

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

На правах рукописи

АМОСОВА  
НАДЕЖДА ВЛАДИМИРОВНА

ПОРАЖЕНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ПРИ  
КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

3.1.24. Неврология

ДИССЕРТАЦИЯ  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, доцент  
Кучеренко Станислав Сергеевич

Санкт-Петербург

2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Этиология и патогенез поражения нервной системы у пациентов с коронавирусной инфекцией .....	12
1.2 Клинические варианты поражения нервной системы у больных коронавирусной инфекцией .....	23
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1 Характеристика обследованных пациентов .....	36
2.2 Клинико-неврологическое обследование .....	37
2.3 Электронейромиография .....	40
2.4 Статистический анализ полученных результатов.....	44
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	46
3.1 Основные характеристики основной и контрольной групп .....	46
3.1.1 Клиническая картина поражения периферической нервной системы у пациентов основной группы.....	47
3.1.2 Клиническая картина поражения периферической нервной системы у пациентов контрольной группы.....	56
3.2 Влияние тяжести течения коронавирусной инфекции на развитие патологии периферической нервной системы .....	62
3.3 Влияние сроков развития симптоматики при коронавирусной инфекции на течение патологии периферической нервной системы .....	65
3.4 Результаты статистического анализа показателей основной группы с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена .....	68
3.5 Сравнительный анализ показателей основной и контрольной групп .....	70
3.6 Результаты электронейромиографического исследования периферической нервной системы у пациентов основной и контрольной групп .....	72

3.7 Алгоритм ведения пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне коронавирусной инфекции для оптимизации клинико-диагностического обследования.....	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	88
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	97
ВЫВОДЫ .....	102
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	103
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	105
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	107
СПИСОК ПАЦИЕНТОВ.....	129

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

Частота неврологических осложнений коронавирусной инфекции варьирует от 15% до 57% наблюдений и приводит к увеличению вероятности госпитализации, удлиняет сроки стационарного лечения и повышает риски летального исхода (Алексеева Т.М. и др., 2020; Стрижаков Л.А. и др., 2024; Frontera J.A. et al., 2021). Патология нервной системы встречается как в остром периоде заболевания, так и при развитии постковидного синдрома (Гусев Е.И. и др., 2021, Митрофанова Л.Б. и др.).

На фоне коронавирусной инфекции возможно поражение как центральной нервной системы (ЦНС), так и периферической нервной системы (ПНС) (Меркулова Д.М. и др., 2020; Мартынов М.Ю. и др., 2022, Lu R. et al., 2020, Frithiof R. et al., 2021). Среди нозологических форм патологии ПНС чаще встречались невропатии черепных нервов, невропатии периферических нервов конечностей, поражение корешков спинномозговых нервов и сплетений, синдром Гийена-Барре (Гончарова З.А. и др., 2024; Guerrero J.I. et al., 2021). Результаты протонной магнитно-резонансной спектроскопии пациентов с COVID-19 продемонстрировали выраженные метаболические изменения в нервной ткани (Трофимова Т.Н. и др., 2023). На текущий момент основные данные о патологии ПНС у пациентов с коронавирусной инфекцией основываются на ретроспективном анализе историй болезней.

Одним из ведущих методов диагностики патологии ПНС является электронейромиография, которая позволяет установить уровень поражения периферического нерва, характер и степень повреждения нервного волокна. На данный момент отсутствуют данные об особенностях электронейромиографической картины патологии ПНС у пациентов с коронавирусной инфекцией.

Одной из частых жалоб, с которой пациенты обращаются за медицинской помощью при поражении ПНС, является боль. На фоне коронавирусной инфекции болевой синдром различной локализации отмечался у трети пациентов (Tamer A

Gheita et al., 2021). Учитывая различные этиопатогенетические варианты боли, важным условием эффективного лечения является установление ее причины (Живолупов С.А. и др., 2020; Спирин Н.Н. и др., 2022). Сложные патофизиологические механизмы формирования нарушений чувствительности при COVID-19 включают в себя системное воспаление, прямое вирусное воздействие, гиперкоагуляцию и микрососудистое повреждение, что в совокупности приводит к быстрому формированию нейропатического компонента болевого синдрома (Путилина М.В. и др., 2022). На фоне коронавирусной инфекции частота развития тревожных и депрессивных нарушений увеличилась и составила 42% и 45% соответственно (Дмитриев М.Н. и др., 2024; Lai C.C. et al., 2020; Deng J. et al., 2020). Группой авторов был предложен термин «депрессия-боль», отражающий частое сочетание депрессивных нарушений и болевого синдрома (Rudy T.E. et al., 1988). Таким образом, одновременно с определением интенсивности болевого синдрома необходимо исключение нейропатического компонента боли, аффективных нарушений.

