный синдром часто проявляется у пациентов с РС, но его симптомы могут пересекаться с симптомами самого РС, что затрудняет его диагностику. Долгосрочные последствия COVID-19 для пациентов с РС требуют дальнейших исследований, однако текущие данные свидетельствуют об отсутствии значительного влияния инфекции на прогрессирование или активность заболевания. Полученные данные являются новыми для российской выборки пациентов, наблюдающихся в амбулаторных условиях, имеют уникальные результаты ОКТ, МР-морфометрии и лабораторных маркеров у пациентов с РС, поэтому могут применяться для дальнейших

исследований в области нейродегенеративных заболеваний, а также в изучении новых инфекций.

111
ВЫВОДЫ

1. Инфекция COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в амбулаторных условиях, протекает чаще в легкой форме (74,29% случаев), факторами риска среднетяжелого течения инфекции являются больший индекс массы тела ($p=0,002$) и сопутствующие хронические заболевания ($p=0,013$). Симптомы постковидного синдрома встречаются при рассеянном склерозе реже, чем у здоровых лиц, перенесших COVID-19 (74,29% и 90,14% соответственно, $p=0,025$), и регрессируют в течение года у 71,15% пациентов.

2. COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом, наблюдающихся в амбулаторных условиях, в большинстве случаев не влияет на клинические характеристики рассеянного склероза, включая активность и инвалидизацию, за период 3-х лет наблюдения у 2,86% диагностирована клиническая манифестация рассеянного склероза в период до 2 месяцев после инфекции COVID-19.

3. По данным оптической когерентной томографии в группе пациентов с рассеянным склерозом, перенесших COVID-19, толщина слоев сетчатки, истончающихся при нейродегенерации, меньше по сравнению с группой пациентов, не болевших инфекцией ($p<0,047$).

4. Магнитно-резонансная морфометрия и лабораторные маркеры (GFAP, pNFH, NFL, NSE) через 5-8 месяцев после COVID-19 у пациентов, переболевших и не болевших инфекцией, не выявили изменений, указывающих на активность и прогрессирование рассеянного склероза.

5. Созданный алгоритм ведения пациентов с рассеянным склерозом и инфекцией COVID-19 в амбулаторных условиях, на основе полученных данных о течении инфекции, вакцинации, терапии рассеянного склероза и постковидном синдроме, помогает объективизировать клиническую оценку пациента с рассеянным склерозом и COVID-19, а статистическая модель позволяет оценивать вероятность среднетяжелого течения инфекции с точностью 90,5%.

1. Пациентов с РС необходимо своевременно и подробно информировать о преобладании легкого течения COVID-19, о низкой вероятности обострений и прогрессирования заболевания после перенесенной инфекции, а также об отсутствии необходимости в отмене или отсрочке приема большинства ПИТРС во время острого течения инфекции, что важно для поддержания приверженности терапии ПИТРС и ее эффективности.

2. Следует своевременно диагностировать усталость, нарушения сна, нарушения когнитивных функций, апатию, депрессию и тревогу у пациентов с рассеянным склерозом, независимо от перенесенной инфекции COVID-19, путем использования на амбулаторном приеме специфических кратких тестов с целью последующей коррекции.

3. Целесообразно дополнять стандартное офтальмологическое обследование методом ОКТ, которая, при использовании в динамике, может оперативно выявлять ранние нейродегенеративные изменения сетчатки глаза после COVID-19.

4. Использование разработанной статистической модели оценки течения COVID-19 у пациентов с РС целесообразно для быстрой индивидуальной оценки рисков среднетяжелого течения инфекции на амбулаторном приеме.

Последующее развитие темы диссертационного исследования может быть ориентировано на увеличение выборки и проведение многоцентрового исследования для выявления устойчивых взаимосвязей. Целесообразно исследование влияния ПИТРС на большем числе пациентов с РС. Возможны долгосрочные наблюдения течения РС у пациентов после перенесенной инфекции COVID-19 и других респираторных инфекций, так как полученные данные помогут в полной мере оценить риски прогрессирования и активности заболевания. В зависимости от дебюта заболевания, можно продолжить сравнительное исследование по оценке влияния пандемии на течение РС. Модель, оценивающую вероятность среднетяжелого течения COVID-19, можно сделать более универсальной и точной с помощью многоцентрового сбора данных.

В том числе, актуально изучение влияния перенесенной инфекции путем динамического наблюдения с помощью инструментальных методов оценки, таких как МР-морфометрии и ОКТ сетчатки. Изучение GFAP у здоровых добровольцев возможно для исследования механизмов нейротропного действия SARS-CoV-2.

114
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПФ2 – ангиотензинпревращающий фермент 2
АТСК – аутологичная трансплантация гемопоэтических стволовых кроветворных клеток
ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
ДИ – доверительный интервал
ЗСНОМ – заболевания спектра оптиконевромиелита
ВАРС – высокоактивный рассеянный склероз
ВИ – взвешенное изображение
ВПРС - вторично-прогрессирующий рассеянный склероз
ИМТ – индекс массы тела
ИФА – иммуноферментный анализ
КИС – клинически изолированный синдром
КТ – компьютерная томография
МОГ - миелиновый олигодендроцитарный гликопротеин
МРТ – магнитно-резонансная томография
МР-морфометрия – магнитно-резонансная морфометрия
ОКТ – оптическая когерентная томография
ОШ – отношение шансов
ПИТРС – препараты, изменяющие течение рассеянного склероза
ППРС – первично-прогрессирующий рассеянный склероз
ПРС – прогрессирующий рассеянный склероз
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РС – рассеянный склероз
РИС – радиологически изолированный синдром
РНК – рибонуклеиновая кислота
РРС – ремиттирующий рассеянный склероз
ЦНС – центральная нервная система

9НРТ – 9-колошковый тест

COVID-19 – новая коронавирусная инфекция

EDSS – расширенная шкала степени инвалидизации

ESS – шкала сонливости Эпворта Epworth

EQ-5D – европейский опросник качества жизни

HADS – госпитальная шкала тревоги и депрессии

GCL – слой ганглиозных клеток сетчатки

GCL+ - слой ганглиозных клеток и внутреннего плексиформного слоя сетчатки

GCL++ - толщина комплекса ганглиозных клеток и плексиформного слоя в фовеолярной зоне

GFAP - глиальный фибриллярный кислый протеин

IPL – внутренний плексиформный слой

FIS – шкала влияния усталости

FLAIR – инверсия-восстановление с подавлением сигнала от свободной воды (fluid attenuated inversion-recovery)

MSFC – комплексная функциональная шкала оценки рассеянного склероза

MoCA – Монреальская шкала когнитивной оценки

NEDA-3 – нет доказательств активности заболевания

NFL – легкие цепи нейрофиламентов

NSE – нейронспецифическая енолаза

RNFL – слой нервных волокон сетчатки

SARS-CoV-2 – коронавирус тяжелого острого респираторного синдрома 2

SAS – шкала Апатии Старкстейна

SDMT – тест символьно-цифрового кодирования

GFAP – глиальный фибриллярный белок в сыворотке крови

NFL – легкие цепи нейрофиламентов в сыворотке крови

pNFH – фосфорилированные тяжелые цепи нейрофиламентов в сыворотке крови

T25FW –25 футовый тест ходьбы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19 и рассеянный склероз: есть ли связь? / И. Е. Архипов, А. И. Прокаева, А. В. Затеев [и др.] // Сибирский научный медицинский журнал. – 2024. – Т. 44, № 1. – С. 7-14.
2. Вакцинация и рассеянный склероз на современном этапе / А. Н. Бойко, С. А. Сиверцева, Д. С. Чемакина [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2021. – Т. 121, №7-2. – С. 44-48.
3. Высокодозная иммуносупрессивная терапия с аутологичной трансплантацией гемопоэтических стволовых клеток при рассеянном склерозе: перспективы снижения рисков / А. Ю. Полушин, Ю. Р. Залялов, Н. А. Тотолян [и др.] // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 53-64.
4. Изменения структур сетчатки глаза как маркеры прогрессирования рассеянного склероза / М.О. Попляк, А.Г. Труфанов, А.В. Темный [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2021. - №6. – С. 55-61.
5. Карелина, С.И. Анализ статистических данных за период эпидемии с 2020 г.- по 2023 г. новой коронавирусной инфекции на территории рф и ее субъектов по данным средств массовой информации [Электронный ресурс] / С.И. Карелина, Я.О. Кашпур, Е.А. Косарева // Universum: медицина и фармакология : электрон. научн. журн. 2023. – Т. 98, № 4-5. – Режим доступа: <https://7universum.com/ru/med/archive/item/15402>
6. Клиническое наблюдение течения COVID-19 у больных рассеянным склерозом на фоне терапии препаратом окрелизумаб: два клинических случая / Е. В. Попова, М. И. Александров, И. А. Трубникова, С. Р. Зейналова // Медицинский совет. – 2021. – № 10. – С. 108-111.
7. Особенности ведения пациентов с неврологическими заболеваниями в период пандемии COVID-19 / М.П. Топузова, Т.М. Алексеева, А.Д. Чайковская [и др.] // Артериальная гипертензия. – 2020. – Т. 26, № 4. – С. 447-461.

8. Особенности эпидемического процесса COVID-19 в каждую из пяти волн заболеваемости в России / Л.С. Карпова, А.Б. Комиссаров, К.А. Столяров [и др.] // Эпидемиология и Вакцинопрофилактика. – 2023. – Т. 22, № 2. – С. 23-36.
9. Петров, С.В. Опыт применения препарата кладрибин в таблетках при высокоактивном рассеянном склерозе в условиях реальной клинической практики / С. В. Петров, О. В. Бойко, А. Н. Бойко // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2022. – Т. 14, №1. – С. 22-25.
10. Результаты применения телереабилитации у пациентов с рассеянным склерозом в период пандемии COVID-19 в 2020–2021 гг. / С. А. Сиверцева, К. С. Анфиловьева, А. В. Зотова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2024. – Т. 16, №S2. – С. 18-24.
11. Рекомендации по вакцинации пациентов с рассеянным склерозом от COVID-19 / Н.В. Хачанова, Н.А. Тотолян, Я.В. Власов [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2021. – Т. 13, № 2. – С. 157-161.
12. Рекомендации по переключению пациентов с высокоактивным рассеянным склерозом с других препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза, на кладрибин в таблетках / Н. А. Тотолян, В. М. Алифирова, К. З. Бахтиярова [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2020. – Т. 12, № 5. – С. 138-145.
13. Спирин, Н. Н. Нейрофиламент легких цепей: диагностические возможности при рассеянном склерозе / Н. Н. Спирин, Е. В. Киселева, Н. Н. Спирина // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2024. – Т. 124, № 6. – С. 115-119.
14. Терапия моноклональными антителами быстропрогрессирующего и высокоактивного рассеянного склероза в эпоху пандемии COVID-19 / Д.Д. Елисеева, А.В. Васильев, А.А. Абрамова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2021. – Т. 121, № 7-2. – С. 31-36.

15. Турова, Е.Л. Отношение пациентов с рассеянным склерозом к вакцинации против COVID-19 / Е.Л. Турова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. – 2023. – Т. 123, № 7-2. – С. 29-33.

16. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study / C. Huang, L. Huang, Y. Wang [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, N 10270. – P. 220-232.

17. A multiparametric score for assessing the individual risk of severe Covid-19 among patients with Multiple Sclerosis / M. Ponzano, I. Schiavetti, F. Bovis [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 63. – P. 103909.

18. A possible role for B cells in COVID-19? Lesson from patients with agammaglobulinemia / I. Quinti, V. Lougaris, C. Milito [et al.] // J Allergy Clin Immunol. – 2020. – Vol. 146, N 1. – P. 211-213.

19. Humoral immune response in multiple sclerosis patients following PfizerBNT162b2 COVID19 vaccination: Up to 6 months cross-sectional study / A. Achiron, M. Mandel, S. Dreyer-Alster [et al.] // J Neuroimmunol. – 2021. – Vol. 361. – P. 577746.

20. ACE2 and TMPRSS2 distribution in the respiratory tract of different animal species and its correlation with SARS-CoV-2 tissue tropism / M. Carossino, S. Izadmehr, J. D. Trujillo [et al.] // Microbiology spectrum. – 2024. – Vol. 12, N 2. – P. e0327023.

21. ACE-2, TMPRSS2, and Neuropilin-1 Receptor Expression on Human Brain Astrocytes and Pericytes and SARS-CoV-2 Infection Kinetics / J. R. Malik, A. Acharya, S. N. Avedissian [et al.] // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 10. – P. 8622.

22. Ananthavarathan, P. An update on the role of magnetic resonance imaging in predicting and monitoring multiple sclerosis progression / P. Ananthavarathan, N. Sahi, DT. Chard // Expert Rev Neurother. – 2024. – Vol. 24, N 2. – P. 201-216.

23. Association Between Anti-CD20 Therapies and COVID-19 Severity Among Patients With Relapsing-Remitting and Progressive Multiple Sclerosis / E. Januel, D. Hajage, P. Labauge [et al.] // JAMA Netw Open. – 2023. – Vol. 6, N 6. – P. e2319766.