Представляется актуальной проспективная оценка поражения ПНС на фоне коронавирусной инфекции для установления особенностей течения данной патологии, верификации факторов риска неблагоприятного развития заболевания и определения объема клинико-диагностических мероприятий для последующего назначения комплексной терапии.

### **Степень разработанности темы исследования**

Изучение повреждения нервной системы при коронавирусной инфекции началось с первых месяцев пандемии. Каждый подъём заболеваемости COVID-19 имел свои особенности в зависимости от свойств, доминирующих геновариантов (Карпова Л.С. и др., 2023). Вначале основное внимание уделялось нарушениям со стороны центральной нервной системы (таким как инсульт, энцефалит, миелит и др.), а также острой воспалительной демиелинизирующей полирадикулоневропатии. Это объяснялось значительным влиянием COVID-19 на тяжесть, исход и прогноз этих заболеваний. Патологию ПНС было предложено разделить на 4 группы:

краниальные невропатии, синдром Гийена-Барре, другие периферические невропатии, поражение корешков спинномозговых нервов и сплетений (Guerrero J.I. et al., 2021). Изучение поражения черепных нервов позволило установить вовлечение в патологический процесс любого из них, при этом чаще встречалась невропатия обонятельного (I), лицевого (VII), языкоглоточного (IX), зрительного (II) и блуждающего (X) нервов (Lu R. et al., 2020). Описаны случаи множественной краниальной невропатии в структуре синдрома Миллера Фишера или синдрома Гийена-Барре (Гончарова З.А. и др., 2024; Mahammedi A. et al., 2020). Со стороны периферических нервов наиболее часто встречалась патология локтевого, лучевого, седалищного и срединного нервов (Malik G.R. et al., 2020). У части пациентов с тяжелой формой COVID-19 была диагностирована полиневропатии критических состояний (ПКС), характеризующаяся медленным восстановлением и глубокой инвалидизацией (Frithiof R. et al., 2021).

Большинство работ, посвященных изучению поражения периферической нервной системы у пациентов с коронавирусной инфекцией, основаны на ретроспективной оценке медицинской документации, описании отдельных клинических случаев или их небольшой серии, при этом электронейромиография проводилась на выборке небольшого объема (Гончарова З.А. и др., 2024; Gutiérrez-Ortiz C. et al., 2020; Guerrero J.I. et al., 2021; Frithiof R. et al., 2021; Hegna E. et al., 2023).

В настоящее время взаимосвязь между выраженностью поражения ПНС и тяжестью коронавирусной инфекции, а также особенности клинической и электронейромиографической картины заболевания остаются недостаточно изученными. Вследствие изложенных причин в клинической практике возникают трудности в диагностике и курации пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции.

Цель исследования: оптимизация диагностики патологии периферической нервной системы при коронавирусной инфекции с учетом разработанного клинικο-диагностического алгоритма.

### **Задачи исследования**

1. Изучить структуру патологии ПНС, особенности болевого синдрома и тревожно-депрессивных нарушений у пациентов с коронавирусной инфекцией.
2. Уточнить факторы риска неблагоприятного течения патологии ПНС у пациентов с коронавирусной инфекцией.
3. Разработать клинико-диагностический алгоритм обследования пациентов с патологией ПНС при коронавирусной инфекции с учетом клинических и электронейромиографических данных.