24. Association of Brain Atrophy With Disease Progression Independent of Relapse Activity in Patients With Relapsing Multiple Sclerosis / A. Cagol, S. Schaedelin, M. Barakovic [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2022. – Vol. 79, N 7. – P. 682-692.

25. Association of Disease-Modifying Treatment and Anti-CD20 Infusion Timing With Humoral Response to 2 SARS-CoV-2 Vaccines in Patients With Multiple Sclerosis / G. Disanto, R. Sacco, E. Bernasconi [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2021. – Vol. 78, N 12. – P. 1529-1531.

26. Associations between cortical lesions, optic nerve damage, and disability at the onset of multiple sclerosis: insights into neurodegenerative processes / K. Varmpompi, G. Chow, M. Foster [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2024. – Vol. 83. – P. 105413.

27. B Cell Depletion and SARS-CoV-2 Vaccine Responses in Neuroimmunologic Patients / B. Kornek, F. Leutmezer, PS. Rommer [et al.] // *Ann Neurol.* – 2022. – Vol. 91, N 3. – P. 342-352.

28. Basal ganglia atrophy as a marker of multiple sclerosis progression / A. Trufanov, A. Krasichkov, A. Polushin [et al.] // *Biomarkers in Neuropsychiatry.* – 2023. – Vol. 9, Pt 11. – P. 100073

29. Bedran, D. Comprehensive Review of Neurodegenerative Manifestations of SARS-CoV-2 / D. Bedran, G. Bedran, S.A. Kote // *Vaccines.* – 2024. – Vol. 12, N 3. – P. 222.

30. Brain atrophy in multiple sclerosis: mechanisms, clinical relevance and treatment options / A. Andravizou, E. Dardiotis, A. Artermiadis [et al.] // *Auto Immun Highlights.* – 2019. – Vol. 10, N 1. – P. 7.

31. Brain damage serum biomarkers induced by COVID-19 in patients from northeast Brazil / RC. Silva, MM. da Rosa, HI. Leão [et al.] // *J Neurovirol.* – 2023. – Vol. 29, N 2. – P. 180-186.

32. Brain MRI Volumetric Assessment of Patients With Multiple Sclerosis: The Volume of Basal Ganglia, Thalamus, and Posterior Fossa / S. Fallah Arzpeyma, S.

Janeshin, N. Soofi Afshar [et al.] // Basic Clin Neurosci. – 2023. – Vol. 14, N 6. – P. 741-752.

33. Carvalho, T. The First 12 Months of COVID-19: A Timeline of Immunological Insights / T. Carvalho, F. Krammer, A. Iwasaki // Nat Rev Immunol. – 2021. – Vol. 21, N 4. – P. 245–256.
34. Central nervous system (CNS) inflammatory demyelinating diseases (IDDs) associated with COVID-19: A case series and review / P. Feizi, K. Sharma, SR. Pasham [et al.] // J Neuroimmunol. – 2022. – Vol. 371. – P. 577939.
35. Characteristics of COVID-19 in patients with multiple sclerosis / F. Ghadiri, MA. Sahraian, V. Shaygannejad [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 57. – P. 103437.
36. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019 / G. Chen, D. Wu, W. Guo [et al.] // J Clin Invest. – 2020. – Vol. 130, N 5. – P. 2620-2629.
37. Clinical Characteristics and Outcomes in Patients With Coronavirus Disease 2019 and Multiple Sclerosis / C. Louapre, N. Collongues, B. Stankoff [et al.] // JAMA Neurol. – 2020. – Vol. 77, N 9. – P. 1079-1088.
38. Clinical characteristics and outcomes of multiple sclerosis patients with COVID-19 in Toronto, Canada / JM. Solomon, A. Jones, M. Hohol [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 58. – P. 103509.
39. Clinical course and outcome of SARS-CoV-2 infection in multiple sclerosis patients treated with disease-modifying therapies - the Polish experience / A. Czarnowska, W. Brola, O. Zajkowska [et al.] // Neurol Neurochir Pol. – 2021. – Vol. 55, N 2. – P. 212-222.
40. Clinical Research into Central Nervous System Inflammatory Demyelinating Diseases Related to COVID-19 Vaccines / M.Y. Cheng, H.C. Ho, J.L. Hsu [et al.] // Diseases. – 2024. – Vol. 12, N 3. – P. 60.

41. CNS inflammatory demyelinating events after COVID-19 vaccines: A case series and systematic review / V. Rinaldi, G. Bellucci, MC. Buscarinu [et al.] // *Front Neurol.* – 2022. – Vol. 13. – P. 1018785.

42. Cognitive profile in multiple sclerosis and post-COVID condition: a comparative study using a unified taxonomy / C. Delgado-Alonso, A. Delgado-Alvarez, M. Díez-Cirarda [et al.] // *Sci Rep.* – 2024. – Vol. 14, N 1. – P. 9806.

43. Coronavirus disease 2019 in immunocompromised patients: a comprehensive review of coronavirus disease 2019 in hematopoietic stem cell / A. Lafarge, A. Mabrouki, E. Yvin [et al.] // *Curr Opin Crit Care.* - 2021. – Vol. 28, N 1. – P. 83-89.

44. Coronaviruses and their relationship with multiple sclerosis: is the prevalence of multiple sclerosis going to increase after the Covid-19 pandemic? / M. Lima, Aloizou, A., Siokas [et al.] // *Reviews in the Neurosciences.* – 2020. – Vol. 33, N 7. – P. 703-720.

45. Correale, J. Mechanisms of Neurodegeneration and Axonal Dysfunction in Progressive Multiple Sclerosis / J. Correale, M. Marrodan, MC. Ysraelit // *Biomedicines.* – 2019. – Vol. 7, N 1. – P. 14.

46. Cortical lesion hotspots and association of subpial lesions with disability in multiple sclerosis / ES. Beck, J. Maranzano, NJ. Luciano [et al.] // *Mult Scler.* – 2022. - Vol. 28, N 9. – P. 1351-1363.

47. Cortical lesions at diagnosis predict long-term cognitive impairment in multiple sclerosis: A 20-year study / S. Ziccardi, AI. Pisani, GM. Schiavi [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2023. – Vol. 30, N 5. – P. 1378-1388.

48. COVID-19 Among Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review / M. Barzegar, O. Mirmosayyeb, M. Gajarzadeh [et al.] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2021. – Vol. 8, N 4. – P. e1001.

49. COVID-19 and its implications on the clinico-radiological course of multiple sclerosis: A case-control study / M. Rahmani, A.N. Moghadasi, S. Shahi [et al.] // *Medicina Clínica.* – 2023. – Vol. 160, Is. 5. – P. 187-192.

50. COVID-19 and multiple sclerosis: challenges and lessons for patient care / L. Prosperini, G. Arrambide, EG. Celius [et al.] // Lancet Reg Health Eur. – 2024. – Vol. 44. – P. 100979.

51. COVID-19 and the risk of CNS demyelinating diseases: A systematic review / I. Lotan, S. Nishiyama, GS. Manzano [et al.] // Front Neurol. – 2022. – Vol. 13. – P. 970383.

52. COVID-19 and the Risk of Relapse in Multiple Sclerosis Patients: A Fight with No Bystander Effect? / M. Etemadifar, N. Sedaghat, A. Aghababaee [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2021. – Vol. 51. – P. 102915.

53. COVID-19 clinical outcomes and DMT of MS patients and population-based controls / E. Longinetti, H. Bower, KA. McKay [et al.] // Ann Clin Transl Neurol. – 2022. – Vol. 9, N 9. – P. 1449-1458.

54. COVID-19 has no impact on disease activity, progression and cognitive performance in people with multiple sclerosis: a 2-year study / F. Montini, A. Nozzolillo, N. Tedone [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2024. – Vol. 95, N 4. – P. 342-347.

55. COVID-19 in multiple sclerosis patients: susceptibility, severity risk factors and serological response / A. Zabalza, S. Cárdenas-Robledo, P. Tagliani [et al.] // Eur J Neurol. – 2021. – Vol. 28, N 10. – P. 3384-3395.

56. COVID-19 infection and hospitalization rate in Iranian multiple sclerosis patients: What we know by May 2021 / S. Naghavi, A. Kavosh, I. Adibi [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 57. – P. 103335.

57. COVID-19 Infection in Fingolimod- or Siponimod-Treated Patients: Case Series / R. Sullivan, A. Kilaru, B. Hemmer [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. e1092.

58. COVID-19 Infection in Multiple Sclerosis Patients Treated with Rituximab Compared to Natalizumab and Healthy Controls: A Real-World Multicenter Study / T. Mathew, S. Garg, S. K. John [et al.] // Annals of Indian Academy of Neurology. – 2024. – Vol. 27, N 3. – P. 264–268.

59. COVID-19 Is Associated With New Symptoms of Multiple Sclerosis That are Prevented by Disease Modifying Therapies / A. Garjani, RM. Middleton, R. Hunter [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2021. – Vol. 52. – P. 102939.

60. COVID-19 mRNA vaccination leading to CNS inflammation: a case series / M. Khayat-Khoei, S. Bhattacharyya, J. Katz [et al.] // J Neurol. – 2021. – P. 1-14.

61. COVID-19 Outcomes and Vaccination in People with Relapsing Multiple Sclerosis Treated with Ofatumumab / AH. Cross, S. Delgado, M. Habek [et al.] // Neurol Ther. – 2022. – Vol. 11, N 2. – P. 759-762.

62. COVID-19 outcomes in haemopoietic stem cell transplant recipients in Western Australia: the value of vaccination and antiviral therapy / JAJ. Malherbe, P. Boan, D. Purtill [et al.] // Intern Med J. – 2024. – Vol. 54, N 4. – P. 664-670.

63. COVID-19 outcomes in MS: observational study of early experience from NYU Multiple Sclerosis Comprehensive Care Center / E. Parrotta, I. Kister, L. Charvet [et al.] // Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm. – 2020. – Vol. 7, N 5. – P. e835.

64. COVID-19 severity in multiple sclerosis: putting data into context / M.P. Sormani, I. Schiavetti, L. Carmisciano [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. 2021. – Vol. 9, N 1. – P. e1105.

65. COVID-19 severity is associated with worsened neurological outcomes in multiple sclerosis and related disorders / SE. Conway, BC. Healy, J. Zurawski [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 63. – P. 103946.

66. COVID-19 Treatments and Pathogenesis Including Anosmia in K18-hACE2 Mice / J. Zheng, L-YR. Wong, K. Li [et al.] // Nature. – 2021. – Vol. 589, N 7843. – P. 603–607.

67. COVID-19 vaccination and relapse activity: A nationwide cohort study of patients with multiple sclerosis in Denmark / D. Stastna, F. Elberling, L. Pontieri [et al.] // Eur J Neurol. – 2024. – Vol. 31, N 3. – P. e16163.

68. COVID-19 vaccination in patients with multiple sclerosis: What we have learnt by February 2021 / A. Achiron, M. Dolev, S. Menascu [et al.] // Mult Scler. – 2021. – Vol. 27, N 6. – P. 864-870.

69. COVID-19 vaccines in multiple sclerosis treated with cladribine or ocrelizumab / F. Buttari, A. Bruno, E. Dolcetti [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. – Vol. 52. – P. 102983.

70. Cytokine Storm in COVID-19-Immunopathological Mechanisms, Clinical Considerations, and Therapeutic Approaches: The REPROGRAM Consortium Position Paper / S. Bhaskar, A. Sinha, M. Banach [et al.] // *Front Immunol.* – 2020. – Vol. 11. – P. 1648.

71. Deep gray matter volume loss drives disability worsening in multiple sclerosis / A. Eshaghi, F. Prados, WJ. Brownlee [et al.] // *Ann Neurol.* – 2018. – Vol. 83, N 2. – P. 210-222.

72. Demyelinating changes alike to multiple sclerosis: a case report of rare manifestations of COVID-19 / F. Yavari, S. Raji, F. Moradi, M. Saeidi. - In: Banerjee TK (ed) *Case reports in neurological medicine.* - Hindawi, London, 2020. – P. 1–4.

73. Determinants of COVID-19-related lethality in multiple sclerosis: a meta-regression of observational studies / L. Prosperini, C. Tortorella, S. Haggiag [et al.] // *J Neurol.* – 2022. – Vol. 269, N 5. – P. 2275-2285.

74. Disease-Modifying Therapies and Coronavirus Disease 2019 Severity in Multiple Sclerosis / MP. Sormani, N. De Rossi, I. Schiavetti [et al.] // *Ann Neurol.* – 2021. – Vol. 89, N 4. – P. 780-789.

75. Distinct Clinical Manifestations of COVID-19 in Multiple Sclerosis Patients: Unraveling the Clinical Nexus / A. Aboofazeli, M. Mondeali, R. Tajdini [et al.] // *Arch Neurosci.* – 2024. – Vol. 11, N 2. – P. e144828.

76. Does COVID-19 Increase the Long-Term Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis Clinical Activity? A Cohort Study / M. Etemadifar, AP. Abhari, H. Nouri [et al.] // *BMC Neurol.* – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 64.

77. Efficacy and safety of glucocorticoids in the treatment of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of RCTs / X. Ye, Y. Li, F. Luo [et al.] // *Clin Exp Med.* – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 157.

78. Evaluation of multiple sclerosis severity using a new OCT tool / E. Viladés, B. Cordón, J. Pérez-Velilla [et al.] // PLoS One. – 2023. – Vol. 18, N 7. – P. e0288581.

79. Evolution of cortical and thalamus atrophy and disability progression in early relapsing-remitting MS during 5 years / Zivadinov R, Bergsland N, Dolezal O, [et al.] // AJNR. – 2013. – Vol. 34. – P. 1931-1939.

80. Fajgenbaum, DC. Cytokine Storm / DC. Fajgenbaum, CH. June // N Engl J Med. – 2020. – Vol. 383, N 23. – P. 2255–2273.

81. Fernández-Ruiz, M. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection in the stem cell transplant recipient - clinical spectrum and outcome / M. Fernández-Ruiz, JM. Aguado // Curr Opin Infect Dis. – 2021. – Vol. 34, N 6. – P. 654-662.

82. Fingolimod effect on gray matter, thalamus, and white matter in patients with multiple sclerosis / L. Gaetano, DA. Häring, EW. Radue [et al.] // Neurology. – 2018. – Vol. 90, N 15. – P. 1324-1332.

83. First manifestation of multiple sclerosis after immunization with the Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccine / J. Havla, Y. Schultz, H. Zimmermann [et al.] // J Neurol. – 2022. – Vol. 269, N 1. – P. 55-58.

84. Garcia-Dominguez, M. A. Prognostic indicators for hospitalization and ICU admission in people with multiple sclerosis and COVID-19: an analysis of the COVID-19 in MS global data sharing initiative dataset / M. A. Garcia-Dominguez, V. Kipkorir, B. S. Srichawla // Annals of medicine and surgery. – 2024. – Vol. 86, N 2. – P. 720–725.

85. Graph theoretical approach to brain remodeling in multiple sclerosis / A.H. Abdolalizadeh, M. A. Dabbagh Ohadi, A.S. Bayani Ershadi, M. H. Aarabi // Network Neuroscience. – 2023. – Vol. 7, N 1. – P. 148–159.

86. Gray Matter Changes Following Mild COVID-19: An MR Morphometric Study in Healthy Young People / G. Perlaki, G. Darnai, Á Arató [et al.] // J Magn Reson Imaging. – 2023. - Vol. 59, N 6. – P. 2152-2161.

87. Grey matter atrophy in patients with benign multiple sclerosis / M. Niiranen, J. Koikkalainen, J. Lötjönen [et al.] // Brain Behav. – 2022. – Vol. 12, N 7. – P. e2679.

88. Guidance for use of neurofilament light chain as a cerebrospinal fluid and blood biomarker in multiple sclerosis management / MS. Freedman, S. Gnanapavan, RA. Booth [et al.] // EBioMedicine. – 2024. – Vol. 101. – P. 104970.

89. Serum NSE and multiple sclerosis / G. Guzzi, A. Costa, P. Pigatto // J Neurol Sci. – 2015. – Vol. 358, N 1-2. – P. 463.

90. Helper Cells: The Modulators of Inflammation in Multiple Sclerosis / M. Kunkl, S. Frascolla, C. Amormino [et al.] // Cells. – 2020. – Vol. 9, N 2. – P. 482.

91. Heterogeneity in Regional Damage Detected by Neuroimaging and Neuropathological Studies in Older Adults With COVID-19: A Cognitive-Neuroscience Systematic Review to Inform the Long-Term Impact of the Virus on Neurocognitive Trajectories / R. Manca, M. De Marco, PG. Ince, A. Venneri // Front Aging Neurosci. – 2021. – Vol. 13. – P. 646908.

92. High Levels of NfL, GFAP, TAU, and UCH-L1 as Potential Predictor Biomarkers of Severity and Lethality in Acute COVID-19 / AL. Salvio, RA. Fernandes, HFA. Ferreira [et al.] // Mol Neurobiol. – 2023. – Vol. 61. – P. 3545–3558.

93. Human surfactant protein A inhibits SARS-CoV-2 infectivity and alleviates lung injury in a mouse infection model / I. B. Jacob, A. Gemmiti, W. Xiong [et al.] // Frontiers in immunology. – 2024. – Vol. 15. – P. 1370511.

94. Immunological dimensions of neuroinflammation and microglial activation: exploring innovative immunomodulatory approaches to mitigate neuroinflammatory progression / L. Fornari Laurindo, J. Aparecido Dias, A. Cressoni Araújo [et al.] // Frontiers in immunology. – 2024. – Vol. 14. – P. 1305933.

95. Improved prediction of early cognitive impairment in multiple sclerosis combining blood and imaging biomarkers / T. Brummer, M. Muthuraman, F. Steffen [et al.] // Brain Commun. – 2022. – Vol. 4, N 4. – P. 153.

96. Incidence and clinical outcome of Coronavirus disease 2019 in a cohort of 11,560 Brazilian patients with multiple sclerosis / REDONE.br – Neuroimmunology Brazilian Study Group Focused on COVID-19 and MS // Multiple Sclerosis Journal. – 2021. – Vol. 27, N 10. – P. 1615-1619.

97. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine / J. Sadoff, M. Le Gars, G. Shukarev [et al.] // *N Engl J Med.* – 2021. – Vol. 384, N 19. – P. 1824-1835.

98. Ischemic stroke associated with COVID-19: a systematic review and meta-analysis / W. Luo, X. Liu, K. Bao, C. Huang // *J Neurol.* – 2022. – Vol. 269, N 4. – P. 1731-1740.

99. Ismail, II. Association of CNS demyelination and COVID-19 infection: an updated systematic review / II. Ismail, S. Salama // *J Neurol.* – 2022. – Vol. 269, N 2. – P. 541-576.

100. Kaskow, BJ. Effector T Cells in Multiple Sclerosis / BJ. Kaskow, C. Baecher-Allan // *Cold Spring Harb Perspect Med.* – 2018. – Vol. 8, N 4. – P. a029025.

101. Kelly, H. Safety and efficacy of COVID-19 vaccines in multiple sclerosis patients / H. Kelly, B. Sokola, H. Abboud // *J Neuroimmunol.* – 2021. – Vol. 15, N 356. – P. 577599.

102. Krett, JD. Era of COVID-19 in Multiple Sclerosis Care / JD. Krett, A. Salter, SD. Newsome // *Neurol Clin.* – 2024. – Vol. 42, N 1. – P. 319-340.

103. Lei, Z. Mechanisms Governing Oligodendrocyte Viability in Multiple Sclerosis and Its Animal Models / Z. Lei, W. Lin // *Cells.* – 2024. – Vol. 13, N 2. – P. 116.

104. Long COVID: a clinical update / T. Greenhalgh, M. Sivan, A. Perlowski, JŽ. Nikolich // *Lancet.* – 2024. – Vol. 404, N 10453. – P. 707-724.

105. Longitudinal Postvaccine SARS-CoV-2 Immunoglobulin G Titers, Memory B-Cell Responses, and Risk of COVID-19 in Multiple Sclerosis Over 1 Year / G. Disanto, A. Galante, M. Cantu' [et al.] // *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* – 2022. – Vol. 10, N 1. – P. e200043.

106. Long-term outcome after COVID-19 infection in multiple sclerosis: a nation-wide multicenter matched-control study / G. Bsteh, H. Assar, C. Gradl [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2022. - Access mode: <https://doi.org/10.1111/ene.15477>

107. Luetic, GG. Oral administration of methylprednisolone powder for intravenous injection dissolved in water to treat MS and NMOSD relapses during COVID-19 pandemic in a real-world setting / GG. Luetic, ML. Menichini, Ó. Fernández // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. – Vol. 54. – P. 103148.

108. Manjon, JV. volBrain: An Online MRI Brain Volumetry System / JV. Manjon, P. Coupé // *Front Neuroinform.* – 2016. – Vol. 10. – P. 30.

109. Mapping of SARS-CoV-2 Brain Invasion and Histopathology in COVID-19 Disease / GE. Serrano, JE. Walker, R. Arce [et al.] // *medRxiv.* - 2021.

110. Mason, RJ. Pathogenesis of COVID-19 From a Cell Biology Perspective / RJ. Mason // *Eur Respir J.* – 2020. – Vol. 55, N 4. – P. 2000607.

111. Moore, L. A first presentation of multiple sclerosis with concurrent COVID-19 infection / L. Moore, M. Ghannam, G. Manousakis // *NeurologicalSci.* – 2021. – Vol. 22. – P. 100299

112. Multiple sclerosis and COVID-19: a northern China survey / Q. Guo, T. Wang, Y. Huang [et al.] // *Neurological sciences.* – 2024. – Vol. 45, N 8. – P. 3563–3571.

113. Multiple sclerosis and COVID-19: How many are at risk? / G. Bsteh, C. Bitschnau, H. Hegen [et al.] // *Eur J Neurol.* – 2021. – Vol. 28, N 10. – P. 3369-3374.

114. Multiple sclerosis following SARS-CoV-2 infection / M. Palao, E. Fernández-Díaz, J. Gracia-Gil // *Mult Scler Relat Disord.* – 2020. – Vol. 45. – P. 102377.

115. Multiple Sclerosis Following SARS-CoV-2 Infection: A Case Report and Literature Review / S. Sarwar, S. Rogers, AS. Mohamed [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, N 10. – P. e19036.

116. Multiple sclerosis is not associated with an increased risk for severe COVID-19: a nationwide retrospective cross-sectional study from Germany / D. Richter, S. Faissner, D. Bartig [et al.] // *Neurol Res Pract.* – 2021. – Vol. 3, N 1. – P. 42.

117. Multiple sclerosis, neuromyelitis optica spectrum disorder and COVID-19: A pandemic year in Czechia / D. Stastna, I. Menkyova, J. Drahota [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2021. – Vol. 54. – P. 103104.

118. Natalizumab reduces loss of gray matter and thalamic volume in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: A post hoc analysis from the randomized, placebo-controlled AFFIRM trial / K. Nakamura, Z. Sun, C. Hara- Cleaver [et al.] // Mult Scler. – 2024. – Vol. 30, N 6. – P. 687-695.

119. Neurodegeneration and its potential markers in the diagnosing of secondary progressive multiple sclerosis. A review / A. Pogoda-Wesołowska, A. Dziedzic, Maciak K, [et al.] // Front Mol Neurosci. – 2023. – Vol. 16. – P. 1210091.

120. Neurofilament light chain predicts disease activity in relapsing-remitting MS / KN. Varhaug, C. Barro, K. Bjørnevik [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2017. – Vol. 5, N 1. – P. e422.

121. Neurological damages in COVID-19 patients: Mechanisms and preventive interventions / S. Sarkar, S. Karmakar, M. Basu [et al.] // MedComm. – 2023. – Vol. 4, N 2. – P. e247.

122. Neurological symptoms and neuronal damage markers in acute COVID-19: Is there a correlation? A pilot study / BE. Sahin, A. Celikbilek, Y. Kocak [et al.] // J Med Virol. – 2023. – Vol. 95, N 1. – P. e28240.

123. Neuron-specific enolase serum levels in COVID-19 are related to the severity of lung injury / E. Cione, A. Siniscalchi, P. Gangemi [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, N 5. – P. e0251819.

124. NF-κB is a critical mediator of post-mitotic senescence in oligodendrocytes and subsequent white matter loss / J. S. Schlett, M. Mettang, A. Skaf [et al.] // Molecular neurodegeneration. – 2023. – Vol. 18, N 1. – P. 24.

125. Number of natural killer cells and cytokine levels in peripheral blood at various degrees of severity / N. Devita, A. Z. Arjana, U. S. Intansari, R. Susilowati // Communications in Science and Technology. - 2023. – Vol. 8, N 1. – P. 66-74.

126. Ocrelizumab Versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis / SL. Hauser, A. Bar-Or, G. Comi [et al.] // N Engl J Med. – 2017. – Vol. 376, N 3. – P. 221–234.

127. Olfactory Transmucosal SARS-CoV-2 Invasion as a Port of Central Nervous System Entry in Individuals With COVID-19 / J. Meinhardt, J. Radke, C. Dittmayer [et al.] // *Nat Neurosci.* – 2021. – Vol. 24, N 2. – P. 168–175.

128. Optical Coherence Tomography and Optical Coherence Tomography with Angiography in Multiple Sclerosis / IN. Chalkias, C. Bakirtzis, D. Pironides [et al.] // *Healthcare (Basel)*. – 2022. – Vol. 10, N 8. – P. 1386.

129. Outcome of COVID-19 Infection in Patients With Multiple Sclerosis Who Received Disease-Modifying Therapies: A Systematic Review and Meta-Analysis / N. Liu, W. Yu , M. Sun [et al.] // *Journal of clinical neurology (Seoul, Korea)*. – 2023. – Vol. 19, N 4. – P. 381–391.

130. Outcomes and risk factors associated with SARS-CoV-2 infection in a North American registry of patients with multiple sclerosis / A. Salter, RJ. Fox, SD. Newsome [et al.] // *JAMA Neurol.* – 2021. – Vol. 78, N 6. – P. 699-708.