### **Научная новизна исследования**

Дополнены представления о патологии ПНС на исследованной выборке у пациентов на фоне новой коронавирусной инфекции в Российской популяции. Проведена сравнительная оценка структуры и выраженности поражения ПНС у пациентов с COVID-19. Среди нозологических форм преобладали невропатии тройничного нерва (16,5%), с преимущественным поражением второй ветви, и наружного кожного нерва бедра (16,5%), а также малоберцового (9,3%), локтевого (8,3%), лицевого (7,2%), срединного (7,2%), большого ушного (5,2%), бедренного (3,1%), лучевого (2,1%) и большеберцового (1%) нервов. Установлено, что ранний дебют неврологической симптоматики, тяжелое течение коронавирусной инфекции, мужской пол и фактор табакокурения являются предикторами неблагоприятного прогноза патологии ПНС ( $p < 0,05$ ). По результатам корреляционного анализа установлены прямые положительные связи между выраженностью боли и нейропатическим компонентом болевого синдрома ( $r=0,43$ ,  $p < 0,001$ ), выраженностью боли и тревожно-депрессивными расстройствами ( $r=0,29$ ,  $p < 0,001$ ;  $r=0,24$ ,  $p < 0,05$ ), нейропатическим компонентом боли и тревогой ( $r=0,35$ ,  $p < 0,001$ ), что доказывает их взаимосвязь. Разработан алгоритм обследования пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

### **Теоретическая и практическая значимость результатов исследования**

Установлена структура и характер поражения ПНС при новой коронавирусной инфекции. В клинической картине встречались моновневропатии (72,1%), множественные невропатии (14,4%), полиневропатии (11,4%), мультиневропатии (2,1%). Для клинической картины невропатий характерно раннее формирование нейропатического компонента болевого синдрома (49,4%) и высокая частота тревожно-депрессивных нарушений (71,1% и 21,6% соответственно). Мужчины и пациенты с фактором табакокурения переносили коронавирусную инфекцию тяжелее и с ранним началом симптоматики со стороны ПНС ( $p < 0,05$ ). Чем раньше манифестировали двигательные нарушения ( $p < 0,001$ ) и расстройства чувствительности ( $p < 0,05$ ) в дебюте коронавирусной инфекции, тем тяжелее было поражение ПНС. По данным ЭНМГ поражение сенсорных нервных волокон наблюдалось у 47 пациентов (48,4%), изолированное поражение моторных волокон у 2 пациентов (2,1%), смешанный характер поражения – у 48 пациентов (49,5%). Легкая степень поражения нервного волокна наблюдалась в 31,0% наблюдений, умеренная в 34,0%, выраженная в 35,0%. Преобладал смешанный характер повреждения (38,2%), затем следовала демиелинизация (35,0%) и аксонотмезис (26,8%).

На основании полученных данных разработан клинико-диагностический алгоритм обследования пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции. Установленный алгоритм позволяет оптимизировать оценку состояния ПНС, определить основные факторы неблагоприятного развития заболевания, объем инструментальной диагностики.

### **Методология и методы исследования**

Дизайн исследования представлен проспективным комплексным клинико-неврологическим, нейропсихологическим, инструментальным обследованием пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции.



Диссертационное исследование было выполнено в семь этапов. На первом этапе проведен анализ актуальной отечественной и зарубежной литературы по теме исследования. На втором этапе выполнен анализ клинических случаев патологии ПНС у пациентов с коронавирусной инфекцией. На третьем этапе осуществлен отбор пациентов в группы исследования с учетом критериев включения и исключения. На четвертом этапе проведено комплексное клинико-неврологическое и нейропсихологическое обследование с определением степени поражения ПНС по критериям тяжести моторной и сенсорной невропатии, интенсивности болевого синдрома, наличия нейропатического компонента боли, степени тревожно-депрессивных нарушений. На пятом этапе выполнена инструментальная диагностика при помощи стимуляционной электронейромиографии на аппарате Keypoint G4 для уточнения топического диагноза и определения актуальности, степени выраженности и характеристик поражения периферических нервов. На шестом этапе проведен статистический анализ полученных данных, установлены клинические особенности течения патологии ПНС, факторы риска неблагоприятного развития заболевания и определен объем диагностических мероприятий для получения оптимальной информации с целью подбора комплексной терапии. На седьмом этапе с учетом полученной информации был сформирован клинико-диагностический алгоритм обследования пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции.