131. Outcomes of multiple sclerosis patients admitted with COVID-19 in a large veteran cohort / T.A. Fuchs, B.A. Wattengel, M.T. Carter [et al.] // *Mult Scler Relat Disord.* – 2022. – Vol. 64. – P. 103964.

132. Oxidative stress and inflammatory markers in patients with COVID-19: Potential role of RAGE, HMGB1, GFAP and COX-2 in disease severity / FRS. Passos, L. Heimfarth, BS. Monteiro [et al.] // *Int Immunopharmacol.* – 2022. – Vol. 104. – P. 108502.

133. Pathology-supported genetic testing as a method for disability prevention in multiple sclerosis (MS). Part I. Targeting a metabolic model rather than autoimmunity / SJ. van Rensburg, R. van Toorn, RT. Erasmus [et al.] // *Metab Brain Dis.* – 2021. – Vol. 36, N 6. – P. 1151-1167.

134. Patients with multiple sclerosis: COVID-19 related disease activity and hospitalisations based on a nationwide cohort study / M. L. Andersen, F. D. Zegers, L. R. Jølving [et al.] // *Multiple sclerosis and related disorders*. – 2023. – Vol. 79. – P. 105031.

135. Paybast, S. Characteristics and management of multiple sclerosis patients during the Omicron era: is there a concern about the MS course in the face of the new

variant of COVID-19? / S. Paybast, MA. Habibi, A. Naser Moghadasi // Neurol Sci. – 2023. – Vol. 44, N 2. – P. 659-665.

136. Persistent Infection of Human Oligodendrocytic and Neuroglial Cell Lines by Human Coronavirus 229e. / N. Arbour, S. Ekandé, G. Côté [et al.] // J Virol. – 1999. – Vol. 73, N 4. – P. 3326–3337.

137. Perspectives and experiences with COVID-19 vaccines in people with MS / JR. Ciotti, DC. Perantie, BP. Moss [et al.] // Mult Scler J Exp Transl Clin. – 2022. – Vol. 8, N 1. – P. 20552173221085242.

138. Platelet α IIb β 3 integrin binds to SARS-CoV-2 spike protein of alpha strain but not wild type and omicron strains / K. Ito, K. Goto, R. Shirakawa [et al.] // Biochemical and biophysical research communications. - 2023. – Vol. 657. – P. 80–85.

139. Post-acute COVID-19 syndrome / A. Nalbandian, K. Sehgal, A. Gupta [et al.] // Nat Med. – 2021. – Vol. 27, N 4. – P. 601-615.

140. Post-acute sequelae of COVID-19 in a non-hospitalized cohort: Results from the Arizona CoVHORT / M.L. Bell, C.J. Catalfamo, L.V. Farland [et al.] // PLoS One. – 2021. – Vol. 16, N 8. – P. e0254347.

141. Post-COVID syndrome prevalence: a systematic review and meta-analysis / R. Sk Abd Razak, A. Ismail, AF. Abdul Aziz [et al.] // BMC Public Health. – 2024. – Vol. 24, N 1. – P. 1785.

142. Potential beneficial effect of IFN- β 1a and ocrelizumab in people with MS during the COVID-19 pandemic / S. Todorović, S. Vojinović, D. Savić [et al.] // Acta Neurol Belg. – 2024. – Vol. 124, N 2. – P. 447-455.

143. Prevalence, severity, outcomes, and risk factors of COVID-19 in multiple sclerosis: An observational study in the Middle East / R. Alroughani, J. Inshasi, J. Al-Hashel [et al.] // J Clin Neurosci. – 2022. – Vol. 99. – P. 311-316.

144. Pukoli, D. Smouldering Lesion in MS: Microglia, Lymphocytes and Pathobiochemical Mechanisms / D. Pukoli, L. Vécsei // International journal of molecular sciences. – 2023. – Vol. 24, N 16. – P. 12631.

145. Recovery From COVID-19 in Multiple Sclerosis: A Prospective and Longitudinal Cohort Study of the United Kingdom Multiple Sclerosis Register / A. Garjani, R. M. Middleton, R. Nicholas, N. Evangelou // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2021. – Vol. 9, N 1. – P. e1118.

146. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) / B. Diao, C. Wang, Y. Tan [et al.] // Front Immunol. – 2020. – Vol. 11. – P. 827.

147. Reggio Emilia COVID-19 Working Group. Rehabilitation Interventions for Post-Acute COVID-19 Syndrome: A Systematic Review / S. Fugazzaro, A. Contri, O. Esseroukh [et al.] // Int J Environ Res Public Health. – 2022. – Vol. 19, N 9. – P. 5185.

148. Reich, DS. Multiple Sclerosis / DS. Reich, CF. Lucchinetti, PA. Calabresi // N Engl J Med. – 2018. – Vol. 378, N 2. – P. 169–180.

149. Respiratory sequelae of COVID-19: pulmonary and extrapulmonary origins, and approaches to clinical care and rehabilitation / SJ. Singh, MM. Baldwin, E. Daynes, [et al.] // Lancet Respir Med. – 2023. – Vol. 11, N 8. – P. 709-725.

150. Retinal changes in multiple sclerosis: An optical coherence tomography and angiography study / S. Mrabet, Y. Falfoul, M. Bouassida [et al.] // Rev Neurol (Paris). – 2024. – Vol. 180, N 7. – P. 622-631.

151. Retinal layer segmentation in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / A. Petzold, LJ. Balcer, PA. Calabresi [et al.] // Lancet Neurol. – 2017. – Vol. 16, N 10. – P. 797-812.

152. Retinal Microvascular Impairment in COVID-19 Bilateral Pneumonia Assessed by Optical Coherence Tomography Angiography / J. González-Zamora, V. Bilbao-Malavé, E. Gándara [et al.] // Biomedicines. – 2021. – Vol. 9, N 3. – P. 247.

153. Retinal optical coherence tomography measures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis / NK. El Ayoubi, A. Ismail, F. Fahd [et al.] // Ann Clin Transl Neurol. – 2024. – Vol. 11, N 9. – P. 2236-2253.

154. Risk and outcomes of COVID-19 in patients with multiple sclerosis / I. Moreno-Torres, V. Meca Lallana, L. Costa-Frossard [et al.] // Eur J Neurol. – 2021. – Vol. 28. – P. 3712–3721.

155. Risk and severity of SARS-CoV-2 reinfection among patients with multiple sclerosis vs. the general population: a population-based study / M. Barzegar, A. Manteghinejad, S. Bagherieh [et al.] // BMC Neurol. – 2022. – Vol. 22, N 1. – P. 379.

156. Risk of COVID-19 infection and severe disease in MS patients on different disease-modifying therapies / TE. Smith, M. Madhavan, D. Gratch [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 60. – P. 103735.

157. Risk of Getting COVID-19 in People With Multiple Sclerosis: A Case-Control Study / P. Iaffaldano, G. Lucisano, A. Manni [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2022. – Vol. 9, N 2. – P. e1141.

158. Risk of MS relapse and deterioration after COVID-19: A systematic review and meta-analysis / H. Seyedmirzaei, D. Salabat, S. KamaliZonouzi [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2024. – Vol. 83. – P. 105472.

159. Risk of Relapse After COVID-19 Vaccination Among Patients With Multiple Sclerosis in France: A Self-Controlled Case Series / X. Moisset, E. Leray, C. Chenaf [et al.] // Neurology. – 2024. – Vol. 103, N 5. – P. e209662.

160. Safavi, F. B-cell depleting therapies may affect susceptibility to acute respiratory illness among patients with multiple sclerosis during the early COVID-19 epidemic in Iran / F. Safavi, B. Nourbakhsh, AR. Azimi // Mult Scler Relat Disord. – 2020. – Vol. 43. – P. 102195.

161. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK / M. Voysey, SAC. Clemens, SA. Madhi [et al.] // Lancet. – 2021. – Vol. 397, N 10269. – P. 99-111.

162. Safety and humoral response rate of inactivated and mRNA vaccines against SARS-CoV-2 in patients with Multiple Sclerosis / E. Ciampi, R. Uribe-San-Martin, B. Soler [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 59. – P. 103690.

163. Safety of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in multiple sclerosis (MS): Early experience from a tertiary MS center in Israel / I. Lotan, A. Wilf-Yarkoni, Y. Friedman [et al.] // Eur J Neurol. – 2021. – Vol. 28, N 11. – P. 3742-3748.

164. SARS-CoV-2 and Multiple Sclerosis: Potential for Disease Exacerbation / M. MacDougall, J. El-Hajj Sleiman, P. Beauchemin, M. Rangachari // Front Immunol. – 2022. – Vol. 13. – P. 871276.

165. SARS-CoV-2 Antibodies in Adult Patients With Multiple Sclerosis in the Amsterdam MS Cohort / ZLE. van Kempen, EMM. Strijbis, Al MMCT. Marissa [et al.] // JAMA Neurol. – 2021. – Vol. 78, N 7. – P. 880-882.

166. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor / M. Hoffmann, H. Kleine-Weber, S. Schroeder, [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 181, N 2. – P. 271–280.

167. SARS-CoV-2 Infects Brain Astrocytes of COVID-19 Patients and Impairs Neuronal Viability / F. Crunfli, VC. Carregari, FP. Veras [et al.]. – 2020. - Available at: <https://europepmc.org/ article/PPR/PPR237918>.

168. SARS-CoV-2 is associated with changes in brain structure in UK Biobank / G. Douaud, S. Lee, F. Alfaro-Almagro [et al.] // Nature. – 2022. – Vol. 604, N 7907. – P. 697-707.

169. SARS-CoV-2 vaccination in patients with multiple sclerosis in Germany and the United Kingdom: Gender-specific results from a longitudinal observational study / N. Frahm, F. Fneish, D. Ellenberger [et al.] // Lancet Reg Health Eur. – 2022. – Vol. 22. – P. 100502.

170. SARS-CoV-2-Related Olfactory Dysfunction: Autopsy Findings, Histopathology, and Evaluation of Viral RNA and ACE2 Expression in Olfactory Bulbs / M. Dell'Aquila, C. Cafiero, A. Micera [et al.] // Biomedicines. – 2024. – Vol. 12, N 4. – P. 830.

171. Self-diagnosed COVID-19 in people with multiple sclerosis: a community-based cohort of the UK MS Register / N. Evangelou, A. Garjani, R. dasNair [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2020. – Vol. 92, N 1. – P. 107-109.

172. Serum GFAP and NfL Levels Differentiate Subsequent Progression and Disease Activity in Patients With Progressive Multiple Sclerosis / C. Barro, BC. Healy, Y. Liu [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2022. – Vol. 10, N 1. – P. e200052.

173. Serum GFAP and NfL levels in benign relapsing-remitting multiple sclerosis / M. Niiranen, A. Kontkanen, O. Jääskeläinen [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2021. – Vol. 56. – P. 103280.

174. Serum neurofilament as a predictor of disease worsening and brain and spinal cord atrophy in multiple sclerosis / C. Barro, P. Benkert, G. Disanto [et al.] // Brain. – 2018. – Vol. 141. – P. 2382–2391.

175. Serum neurofilament is associated with progression of brain atrophy and disability in early MS / J. Kuhle, B. Nourbakhsh, D. Grant [et al.] // Neurology. – 2017. – Vol. 88. – P. 826–831.

176. Serum NfL and GFAP are weak predictors of long-term multiple sclerosis prognosis: A 6-year follow-up / X. Ayrignac, S. Aouinti, T. Vincent [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2024. – Vol. 89. – P. 105747.

177. Serum phosphorylated neurofilament heavy chain level in relapsing remitting multiple sclerosis in correlation to disease activity and disability / A.A. Shehab, D.A. Solima, M. A. Abdel-Hafeez, S. M. Mohamed // Egypt. J. Immunol. – 2019. – Vol. 26. – P. 1–13.

178. Serum phosphorylated neurofilament-heavy chain levels in multiple sclerosis patients / MM. Gresle, Y. Liu, LF. Dagley [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2014. – Vol. 85, N 11. – P. 1209–1213.

179. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Infection Causes Neuronal Death in the Absence of Encephalitis in Mice Transgenic for Human Ace2 / J. Netland, DK. Meyerholz, S. Moore [et al.] // J Virol. – 2008. – Vol. 82, N 15. – P. 7264–7275.

180. Signs and symptoms of COVID-19 in patients with multiple sclerosis / I. Schiavetti, L. Carmisciano, M. Ponzano [et al.] // Eur J Neurol. – 2022. – Vol. 29, N 12. – P. 3728-3736.

181. Sormani, MP. Italian Study Group on COVID-19 infection in multiple sclerosis. An Italian programme for COVID-19 infection in multiple sclerosis / MP. Sormani // Lancet Neurol. – 2020. – Vol. 19, N 6. – P. 481-482.

182. Specific alterations in NKG2D+ T lymphocytes in relapsing-remitting and progressive multiple sclerosis patients / A. Carmena Moratalla, Y. Carpentier Solorio, F. Lemaître [et al.] // Multiple sclerosis and related disorders. – 2023. – Vol. 71. – P. 104542.

183. Spectrum of various CNS inflammatory demyelination diseases following COVID-19 vaccinations / M. Salunkhe, K. Tayade, M. Priyadarshi [et al.] // Acta Neurol Belg. – 2024. – Vol. 124, N 1. – P. 193-203.

184. Sumer, F. Effects of COVID-19 on Retinal and Choroidal Thickness by Optical Coherence Tomography / F. Sumer, S. Subasi // J Glaucoma. – 2023. – Vol. 32, N 7. – P. 569-574.

185. Symptoms after COVID-19 infection in individuals with multiple sclerosis in Poland / A. Czarnowska, K. Kapica-Topczewska, O. Zajkowska [et al.] // J. Clin. Med. – 2021. – Vol. 10, N 22. – P. 5225.

186. Temporal Profile of Serum Neurofilament Light (NF-L) and Heavy (pNF-H) Level Associations With 6-Month Cognitive Performance in Patients With Moderate-Severe Traumatic Brain Injury / E. Trifilio, S. Bottari, LE. McQuillan [et al.] // J Head Trauma Rehabil. – 2024. – Vol. 39, N 6. – P. 470-480.

187. Thalamic asymmetry in Multiple Sclerosis / N. Ramezani, F. Davanian, S. Naghavi [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2023. – Vol. 77. – P. 104853.

188. Thalamic nuclei degeneration in multiple sclerosis / A. Trufanov, G. Bisaga, D. Skulyabin [et al.] // J Clin Neurosci. – 2021. – Vol. 89. – P. 375-380.

189. The association between brain volume loss and disability in multiple sclerosis: A systematic review / PM. Matthews, D. Gupta, D. Mittal [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2023. – Vol. 74. – P. 104714.

190. The association of multiple sclerosis, traumatic brain injury, and spinal cord injury to acute and long COVID-19 outcomes / BA. Abramoff, C. Hentschel, IA. Dillingham [et al.] // PMR. – 2024. – Vol. 16, N 6. – P. 553-562.

191. The correlation of lymphocytes with disease progression of COVID-19 / M. Chu, X. Zhao, L. Tang [et al.] // Medicine. – 2023. – Vol. 102, N 48. – P. e36244.

192. The disease course of multiple sclerosis before and during COVID-19 pandemic: A retrospective five-year study / F. Babtain, A. Bajafar, O. Nazmi [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2022. – Vol. 65. – P. 103985.

193. The effect of COVID-19 on Multiple Sclerosis relapse: A systematic review and meta-analysis / S. Aghajanian, A. Shafiee, A. Akhondi [et al.] // Mult Scler Relat Disord. – 2024. – Vol. 81. – P. 105128.

194. The Efficacy of Olfactory Training as a Treatment for Olfactory Disorders Caused by Coronavirus Disease-2019: A Systematic Review and Meta-Analysis / SH. Hwang, SW. Kim, MA. Basurrah, DH. Kim // Am J Rhinol Allergy. – 2023. – Vol. 37, N 4. – P. 495-501.

195. The emerging spectrum of COVID-19 neurology: clinical, radiological and laboratory findings / RW. Paterson, RL. Brown, L. Benjamin [et al.] // Brain. – 2020. – Vol. 143, N 10. – P. 3104-3120.

196. The Epidemiology of COVID-19 and MS-Related Characteristics in a National Sample of People With MS in China / Y. Zhang, H. Yin, Y. Xu [et al.] // Front Neurol. – 2021. – Vol. 12. – P. 682729.

197. The outcome and risk factors associated with central and peripheral nervous system involvement in hospitalized COVID-19 patients: a retrospective cohort study / AR. Hanganu, CM. Niculae, AO. Dulămea [et al.] // Front Neurol. – 2024. – Vol. 14. – P. 1338593.

198. The risk of infections for multiple sclerosis and neuromyelitis optica spectrum disorder disease-modifying treatments: Eighth European Committee for Treatment and Research in Multiple Sclerosis Focused Workshop Review / C. Tur, AL. Dubessy, S. Otero-Romero [et al.] // Mult Scler. – 2022. – Vol. 28, N 9. – P. 1424-1456.

199. The Role of Coinhibitory Receptors in B Cell Dysregulation in SARS-CoV-2-Infected Individuals with Severe Disease / S. Saito, N. Bozorgmehr, W. Sligl [et al.] // Journal of immunology. - 2024. – Vol. 212, N 10. – P. 1540–1552.

200. The Role of Furin in the Pathogenesis of COVID-19-Associated Neurological Disorders / G. Ayyubova, S. G. Gychka, S. I. Nikolaienko [et al.] // Life (Basel, Switzerland). - 2024. – Vol. 14, N 2. – P. 279.

201. The Role of Glial Fibrillary Acidic Protein as a Biomarker in Multiple Sclerosis and Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis / A. Shaygannejad, N. Rafiei, S. Vaheb [et al.] // Medicina (Kaunas). – 2024. – Vol. 60, N 7. – P. 1050.

202. Tissue-resident memory T cells invade the brain parenchyma in multiple sclerosis white matter lesions / N. L. Fransen, C. C. Hsiao, M. van der Poel [et al.] // Brain. – 2020. – Vol. 143. – P. 1714–1730.

203. Tsukahara, T. Mechanisms of SARS-CoV-2-associated anosmia / T. Tsukahara, DH. Brann, SR. Datta // Physiol Rev. – 2023. - Vol. 103, N 4. – P. 2759-2766.

204. Two-year regional grey and white matter volume changes with natalizumab and fingolimod / Preziosa P, Rocca MA, Pagani E, [et al.] // J Neurol Neurosurg Psychiatry. – 2020. – Vol. 91, N 5. – P. 493-502.

205. Updated Results of the COVID-19 in MS Global Data Sharing Initiative: Anti-CD20 and Other Risk Factors Associated With COVID-19 Severity / S. Simpson-Yap, A. Pirmani, T. Kalincik [et al.] // Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm. – 2022. – Vol. 9, N 6. – P. e200021.

206. Vabret, N. Antibody responses to SARS-CoV-2 short-lived / N. Vabret // Nat Rev Immunol. – 2020. – Vol. 20, N 9. – P. 519.

207. Vaccine Considerations for Multiple Sclerosis in the COVID-19 Era / PK. Coyle, A. Gocke, M. Vignos, SD. Newsome // Adv Ther. – 2021. – Vol. 38, N 7. – P. 3550-3588.

208.

209. Volume loss in the deep gray matter and thalamic subnuclei: a longitudinal study on disability progression in multiple sclerosis / S. Magon, C. Tsagkas, L. Gaetano [et al.] // J Neurol. – 2020. – Vol. 267, N 5. – P. 1536-1546.

210. Volumetric and Asymmetric Index Analysis of Subcortical Structures in Multiple Sclerosis Patients: A Retrospective Study Using volBrain Software / A. Tekin, B. Rende, H. Efendi [et al.] // Cureus. – 2024. – Vol. 16, N 3. – P. e55799.

211. Williams, T. Neurofilaments in progressive multiple sclerosis: a systematic review / T. Williams, H. Zetterberg, J. Chataway // J Neurol. – 2021. – Vol. 268, N 9. – P. 3212-3222.

212. Xia, X. Domains and Functions of Spike Protein in SARS-CoV-2 in the Context of Vaccine Design / X. Xia // Viruses. – 2021. – Vol. 13, N 1. – P. 109.

213. Zaki, N. Association of hypertension, diabetes, stroke, cancer, kidney disease, and high-cholesterol with COVID-19 disease severity and fatality: A systematic review / N. Zaki, H. Alashwal, S. Ibrahim // Diabetes Metab Syndr. – 2020. – Vol. 14, N 5. – P. 1133–1142.

Приложение А

Опросник для больных COVID-19, разработанный кафедрой неврологии с клиникой ФГБУ НМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России.

ФИО (полностью) _____
 Дата заполнения (день, месяц, год) _____
 Номер больного в базе Центра Алмазова (номер и/б) _____
 Возраст (полных лет) _____ Дата рождения _____ Пол _____
 Адрес проживания _____
 Контактный телефон _____
 Даты заболевания COVID-19 _____
 Дата подписания информированного согласия _____

Сведения о перенесенном COVID-19	
Результат ПЦР-теста	Не сдавал – 0 Положительный – 1 Отрицательный – 2
Повышение температуры	Да – 1 Нет – 0
Респираторная симптоматика	Нет – 0 Кашель – 1 Одышка – 2 Боль в грудной клетке – 3 Ринит – 4 Другая – 5 (описать)
Симптомы интоксикации	Нет – 0 Слабость – 1 Снижение аппетита – 2 Потливость – 3 Другие (описать) – 4
Какая тяжесть заболевания была определена у Вас?	Легкая – 1 Средней ст. тяжести – 2 Тяжелая – 3
Имело ли место поражение легких во время заболевания COVID-19?	Нет – 0 Да – 0 Процент поражения по данным КТ?
Неврологическая симптоматика	Нарушение сна – 1 Потеря обоняния (аносмия) – 2 Потеря вкуса – 3 Ухудшение памяти – 4 Головная боль – 5 Боль в спине или конечностях – 6 Слабость в конечностях – 7 Боль в мышцах – 8

	Тревога и депрессия – 9 Другие – 10
Утрачивалось ли обоняние/вкус?	Нет – 0 Да – 1 Период потери (дни) _____ День болезни, на который возникла потеря _____
Нарушения со стороны ЖКТ	Нарушение пищеварения – 1 Рвота – 2 Диарея – 3 Другие – 4
Тромбозы в остром периоде болезни	Да – 1 Нет – 0
Прием препаратов витамина D до и во время госпитализации	Да – 1 Нет – 0
Терапия антикоагулянтами до госпитализации	Нет – 0 Да – 1 Препарат и доза
Гормональная терапия до госпитализации	Нет – 0 Да – 1 Препарат и доза
Получение статинов до госпитализации	Нет – 0 Да – 1 Препарат и доза
Применение кислородной поддержки	Да – 1 Нет – 0
Лечение в условиях реанимации	Да – 1 Нет – 0
КТ – контроль в динамике	Да – 1 Нет – 0
Сроки проведения КТ в динамике	Через месяц – 1 Через три месяца – 2 Через шесть месяцев – 3 Все три срока – 4
Полученная динамика по данным КТ	Улучшение – 1 Без динамики – 0
Нетрудоспособность после госпитализации (недели)	
Прохождение реабилитации	Да – 1 Нет – 0
Результаты реабилитации	Улучшение – 1 Нет динамики – 0
Данные анамнеза жизни	
Социальный статус	Учащийся – 1

	Работающий – 2 Безработный – 3 Пенсионер – 4
График работы	Ежедневный – 1 Посменный – 2 Другие (укажите) – 3
Вакцинировались ли Вы от COVID-19?	Нет – 0 До COVID-19 – 1 После COVID-19 – 2 Дата
Название вакцины	Гам-Ковид-Вак (торговая марка "Спутник V") – 1 ЭпиВакКорона – 2 КовиВак – 3 Спутник Лайт – 4 Другая – 5
Болел ли повторно COVID-19 после выписки	Да – 1 Нет – 0
Наличие сопутствующей патологии	Нет – 0 Да – 1
Характеристика сопутствующей патологии	Эндокринная патология – 1 Сердечно-сосудистые заболевания – 2 Бронхолегочная патология – 3 Онкология – 4 Аутоиммунные заболевания – 5 Неврологическая патология – 6 Другие инфекционные заболевания (уточнить) – 7 Другая сопутствующая патология (уточнить) – 8
Ожирение	Есть – 1 Нет – 0
Повышение массы тела после перенесенного COVID-19	Да – 1 Нет – 0
Снижение массы тела после перенесенного COVID-19	Да – 1 Нет – 0
Сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) в анамнезе	Ишемическая болезнь сердца – 1 Артериальная гипертензия – 2 Хроническая сердечная недостаточность – 3 Инфаркт миокарда – 4 Инсульт – 5 Стенокардия – 6 Порок сердца – 7 Аритмия – 8
Прием терапии по поводу ССЗ	Не принимал – 0 Антикоагулянты – 1 Антигипертензивные препараты – 2 Статины – 3 Антиаритмические препараты – 4

	Укажите названия препаратов:
Заболевания почек	МКБ – 1 ХБП – 2 Гломерулонефрит – 3 Другие заболевания – 4
Бронхолегочная патология	Нет – 0 Бронхиальная астма (БА) – 1 Хр. обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) – 2 Саркоидоз – 3 Туберкулез в анамнезе – 4
Отягощенный аллергологический анамнез	Да – 1 Нет – 0
Вид аллергии	Пищевая – 1 Лекарственная – 2 На пыль – 3 На другой агент – 4
Курение	Нет – 0 Бросил – 1 Да – 2 Указать виды курения (сигареты, сигары, любой вид табака, насыпь и другие табачные изделия)
Число сигарет или пачек в сутки	
Длительность курения, лет	
Злоупотребление алкоголем	Да – 1 Нет – 0
Наркотики	Да – 1 Нет – 0
Статус пациента при обследовании	
Длительность периода после COVID-19 (месяцы)	
Рост (см)	
Вес (кг)	
Индекс массы тела	
Окружность шеи (см)	
Симптомы интоксикации	Нет – 0 Слабость – 1 Температура – 2 Потливость – 3 Повышенная утомляемость – 4
Респираторная симптоматика	Нет – 0 Одышка – 1 Кашель – 2 Боль в грудной клетке – 3