Исследование проведено в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Структура патологии ПНС при коронавирусной инфекции представлена моновневропатиями, множественными невропатиями, полиневропатиями, мультиневропатиями с преимущественными поражениями тройничного нерва и наружного кожного нерва бедра.

2. Для патологии ПНС характерно раннее формирование невропатического компонента болевого синдрома и высокая частота тревожно-депрессивных нарушений на фоне коронавирусной инфекции.

3. Выраженность клинических проявлений патологии ПНС зависит от тяжести коронавирусной инфекции, сроков дебюта симптоматики, пола и фактора табакокурения.

4. Разработанный алгоритм позволяет обеспечить индивидуальное диагностическое сопровождение пациента с патологией ПНС при коронавирусной инфекции.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативным объемом выборки, а также их современной математической и статистической обработкой.

Результаты диссертационного исследования доложены и обсуждены на научно-практической конференции «Мультидисциплинарный подход в терапевтической практике» (Санкт-Петербург, 2024); научно-практической конференции с международным участием «Неврология XXI века: актуальные вопросы, достижения и инновации» (Санкт-Петербург, 2024); заседании Ассоциации неврологов Санкт-Петербурга и Ленинградской области (Санкт-Петербург, 2024); научно-практической конференции «VII Петербургский медицинский инновационный форум» (Санкт-Петербург, 2024).

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты диссертационного исследования внедрены в практику инфекционного отделения №5 СПб ГБУЗ «Клиническая инфекционная больница им. С.П. Боткина», неврологического отделения, терапевтического отделения №1 центральной поликлиники и многопрофильного терапевтического отделения ВММЦ ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России, отделения общей врачебной практики СПб ГБУЗ «Городская поликлиника №77 Невского района». Выводы и

практические рекомендации диссертационного исследования излагаются в образовательном процессе на кафедре неврологии с клиникой ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, используются в работе научно-исследовательской лабораторией неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова.

### **Публикации**

По теме диссертационного исследования опубликовано 3 печатные работы в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертационная работа состоит из введения, 4 глав (обзора литературы, материалов и методов, результатов исследования, обсуждения результатов исследования), выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста. Список литературы содержит 214 источников. Диссертация содержит 12 таблиц и 20 рисунков.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Этиология и патогенез поражения нервной системы у пациентов с коронавирусной инфекцией

В декабре 2019 года в китайском городе Ухань были зафиксированы первые случаи атипичной пневмонии, вызванные неустановленным инфекционным агентом. 7 января 2020 года китайские эпидемиологи установили, что возбудителем пневмонии является новый вид коронавируса, который в дальнейшем получил название SARS-Cov-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2, что в переводе означает тяжелый острый респираторный коронавирус-синдром 2. Инфекция оказалась высококонтагиозной, что способствовало ее быстрому распространению. К 20 января 2020 года появилась информация о возможности передачи коронавируса от человека к человеку. Также стали появляться данные о подтвержденных случаях инфицирования в других странах, в частности в США, Таиланде, Франции и др. Уже 30 января 2020 года всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) присвоила обстановке статус чрезвычайной ситуации в области общественного здравоохранения (<https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020>). А к 11 марта 2020 года ВОЗ присвоила эпидемии статус пандемии (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>, <https://reliefweb.int/report/world/coronavirus-disease-2019-covid-19-situation-report-61-21-march-2020>, Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023). К этому моменту насчитывалось 16 миллионов подтвержденных случаев инфицирования. Несмотря на принятые меры, направленные на предотвращение распространения инфекции, включавшие ограничение авиасообщения и работы ряда организаций, отмену массовых мероприятий, активное выявление и изоляцию заболевших и контактных лиц, а в некоторых странах даже введение общенационального карантина — коронавирусная

инфекция продолжала распространяться. Наблюдалось несколько подъемов заболеваемости, связанных с мутацией вируса и появлением его новых вариантов.