Неврологическая симптоматика	Нарушение сна – 1 Нарушение обоняния – 2 Нарушение вкуса – 3 Ухудшение памяти – 4 Головная боль – 5 Боль в спине или конечностях – 6 Слабость в конечностях – 7 Боль в мышцах – 8 Тревога и депрессия – 9 Другие – 10
Есть ли нарушения обоняния/вкуса на данный момент?	Нет – 0 Не могу воспринимать сладкое, соленое, горькое, кислое – 1 Не могу различать вкусовые оттенки (принадлежность продукта) – 2 При восстановлении обоняния возникли неприятные запахи у того, что ранее казалось приятным – 3 Какие запахи восстанавливались дольше других? (Укажите например: кофе, табак, мята, дым или др.)
Влияние потери вкуса и обоняния на настроение	Да – 1 Нет – 0
Были ли у Вас нарушения сна до заболевания COVID-19?	Нет – 0 Да – 1 Длительность нарушений сна и пробуждения (указать: месяцы, годы):
Какой была длительность Вашего сжедневного сна, включая время дневного сна	___ часов ___ минуты
Длительность периода засыпания в минутах	
Насколько часто Вам было трудно заснуть в течение 30 мин после того, как Вы легли в постель?	Никогда – 1 Не чаще одного раза в неделю – 2 Один-два раза в неделю – 3 Три и более раз в неделю – 4 Затрудняюсь с ответом – 0
Насколько часто Вам было трудно заснуть, после того как Вы проснулись среди ночи или ранним утром?	Никогда – 1 Не чаще одного раза в неделю – 2 Один-два раза в неделю – 3 Три и более раз в неделю – 4 Затрудняюсь с ответом – 0
Храпите ли Вы во сне?	Нет – 1 Да – 2 Не знаю – 0
Принимаете ли Вы снотворные препараты для того, чтобы заснуть?	Нет – 0 Да – 1 Если да, укажите препарат и его дозу:
Прием алкоголя	Да – 1 Нет – 0

Прием витамина D после госпитализации	Нет – 0 Да – 1 Препарат и доза
Отмечалось ли ухудшение течения хронических заболеваний на фоне заболевания COVID-19?	Нет – 0 Да – 1 Какое именно заболевание обострилось? (уточнить):
Выпадение волос	Да – 1 Нет – 0
Для женщин – нарушение менструального цикла	Да – 1 Нет – 0
Возникли ли у Вас какие-либо новые заболевания/проблемы со здоровьем после перенесенного заболевания COVID-19?	Нет – 0 Да – 1 Какое именно заболевание было диагностировано впервые? (уточнить)
Отмечали ли Вы сложности в обычных повседневных делах (в быту и на работе) после перенесенного COVID-19?	Нет - 0 Сложно сосредоточится - 1 Сложно сконцентрировать внимание - 2 Ощущали разбитость и «нечеткость мысли» - 3 Тяжелее, чем раньше решать интеллектуальные задачи - 4 Казалось, что ухудшилась память - 5 Казалось, что в голове все «как в тумане» - 6 Чувствовали себя уставшим с самого утра - 7 Уставали быстрее, чем до болезни при выполнении привычных дел - 8 Чувствовали нежелание браться за дело из-за «отсутствия сил» - 9 Испытываете частую раздражительность - 10 Другое - 11

Расширенная шкала статуса инвалидизации — Expanded Disability Status Scale, EDSS.

0.0 - Норма в неврологическом статусе (0 по всем функциональным системам).

1.0 - Признаков инвалидизации нет, минимальные признаки нарушений в одной ФС (1 уровень нарушений), исключая ФС «Функции мышления».

1.5 - Признаков инвалидизации нет, минимальные признаки нарушений (1 уровень) в более чем одной ФС, за исключением ФС «Функции мышления».

2.0 - Легкие признаки инвалидизации, нарушения 2 уровня в одной ФС, в остальных – 0 или 1.

2.5 - Легкие признаки инвалидизации, нарушения 2 уровня в двух ФС, в остальных – 0 или 1.

3.0 - Пациент ходячий с умеренными признаками инвалидизации, нарушения 3 уровня в одной ФС (остальные 0 или 1) либо нарушения 2 уровня в трёх или четырёх ФС, в остальных – 0 или 1.

3.5 - Пациент ходячий с умеренными признаками инвалидизации, нарушения 3 уровня в одной ФС и 2 уровня в одной или двух ФС; или нарушения 3 уровня в двух ФС; или нарушения 2 уровня в пяти ФС.

4.0 - Пациент ходячий, посторонней помощи не требует, самообслуживание сохранено. Проводит в повседневной активности около 12 часов в день несмотря на наличие тяжёлых нарушений (4 уровень) в одной ФС (остальные – 0 или 1) или сочетания менее выраженных нарушений, выходящих за рамки предыдущей ступени. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 500 м.

4.5 - Пациент ходячий, посторонней помощи не требует. Активен большую часть дня, может работать в течение полного рабочего дня. Возможна необходимость в небольшой помощи. Относительно серьёзные признаки инвалидизации, как правило проявляющиеся нарушениями 4 уровня в одной из ФС (остальные 0 или 1) или сочетанием менее выраженных нарушений, не выходящих в рамки предыдущей ступени. Может пройти без посторонней помощи или остановки около 300 м.

5.0 - Может пройти без посторонней помощи или остановки около 200 м. Повседневная активность нарушена (например, не может работать полный день без специальной помощи). Обычно 5 уровней нарушений в одной из ФС (остальные 0 или 1) или сочетание менее выраженных нарушений, не выходящих в рамки предыдущей ступени (4,0 баллов).

5.5 - Может пройти без посторонней помощи или остановки около 100 м. Активность в течение всего дня невозможна. Обычно 5 уровень нарушений в одной из ФС (остальные 0 или 1) или сочетание менее выраженных нарушений, не входящих в рамки предыдущей ступени (4,0 баллов).

6.0 - Есть необходимость периодической или односторонней поддержки (трость, костыли), чтобы пройти около 100 м с отдыхом или без. Обычно сочетание нарушений 3 уровня и выше более, чем в двух ФС.

6.5 - Ходьба с постоянной двусторонней поддержкой (трость костыли) около 20 м без отдыха. Как правило, сочетание нарушений 3 уровня и выше более, чем в двух ФС.

7.0 - Не может пройти более 5 м, даже с посторонней помощью. Прикован к инвалидной коляске, в которой передвигается самостоятельно. Повседневная активность в инвалидной коляске 12 часов в день. Обычно эквивалентно сочетанию нарушений 4 уровня и выше более, чем одной ФС. Очень редко нарушения 5 уровня только в пирамидной системе.

7.5 - Может пройти всего несколько шагов. Передвигается только в инвалидной коляске. Может нуждаться в помощи при передвижении. Не может находиться в инвалидной коляске в течение всего дня. Может потребовать инвалидное кресло с мотором. Обычно соответствует сочетанию нарушений 4 уровня и выше более, чем в одной ФС.

8.0 - Прикован к кровати или креслу, может быть транспортирован в инвалидной коляске. Может находиться вне постели большую часть дня. Основные функции самообслуживания сохранены. Активно пользуется руками. Как правило, соответствует сочетанию нарушений 4 уровня в нескольких ФС.

8.5 - Прикован к постели большую часть дня. В некоторой степени может пользоваться руками. Самообслуживание частичное. Обычно эквивалентно сочетанию нарушений 4 уровня в нескольких ФС.

9.0 - Беспомощный, прикованный к постели больной. Может вступать в контакт и есть. Соответствует сочетанию нарушений 4 уровня в большинстве ФС.

9.5 - Полнотью беспомощный, прикованный к постели больной. Неконтактен или не может есть/глотать. Нарушения 4 уровня практически во всех ФС.

10.0 - Смерть из-за рассеянного склероза.

Шкала влияния усталости

Шкала влияния усталости (FIS)

Fatigue Impact Scale (FIS)

С помощью нижеприведённых в вопросах мы хотели бы выяснить, насколько сильно усталость влияет на Вас в течение последнего месяца, включая сегодняшний день. Прочитайте внимательно каждое утверждение и отметьте крестиком только один ответ.

№ симптомы	никогда	редко	иногда	часто	всегда
1 У меня снижена умственная работоспособность	<input type="checkbox"/>				
2 У меня ощущение, что я стал/а более изолирован/а от социальных контактов	<input type="checkbox"/>				
3 Я вынужден/а уменьшить нагрузку на работе/другие обязанности	<input type="checkbox"/>				
4 Я стал/а более капризным/ой	<input type="checkbox"/>				
5 Мне сложно сосредоточиться в течение длительного времени	<input type="checkbox"/>				
6 У меня чувство, что я не могу ясно мыслить	<input type="checkbox"/>				
7 Я работаю менее эффективно (как в своей квартире, так и за её пределами)	<input type="checkbox"/>				
8 Приходится больше полагаться на других	<input type="checkbox"/>				
9 Мне сложно строить планы на будущее, так как усталость может помешать это осуществить	<input type="checkbox"/>				
10 Мои движения стали более неуклюжими и несогласованными	<input type="checkbox"/>				
11 Я стал/а забывчивым/ой	<input type="checkbox"/>				
12 Я стал/а более раздражительным/ой и быстро выхожу из себя	<input type="checkbox"/>				
13 Я вынужден/а более осторожно распределять физическую нагрузку	<input type="checkbox"/>				
14 Я стал/а неохотно участвовать в деятельности, требующей физической нагрузки	<input type="checkbox"/>				
15 Я стал/а неохотно принимать участие в общественной деятельности	<input type="checkbox"/>				
16 Требуются невероятные усилия, чтобы выйти из дома	<input type="checkbox"/>				
17 Мне стало трудно выдержать физическую нагрузку в течение длительного времени	<input type="checkbox"/>				
18 Мне трудно принимать решения	<input type="checkbox"/>				

19	У меня мало социальных контактов за пределами собственного дома	<input type="checkbox"/>				
20	Повседневные дела меня утомляют	<input type="checkbox"/>				
21	Я стал неохотно делать то, что требует обдумывания	<input type="checkbox"/>				
22	Я избегаю обременительных ситуаций	<input type="checkbox"/>				
23	У меня мышечная слабость	<input type="checkbox"/>				
24	Моё физическое самочувствие ухудшилось	<input type="checkbox"/>				
25	Мне трудно обходиться с чем-то новым	<input type="checkbox"/>				
26	Мне стало трудно завершать дела, требующие обдумывания	<input type="checkbox"/>				
27	Я чувствую себя не в состоянии удовлетворять запросам окружающих	<input type="checkbox"/>				
28	Мне стало труднее обеспечить финансовую поддержку для себя и своей семьи	<input type="checkbox"/>				
29	У меня снизилась сексуальная активность	<input type="checkbox"/>				
30	Мне трудно сосредоточиться при выполнении какой-либо работы	<input type="checkbox"/>				
31	Я стал/а хуже выполнять работу, требующей физической нагрузки	<input type="checkbox"/>				
32	Меня беспокоит, как другие оценивают мой внешний вид	<input type="checkbox"/>				
33	Мне стало труднее справляться с эмоциональной сферой жизни	<input type="checkbox"/>				
34	У меня ощущение, что я медленно думаю	<input type="checkbox"/>				
35	Мне трудно сосредоточиться	<input type="checkbox"/>				
36	Мне сложно полноценно участвовать в семейный мероприятиях	<input type="checkbox"/>				
37	Я вынужден ограничить свою физическую активность	<input type="checkbox"/>				
38	Мне требуются более частые или длительные периоды покоя/отдыха	<input type="checkbox"/>				
39	Я не в состоянии обеспечить свою семью эмоциональной поддержкой, как хотелось бы	<input type="checkbox"/>				
40	Незначительные трудности кажутся серьезными проблемами	<input type="checkbox"/>				

Оценка результатов: очень часто=4, часто=3, иногда=2, редко=1, никогда=0

Когнитивная функция: вопросы 1, 5, 6, 11, 18, 21, 26, 30, 34, 35 (0-40 баллов)

Физическое состояние: вопросы 10, 13, 14, 17, 23, 24, 31, 32, 37, 38 (0-40 баллов)

Психосоциальное состояние: вопросы 2, 3, 4, 7, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 25, 27, 28, 29, 33, 36, 39, 40 (0-80 баллов)

Общий балл: все вопросы (0-160 баллов)

Шкала сонливости

Шкала сонливости Epworth (ESS)

The Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Как часто случается с Вами, что Вы задремали или уснули в нижеприведенных ситуациях?

Если Вы никогда не были в подобной ситуации, пожалуйста, представьте себе, как быстро Вы задремали или уснули бы в данных обстоятельствах.