Количество вариантов SARS-CoV-2 превышает 1000 различных генетических линий. Большинство зарегистрированных мутаций SARS-CoV-2 не имеет функционального значения. Основываясь на контагиозности, патогенности, отношении к нейтрализующей активности антител, было предложено выделять варианты, вызывающие обеспокоенность (VOC – variant of concern), и варианты, вызывающие интерес (VOI – variant of interest). Варианты альфа- (впервые обнаружена в Великобритании в сентябре 2020), бета- (впервые обнаружена в ЮАР в мае 2020), гамма- (впервые обнаружена в Бразилии в ноябре 2020), дельта- (впервые обнаружена в Индии в октябре 2020) и омикрон (впервые обнаружена в ЮАР и Ботсване в ноябре 2021) отнесены к вариантам VOC. Варианты лямбда и мю - относят к VOI (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023).

К 11.07.2022, число зарегистрированных случаев заболевания составляло 537498958 в мире и 18465308 в России, при этом общее число летальных исходов – 5977800 (<https://yandex.ru/maps/covid19?ll=49.773925%2C52.017013&z=2.8>). Несмотря на то, что в России уровень заболеваемости сейчас находится на низких значениях, риск ухудшения эпидемиологической ситуации сохраняется.

Для предотвращения ухудшения эпидемиологической ситуации целесообразно дальнейшее изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, совершенствование методов профилактики и лечения.

Еще 18 лет назад было обнаружено большое количество коронавирусов (SARSr-CoVs), естественным резервуаром которых являются летучие мыши (Paraskevis D. et al., 2020, W. Li et al., 2005). SARS-CoV-2 стал седьмым представителем семейства коронавирусов, способным инфицировать человека (Menachery V.D. et al., 2015, Wang N. et al., 2018). Из них четыре коронавируса человека: NL63, HKU1, 229E и OC43 – как правило вызывают симптомы обычной простуды, а остальные три ответственны за вспышки инфекционных заболеваний, включая атипичную пневмонию в 2002 и 2003 годах (SARS-CoV), MERS в 2012 году

(MERS-CoV) и COVID-19 (SARS-CoV-2) (Lu R. et al., 2020).

В ноябре 2002 года в китайской провинции Гуандун были выявлены первые случаи ранее неизвестного заболевания: тяжелого острого респираторного синдрома - ТОРС или Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) (Bolles M. et al., 2011). В результате сотрудничества ученых из лабораторий разных стран 16 апреля 2003 года ВОЗ объявила возбудителем «атипичной пневмонии» новый штамм вируса SARS-CoV, относящийся к семейству коронавирусов ([http://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_08\\_15/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html)). К 2003 году было зарегистрировано 8422 случая ТОРС в 30 странах с 916 (10,9%) смертельными исходами ([www.who.int/csr/sars/country/2003\\_08\\_15/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html)). Наиболее широкое распространение ТОРС получил в странах Юго-Восточной Азии и в Северной Америке. Последние случаи атипичной пневмонии, вызванной SARS-CoV, были зарегистрированы в 2004 году.

В 2012 году был описан первый случай Ближневосточного респираторного синдрома (БВРС). Возбудителем являлся представитель рода Betacoronavirus, получивший название MERS-CoV. К 2015 году заболевание было выявлено в 16 странах (в основном на востоке Саудовской Аравии) у 1418 пациентов, при этом летальность составляла 38% (Львов Д.К. и др, 2015). Циркуляция возбудителя в популяции продолжается.

По уровню патогенности вышеописанные вирусы относятся ко II группе.

Размер генома коронавирусов, представленный одноцепочечной РНК, составляет от 26,4 до 31,7 тысяч пар нуклеотидов, что делает его самым крупным среди РНК-вирусов (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023, Corum J. et al., 2020). SARS-CoV-2 относится к семейству Coronaviridae, роду Betacoronavirus, подроду Sarbecovirus и отличается от SARS-CoV строением генома и репликацией достаточно сильно, чтобы считаться новым бетакоронавирусом, инфицирующим человека (Lu R. et al., 2020). Вышеуказанные изменения являются следствием эволюции вируса и лежат в основе особенностей патогенеза патологического процесса, клинических проявлений заболевания, формирования

иммунного ответа, эпидемиологического процесса (Карпова Л.С. и др., 2023).

Основными этапами жизненного цикла коронавирусов являются фиксация с проникновением в клетку хозяина, трансляция, транскрипция и репликация генома вируса; трансляция структурных белков вируса; сборка и высвобождение вириона (Weiss S.R. et al., 2005).

Внешний слой коронавируса формирует структурный S-белок, выполняющий защитную функцию РНК (Хайтович А. Б., 2020). Структура белка представлена остроконечным спайк-гликопротеином из аминокислот, S1 субъединицей для взаимодействия с рецептором и S2 субъединицей (J. Lan et al., 2020). Особенностью S-белка SARS-CoV-2 является наличие функционального фуринового фрагмента между S1/S2. За счет нового «муциноподобного домена» у вируса появляется дополнительная защита и способность ускользать от иммунного ответа, что повышает его контагиозность (Graham R.L. et al., 2010).

Проникновение вируса в клетку-мишень происходит за счет связывания субъединицы S1 и специфического рецептора ангиотензин-превращающего фермента 2 человека (ACE2). В результате начинаются конформационные изменения в субъединице S2 и активация фурин-фермента для разрушения S белка трансмембранной протеазой серинового подтипа 2 (TMPRSS2). В результате происходит слияние оболочки коронавируса и клеточной мембраны клетки (Du L. et al., 2009).

Именно наличие ACE2 на клетках-мишенях обеспечивает тропизм вируса (Курдюкова Л.В. и др., 2023). Наличие ACE2 описано в паренхиме легких, почках, поджелудочной железе, тонком кишечнике, яичках и сосудистом эпителии, а также в ЦНС, включая нейроны и глиальные клетки (Zubair A.S. et al., 2020). Положительный заряд S-белок SARS-CoV-2 больше, чем у SARS-CoV, что увеличивает тропность белка к отрицательно заряженным участкам других молекул (Hassanzadeh K. et al., 2020). Сродство SARS-CoV-2 с рецептором ACE2 на 30% выше, чем для белка SARS-CoV. Это может способствовать большей нейротропности SARS-CoV-2 (Hassanzadeh K. et al., 2020).

Еще одной особенностью SARS-CoV-2 стала возможность взаимодействовать

с другими рецепторами, например, CD147. Связывание CD147 с S-белком способствует проникновению SARS-CoV-2 в клетку. С одной стороны, это альтернативный путь инвазии вируса, а с другой - новая мишень для специфических лекарственных препаратов в лечении COVID-19 (Wang K. et al., 2020).

Таким образом, отличительными чертами SARS-CoV-2 являются эволюционные изменения структуры генома и возможностей репликации в клетке-мишени, наличие видоизменного рецептор-связывающего домена у S1 субъединицы. Высокая контагиозность SARS-CoV-2 также объясняется возможностью взаимодействия сразу с несколькими рецепторами клетки хозяина, увеличивая тропность и трансмиссивность вируса. Следствием приобретенных особенностей стала возможность инфекции вызывать множество иммунных нарушений, отягощающих течение инфекционного процесса, вариабельность клинической симптоматики и степени тяжести патологического процесса, а также возможность поражения различных органов и систем организма человека, включая центральную и периферическую нервную системы (Хайтович А.Б., 2020, Трофимова Т.Н. и др, 2023).

Выделять вирус в окружающую среду может как болеющий человек, так и бессимптомный носитель (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023).

Чаще всего SARS-CoV-2 передается воздушно-капельным путем при кашле, чихании и разговоре на расстоянии менее 2 метров. Возможен контактно-бытовой путь передачи во время рукопожатий и при других видах контакта с зараженным человеком. Вероятность инфицирования посредством фекально-орального механизма считается низкой (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023).

У медицинских работников высокий риск заражения связан с длительным контактом с зараженными людьми в процессе выполнения профессиональных обязанностей (Платонова Т.А. и др., 2023).