	никогда	редко	иногда	часто
Читая (сидя)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Смотря телевизор	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Спокойно сидя в общественном месте (театр или встреча)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В качестве пассажира в автомобиле (>1 часа без перерыва)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Отдыхая лежа во второй половине дня	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Беседуя с кем-либо (сидя)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Сидя после обеда (без употребления спиртного)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
В автомобиле, остановившись на несколько минут перед светофором	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

нет да

Обращались ли Вы к врачу из-за нарушения сна и бодрствования?

Было ли у Вас когда-либо диагностировано нарушение сна и бодрствования?

Если да, то какое:

Имеются ли у Вас другие заболевания? (пожалуйста перечислите)

_____	_____
_____	_____

Пожалуйста, укажите свое время сна:

в будни

Ложусь в постель _____ : _____ часов

выходные, отпуск

_____ : _____ часов

Встаю _____ : _____ часов

_____ : _____ часов

Принимаете ли Вы регулярно медикаменты?

да

нет

 Жалобы со стороны сердца/
артериального давления Заболевания дыхательных путей/
астма Аллергии Психические расстройства
(депрессия, тревога) Заболевания щитовидной железы Прием снотворных препаратовПожалуйста, укажите название
и дозы принимаемых лекарственных
препаратов

Шкала апатии

Шкала апатии*G. Starkstein et al., 1990*

1. Интересно ли Вам изучать что-либо новое?
2. Вас что-нибудь интересует?
3. Обеспокоены ли Вы своим состоянием?
4. Вкладываете ли Вы много сил в дела?
5. Вы всегда ищите какое-то занятие?
6. Ставите ли Вы цели и строите ли планы на будущее?
7. Есть ли у Вас желание к чему-то стремиться?
8. Есть ли у Вас энергия для повседневных дел?
9. Должен ли кто-нибудь ежедневно говорить Вам, что Вы должны делать?
10. Стали ли Вы безразличны к делам?
11. Вы ко многому утратили интерес?
12. Нуждаетесь ли Вы в побуждении, чтобы начать что-то делать?
13. Вы не счастливы и не печальны, а чувствуете нечто среднее?
14. Считаете ли Вы себя апатичным (безынициативным)?

Для вопросов 1–8 система подсчета следующая:

вовсе нет – 3 балла

немного – 2 балла

в известной мере да – 1 балл

в очень значительной степени да – 0 баллов.

Для вопросов 9–14:

вовсе нет – 0 баллов

немного – 1 балл

в известной мере да – 2 балла

в очень значительной степени да – 3 балла.

Апатия считается клинически значимой, если пациент набирает 14 баллов и более.

Шкала качества жизни

Опросник качества жизни (EQ-5D)**УКАЗАНИЕ: ЭТУ ФОРМУ ДОЛЖЕН ЗАПОЛНИТЬ ПАЦИЕНТ***

Отметьте галочкой один квадратик в каждом из разделов, приведенных ниже. Укажите также ответы, которые наилучшим образом отражают состояние Вашего здоровья на сегодняшний день.

1. Подвижность

1. У меня не возникает никаких проблем с передвижением
2. У меня есть некоторые затруднения при передвижении
3. Я полностью прикован к постели

2. Самообслуживание

1. У меня не возникает никаких проблем с самообслуживанием
2. У меня есть некоторые проблемы с умыванием или одеванием
3. Я совершенно не способен самостоятельно умываться или одеваться

3. Активность

1. У меня не возникает проблем с повседневной активностью
2. У меня возникают проблемы с повседневной активностью
3. Я совершенно не способен выполнять повседневные привычные обязанности

4. Боль/дискомфорт

1. Я не испытываю боли или дискомфорта
2. Я испытываю умеренные боли или дискомфорт
3. Я испытываю очень сильные боли или дискомфорт

5. Тревога/депрессия

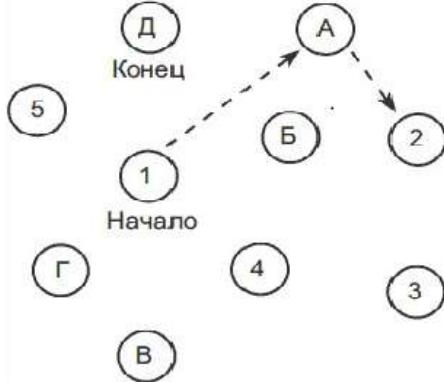
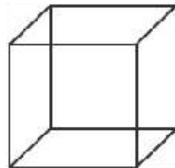
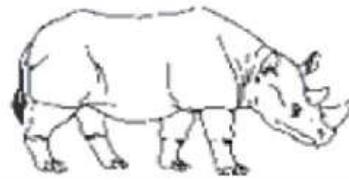
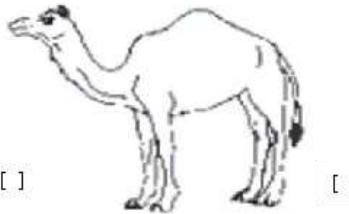
1. Я не испытываю тревоги или депрессии
2. Я испытываю умеренную тревогу или депрессию
3. Я испытываю очень сильную тревогу или депрессию

6. По сравнению с общим уровнем моего здоровья за последние 12 месяцев мое нынешнее состояние здоровья

1. Лучше
2. Примерно также
3. Хуже

Суммарный балл _____

Монреальская шкала оценки когнитивных функций

Зрительно-конструктивные/исполнительные навыки		Скопируйте куб		Нарисуйте ЧАСЫ (Десять минут двенадцатого) (3 балла)		БАЛЛЫ				
				<input type="checkbox"/> Контур <input type="checkbox"/> Цифры <input type="checkbox"/> Стрелки		<u> /5 </u>				
НАЗЫВАНИЕ		  		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>		<u> /3 </u>				
ПАМЯТЬ		Прочтите список слов, испытуемый должен повторить их. Делайте 2 попытки. Попросите повторить слова через 5 мин (см. ниже)		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	НЕТ баллов	
		<input type="checkbox"/> Попытка 1 <input type="checkbox"/> Попытка 2								
ВНИМАНИЕ		Прочтите список цифр (1 цифра/сек). Испытуемый должен повторить их в прямом порядке [] 2 1 8 5 4 Испытуемый должен повторить их обратном порядке [] 7 4 2							<u> /2 </u>	
		Прочтите ряд букв (1 буква/сек). Испытуемый должен хлопнуть рукой на каждую букву А Серийное вычитание по 7 из 100 4-5 правильных отв. = 3 балла; 2-3 правильных отв. = 2 балла; 1 правильный отв. = 1 балл; 0 правильных отв. = 0 баллов		Нет баллов при наличии >2 ошибок Ф Б А В М Н А А Ж К Л Б А Ф А К Д Е А А Ж Ф М О Ф А А Б [] 93 [] 86 [] 79 [] 72 [] 65					<u> /1 </u>	
РЕЧЬ		Повторите Я знаю только одно, что Иван – это тот, кто может сегодня помочь. Кошка всегда пряталась под диваном, когда собаки были в комнате.		<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>					<u> /2 </u>	
		Беглость речи. За одну минуту назовите максимальное количество слов, начинающихся на букву Л		<input type="checkbox"/> (N ≥ 11 слов)					<u> /1 </u>	
АБСТРАКЦИЯ		Что общего между словами, например: банан – яблоко = фрукты;		поезд – велосипед часы – линейка					<u> /2 </u>	
ОТСРОЧЕННОЕ ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ		Необходимо назвать слова БЕЗ ПОДСКАЗКИ		ЛИЦО	БАРХАТ	ЦЕРКОВЬ	ФИАЛКА	КРАСНЫЙ	Баллы только за слова без подсказки	<u> /5 </u>
ДОПОЛНИТЕЛЬНО ПО ЖЕЛАНИЮ		Подсказка категории Множественный выбор								
ОРИЕНТАЦИЯ		<input type="checkbox"/> Дата <input type="checkbox"/> Месяц <input type="checkbox"/> Год <input type="checkbox"/> День недели <input type="checkbox"/> Место <input type="checkbox"/> Город							<u> /6 </u>	
				Норма ≥26/30 Количество баллов <u> /30 </u>						
				Добавить 1 балл, если образование ≤12						

Приложение И

Госпитальная шкала тревоги и депрессии

Госпитальная Шкала Тревоги и Депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, и не по себе
 - 3 - все время
 - 2 - часто
 - 1 - время от времени, иногда
 - 0 - совсем не испытываю
2. Я испытываю страх, как то, что что-то ужасное может вот-вот случиться
 - 3 - определенно это так, я страх очень велик
 - 2 - да, это так, но страх не очень велик
 - 1 - иногда, но это меня не беспокоит
 - 0 - совсем не испытываю
3. Беспокойные мысли крутиются у меня в голове
 - 3 - постоянно
 - 2 - большую часть времени
 - 1 - время от времени и не так часто
 - 0 - только иногда
4. Я легко могу приесть и расслабиться
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь изредка, это так
 - 3 - совсем не могу
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь
 - 0 - совсем не испытываю
 - 1 - иногда
 - 2 - часто
 - 3 - очень часто
6. Я испытываю неудобчивость, мне постоянно нужно двигаться
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - наверно, это так
 - 1 - лишь в некоторой степени, это так
 - 0 - совсем не испытываю
7. У меня бывает внезапное чувство паники
 - 3 - очень часто
 - 2 - довольно часто
 - 1 - нетак уж часто
 - 0 - совсем не бывает

Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносит мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - это совсем нетак
2. Я способен расслабляться и увидеть в этом позитивном событии смысл
 - 0 - определенно, это так
 - 1 - наверно, это так
 - 2 - лишь в очень малой степени, это так
 - 3 - совсем не способен
3. Я испытываю бодрость
 - 3 - совсем не испытываю
 - 2 - очень редко
 - 1 - иногда
 - 0 - практически все время
4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно
 - 3 - практически все время
 - 2 - часто
 - 1 - иногда
 - 0 - совсем нет
5. Я не сплю за свой внешний вид
 - 3 - определенно, это так
 - 2 - я не уделяю этому столько времени, сколько нужно
 - 1 - может быть, я стал меньше уделять этому времени
 - 0 - я сплю за собой также, как и раньше
6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения
 - 0 - точно также, как и обычно
 - 1 - да, но в этой степени, как раньше
 - 2 - значительно меньше, чем обычно
 - 3 - совсем так не считаю
7. Я могу получить удовольствие от хороших книг, радио- или телепрограммы
 - 0 - часто
 - 1 - иногда
 - 2 - редко
 - 3 - очень редко

Количество баллов здесь _____

Количество баллов здесь _____

0-7 баллов →
 8-10 баллов → «субклинически выраженная тревога / депрессия»
 11 баллов и выше → «клинически выраженная тревога / депрессия»

Список пациентов

№ п/п	ФИО	№ и/б	год	№ п/п	ФИО	№ и/б	год
1	К-ио А.Д.	121201/A21	2021	88	К-ва Е.А.	75897/A16	2022
2	М-ов Е.М.	121135/A21	2021	89	Д-ов В.А.	78126/B20	2022
3	Ж-ко Е.А.	118771/A22	2021	90	Е-ая Ю.М.	80430/A20	2022
4	К-са Н.Ю.	42282/A23	2021	91	И-ва И.В.	68203/B22	2022
5	Л-ец И.В.	58981/A19	2021	92	Р-к Г.Е.	94863/A22	2022
6	В-ко И.И.	31897/A10	2021	93	М-ко А.М.	124655/A22	2022
7	В-ко Я.И.	94869/A22	2022	94	С-ов А.А.	114830/A21	2022
8	А-ша Н.И.	94866/A22	2022	95	Щ-на И.А.	81008/A19	2022
9	Ал-ов А.А.	94783/A22	2022	96	О-ик А.А.	72841/B15	2022
10	К-ий С.А.	80501/A18	2022	97	Т-ва М.П.	81629/B19	2022
11	К-ва Ю.В.	105509/A21	2022	98	К-на Т.О.	20760/A19	2022
12	К-ва С.А.	78343/A20	2022	99	З-ев Р.А.	16683/A23	2022
13	Б-ва Ю.Е.	21078/A19	2022	100	Ц-ли Л.С.	23226/A22	2022
14	К-ва Т.А.	4902/A19	2022	101	А-ов А.В.	119180/A22	2022
15	К-ва Т.С.	18081/A17	2022	102	Ж-на Е.С	87170/B21	2022
16	Л-ев С.В.	91680/A18	2022	103	М-ев С.М.	53214/B15	2022
17	Н-ов И.В.	96073/A19	2022	104	П-ва М.Л.	38632/B18	2022
18	Ф-ва О.П.	20659/A19	2022	105	М-ко В.А.	20310/B20	2022
19	А-ов А.А.	55766/A20	2022	106	Б-ва С.В.	22798/B22	2022
20	Т-ко И.А.	94781/A22	2022	107	Т-ва Н.В.	87172/B21	2022
21	Н-ва Т.А.	48780/A21	2022	108	К-ко С.С.	26454/B15	2022
22	В-ев А.О.	a67407/A21	2022	109	О-ик Е.А.	41754/B15	2022
23	З-ма Д.П.	58345/A21	2022	110	Л-ой А.А.	80344/A20	2022
24	М-ян А.А.	47938/A21	2022	111	Е-ов А.В.	17553/A20	2022
25	О-ко А.А.	74075/A20	2022	112	М-ва А.О.	50776/B21	2022
26	Т-ая М.Д.	13786/A22	2022	113	К-ва А.А.	48534/B21	2022
27	П-ва Ж.В.	13381/A22	2022	114	К-ва К.Э.	77342/B22	2022
28	Б-на В.И.	94792/A22	2022	115	М-ев Г.В.	59147/A20	2022
29	М-ва И.С.	62650/A22	2022	116	Г-на О.Е.	50757/B21	2022
30	Щ-ик О.И.	9442/A22	2022	117	Е-ва Е.В.	40427/A14	2022
31	И-ва С.В.	52667/A20	2022	118	С-ва П.Б.	16080/A23	2022
32	К-ва А.О.	48688/A22	2022	119	К-ва Н.А.	24401/A23	2022
33	Ж-ук А.Ю.	94801/A22	2022	120	К-ая М.Ю.	24509/A23	2022

34	А-ов А.В.	38620/A22	2022	121	С-ва Н.Л.	9472/A23	2022
35	Б-ин Д.Н.	76936/A20	2022	122	Л-ва И.В.	39281/A23	2022
36	Т-ва А.М.	103884/A22	2022	123	К-ко Д.М.	128817/B22	2022
37	Т-ко М.В.	26833/B22	2022	124	М-ва А.Г.	52519/B20	2022
38	И-ов В.В.	94165/A19	2022	125	Г-ва Т.Г.	3853/A18	2022
39	К-ев А.А.	10296/A10	2022	126	М-ва М.Г.	13404/A23	2022
40	К-ов А.В.	52433/C22	2022	127	П-ва Е.А.	20036/A23	2022
41	С-ин А.В.	94818/A22	2022	128	А-ва Е.В.	118892/A22	2022
42	А-ец Н.Г.	22687/A22	2022	129	К-ий Д.В.	33351/A23	2023
43	Р-ов И.Г.	19526/A19	2022	130	К-ев В.Н.	56290/A23	2023
44	Н-ый Е.З.	105438/A21	2022	131	П-ва Н.В.	112500/A23	2023
45	П-ая Ф.А.	94819/A22	2022	132	И-ин А.В.	18796/A23	2023
46	Р-ва И.В.	94821/A22	2022	133	К-ко В.И.	4596/A23	2023
47	Б-ий Е.	33374/A19	2022	134	К-ва М.Ю.	18548/A23	2023
48	К-ая Е.М.	34085/A21	2022	135	М-ич С.П.	15935/A23	2023
49	С-ва И.Г.	105878/A21	2022	136	Б-на Л.С.	27370/A23	2023
50	Г-ин С.И.	42598/A22	2022	137	Г-ев С.В.	16064/A23	2023
51	П-ов Д.И.	5300/A22	2022	138	Г-ко А.А.	39048/A23	2023
52	Р-ич С.Н.	40095/A18	2022	139	И-на С.А.	18744/A23	2023
53	Т-ых О.Н.	21713/A08	2022	140	Б-ый Г.В.	20997/A23	2023
54	Т-ин С.В.	57177/A22	2022	141	А-ва А.А.	21035/A23	2023
55	Ш-ко В.С.	19818/A20	2022	142	Д-ва О.И.	18448/A23	2023
56	В-ая Г.А.	94833/A22	2022	143	З-ва Е.М.	18634/A23	2023
57	А-ев А.В.	49635/A22	2022	144	У-ов А.В.	8211/A23	2023
58	М-ва Ю.В.	64965/A22	2022	145	В-ев Р.А.	2310/A23	2023
59	Ш-ва Ю.Ш.	63336/A22	2022	146	С-ва А.Г.	54314/B14	2023
60	Р-ва И.В.	117405/A21	2022	147	Н-ва Е.М.	20151/A23	2023
61	И-на А.Н.	2993/A11	2022	148	Р-на О.В.	112503/A23	2023
62	Р-ва А.Е.	14952/A22	2022	149	В-на Е.А.	25214/A17	2023
63	Г-ти Л.М.	46418/A22	2022	150	Г-ев Е.А.	6533/A23	2023
64	К-ий В.Е.	51147/A18	2022	151	П-ян И.Б.	36132/A14	2023
65	М-ва Л.А.	30452/A22	2022	152	К-ва О.А.	7234/A14	2023
66	Ф-ва К.М.	41281/A22	2022	153	Б-ва О.Н.	37029/A23	2023
67	К-ль Н.Н.	72683/A22	2022	154	Ф-ко Н.П.	5787/A23	2023
68	Г-ев В.Ю.	60585/A22	2022	155	А-ов Д.С.	29915/A16	2023
69	З-ая А.В.	82249/A22	2022	156	О-ва Т.А.	45135/A23	2023

70	Ч-ва И.Н.	46391/A16	2022	157	Ш-ва К.В.	44893/A23	2023
71	В-на А.Г.	90438/A22	2022	158	Г-ва И.Н.	44894/A23	2023
72	Л-на Д.В.	20504/A14	2022	159	М-ва А.А.	39283/A19	2023
73	В-ий А.А.	99912/A22	2022	160	З-ая Е.А.	44892/A23	2023
74	Л-ев Д.А.	93849/A22	2022	161	Д-ва А.К.	59417/A23	2023
75	Б-ва Л.В.	120553/A22	2022	162	Н-ая О.С.	59416/A23	2023
76	С-ов Н.М.	91715/A18	2022	163	Г-ич Д.	59874/A23	2023
77	К-ва Е.А.	56303/A23	2022	164	К-ва Д.И.	59414/A23	2023
78	Т-ев Р.А.	118898/A22	2022	165	Д-ва Е.В.	73458/A23	2023
79	М-ян П.Я.	19407/A22	2022	166	Т-ва А.А.	87373/A18	2023
80	К-на Е.С.	46911/A19	2022	167	И-ко М.А.	70690/A23	2023
81	Ч-ва А.О.	41124/B15	2022	168	К-ых Е.В.	70693/A23	2023
82	Ю-иф М.Ф.	52520/B20	2022	169	Л-ва П.Ю.	70696/A23	2023
83	К-ов И.Р.	80407/A20	2022	170	П-ов Н.К.	70709/A23	2023
84	П-ва Т.Ю.	62841/A21	2022	171	Л-ев Н.С.	59876/A23	2023
85	А-ев В.Е.	58213/A21	2022	172	В-ук А.Г.	70708/A23	2023
86	Е-ин Г.Б.	60453/A21	2022	173	Н-ва С.С.	70695/A23	2023
87	Щ-ин А.А.	30483/A20	2022	174	С-ов А.В.	70694/A23	2023

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2023623627

«Течение новой коронавирусной инфекции и
постковидного синдрома у пациентов с рассеянным
склерозом»

Правообладатель: **Федеральное государственное бюджетное
учреждение «Национальный медицинский
исследовательский центр имени В.А. Алмазова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации (RU)**

Авторы: **Малько Валерия Алексеевна (RU), Алексеева Татьяна
Михайловна (RU), Топузова Мария Петровна (RU), Бисага
Геннадий Николаевич (RU), Каронова Татьяна Леонидовна
(RU)**

Заявка № 2023622986

Дата поступления **15 сентября 2023 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **25 октября 2023 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

документ подписан электронной подписью
Сертификат 429b5a0fc3803364ea95083b73a4a37
Владелец: Зубов Олег Сергеевич
Действителен с 15.10.2023 по 02.08.2024

Ю.С. Зубов



«УТВЕРЖДАЮ»
 Первый заместитель Генерального директора ФГБУ
 «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России,
 Карпенко М.А. _____ 202____ г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Оценка вероятности тяжелого течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом.
2. Краткая аннотация: Разработан метод, оценивающий тяжесть течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом. Определены факторы риска у пациентов, приводящих к более тяжелому течению COVID-19.
3. Эффект от внедрения: Разработанный метод позволит выявить группы риска среди пациентов с рассеянным склерозом для своевременной помощи, коррекции лечения и диагностики.
4. Место и время использования предложения: Отделение медицинской реабилитации пациентов с нарушением функции центральной нервной системы ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
5. Форма внедрения: обследование и ведение пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза.

Автор: Малько В.А. – очный аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Малько В.А.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением медицинской
реабилитации пациентов с нарушением функции
центральной нервной системы
Врач-невролог

Павлова Т.А.

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по научной работе
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России, академик РАН, профессор,
 д.м.н.,
 Конрадсвальд О.А. _____ 2024 г.



АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
 В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: разработка комплексной методики оценки рисков тяжелого течения новой коронавирусной инфекции и тактики обследования пациентов с рассеянным склерозом.
2. Краткая аннотация: полученные сведения о течении рассеянного склероза после перенесенной новой коронавирусной инфекции позволили разработать методику обследования на основе факторов риска более тяжелого течения инфекции позволяет сделать прогноз и скорректировать лечение.
3. Эффект от внедрения: данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют выработать алгоритм обследования для выявления особенностей рассеянного склероза и тактики ведения пациента.
4. Место и время использования предложения: научно-исследовательская лаборатория неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова».
5. Форма внедрения: разработана методика обследования на основе факторов риска более тяжелого течения инфекции, позволяющая сделать прогноз и коррекцию лечения пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза.

Автор: Малько В.А. – очный аспирант
 кафедры неврологии с клиникой
 ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 Минздрава России

Малько В.А.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
 Заведующий НИЛ неврологии и нейрореабилитации
 РНХИ им. А.Л. Поленова –
 филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
 д.м.н., профессор

Янишевский С.Н.

«26» января 2024г.



**АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ**

1. Наименование предложения: обучающая программа по влиянию новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза.
2. Краткая аннотация: основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации о влиянии новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза используются при изучении дисциплины «Неврология».
3. Эффект от внедрения: модель для выявления особенностей рассеянного склероза помогает обучающемуся выбрать верную тактику ведения пациента и способствует повышению уровня знаний о демиелинизирующих заболеваниях.
4. Место и время использования предложения: кафедра неврологии с клиникой
5. Форма внедрения: данные о влиянии новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза внедрены в учебный процесс при изучении дисциплины «Неврология» в форме лекций.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза.

Автор: Малько В.А. – очный аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России

Малько В.А.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий кафедрой неврологии с клиникой
д.м.н., профессор

Алексеева Т.М.

Заместитель директора ИМО
по учебной и методической работе,
декан лечебного факультета
«НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России
д.м.н., доцент

Кухарчик Г.А.

«26» апреля 2024г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач

Федерального государственного бюджетного
учреждения здравоохранения Санкт-Петербургская
клиническая больница Российской академии наукЧагуанова О.А.  2024г.АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Алгоритм ведения пациентов с рассеянным склерозом на фоне новой коронавирусной инфекции.
2. Краткая аннотация: Предложенная модель представляет собой инструмент для оценки риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом. Модель основана на анализе наличия сопутствующих заболеваний, возраста пациента, индекса массы тела и клинических симптомов.
3. Эффект от внедрения: Используя клинические параметры, модель помогает врачам и медицинскому персоналу определить потенциальный риск развития тяжелых форм COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом и позволяет принять более эффективные меры по тактике ведения и лечению пациентов с рассеянным склерозом.
4. Место и время использования предложения: Отделение неврологии
5. Форма внедрения: обследование и ведение пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза.

Автор: Малько В.А. – аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России



Малько В.А.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением неврологии, к.м.н.



Шишким А.Б.
«16.07.2024г.

Федеральное государственное
бюджетное учреждение
"Северо-Западный окружной
научно-клинический центр имени
Л.Г. Соколова Федерального
медицинско-биологического агентства"
194291, г. Санкт-Петербург, пр. Культуры, д. 4
Тел. (812) 559-97-43

«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора, медицинский
директор ФГБУ "Северо-Западный окружной
научно-клинический центр имени Л.Г.Соколова
Федерального медицинско-биологического агентства"

Ратников В.А.



2024г.

АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ
В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: Алгоритм ведения пациентов с рассеянным склерозом на фоне новой коронавирусной инфекции.
2. Краткая аннотация: Предложенная модель представляет собой инструмент для оценки риска тяжелого течения COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом. Модель основана на анализе наличия сопутствующих заболеваний, возраста пациента, индекса массы тела и клинических симптомов.
3. Эффект от внедрения: Используя клинические параметры, модель помогает врачам и медицинскому персоналу определить потенциальный риск развития тяжелых форм COVID-19 у пациентов с рассеянным склерозом и позволяет принять более эффективные меры по тактике ведения и лечению пациентов с рассеянным склерозом.
4. Место и время использования предложения: Отделение неврологии ФГБУ "Северо-Западный окружной научно-клинический центр имени Л.Г. Соколова Федерального медицинско-биологического агентства".
5. Форма внедрения: обследование и ведение пациентов с рассеянным склерозом.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Влияние новой коронавирусной инфекции на течение рассеянного склероза.

Автор: Малько В.А. – аспирант
кафедры неврологии с клиникой
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»
Минздрава России


Малько В.А.

Руководитель подразделения – базы внедрения:
Заведующий отделением неврологии, д.м.н.


Кучеренко С.С.

«11 » июля 2024г.