Клиническая картина COVID-19 разнообразна. Чаще наблюдается



бессимптомное, легкое или среднетяжелое течение (Wang W. et al., 2020; Huang C. et al., 2020). Наиболее распространенными симптомами у пациентов являются лихорадка, сухой кашель, усталость, диарея, изменение вкуса и/или обоняния, конъюнктивит (Lauer S.A. et al., 2020). У пациентов с тяжелой формой инфекции и сопутствующими заболеваниями могут развиваться осложнения, в том числе острый респираторный дистресс-синдром (ОРДС), полиорганная недостаточность, тромбозы, ассоциированные с выработкой антител к фосфолипидам (Tay M.Z. et al., 2020; Guzik T.J. et al., 2020; Zhang Y. et al., 2020). В основе таких осложнений лежит дисрегуляция иммунной системы (Станевич О.В. и др., 2023). В лабораторных показателях на фоне коронавирусной инфекции часто отмечается повышение С-реактивного белка, ЛДГ, ферритина, D-димера и прокальцитонина, а снижение уровня CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> Т-клеток является предиктором неблагоприятного течения заболевания (Chen G. et al., 2020).

При COVID-19 наблюдается диффузное альвеолярное повреждение с одновременным тяжелым поражением сосудистого русла (Mao L. et al., 2020). Выделяют следующие варианты COVID-19: сердечная, мозговая, кишечная, почечная, печеночная, диабетическая, тромбоэмболическая (при тромбоэмболии легочной артерии), септическая (при отсутствии бактериального или микотического сепсиса), кожная (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023).

Культивирование SARS-CoV-2 в искусственных условиях на клеточных линиях различных органов человека и животных продемонстрировало способность вируса умеренно реплицироваться в клетках нейронов, что частично может объяснять неврологические проявления у пациентов с COVID-19 (Chu H. et al., 2020).

Существуют различные пути, через которые SARS-CoV-2, предположительно, проникает в ЦНС: обонятельный путь, транссинаптический путь, лейкоцитарный путь, гематогенный путь, через слизистую желудочно-кишечного тракта, а также через блуждающий нерв (Uversky V.N. et al., 2021).

В первые дни заболевания у части пациентов наблюдаются нарушения

обоняния. Анализ клинических образцов показал, что число копий вируса, обнаруженных в назальных мазках, примерно в 200 раз выше, чем в бронхоальвеолярном лаваже или фарингеальных мазках (Wang W. et al., 2020). В мембранах обонятельных сенсорных нейронов и нейронов обонятельной луковицы отсутствуют TMPRSS243 и ACE2. Однако они есть в клетках обонятельного эпителия и стволовых клетках (Brann D.H. et al., 2020). Это может объяснять прямое вирусное воздействие, как причину обонятельной дисфункции, но остается нерешенным вопрос, является ли обонятельная луковица входными воротами для коронавируса (Brann D.H. et al., 2020).

В ряде случаев причиной смерти инфицированных животных или пациентов является дисфункция дыхательного и сердечно-сосудистого центров ствола головного мозга в результате вирусного поражения ЦНС (Li Y.C. et al., 2020). У зараженных трансгенных мышей наблюдалось поражение ядра солитарного тракта, гипоталамуса, дорсального моторного ядра блуждающего нерва, через которые проходят пути блуждающего нерва к легким. Это позволяет предположить, что блуждающий нерв может служить путем для проникновения вируса в мозг (Li Y.C. et al., 2020). Дисрегуляция вегетативной нервной системы объясняет такие проявления как тошноту, рвоту и атаксию у ряда пациентов, встречающиеся на ранних стадиях заболевания (Chigr F. et al., 2020). Распространение SARS-CoV-2 может происходить путем нейронального транспорта, при котором вирус первоначально инфицирует ПНС. Задействованные механизмы могут включать ретроградный или антероградный путь с помощью моторных белков динеина и кинезинов (Wu Y. et al., 2020). Анализ секционного материала пациентов, умерших от COVID-19, установил высокую частоту нейровоспалительных изменений ствола головного мозга, при этом вирусные частицы были обнаружены как в продолговатом мозге, так и в черепных нервах, в месте выхода из ствола головного мозга (Митрофанова Л.Б. и др., 2023; Matschke J. et al., 2020).

Обнаружение вирусных частиц в эндотелии капилляров головного мозга и их активное распространение по эндотелиальным клеткам свидетельствует о вероятном гематогенном пути проникновения вируса в ЦНС. Экспрессия человеческого

рецептора ACE2 сосудистым эндотелием обеспечивает прикрепление SARS-CoV-2 к стенке капилляров головного мозга, с последующим повреждением эндотелия, активацией иммунной системы и тромбовоспалительным ответом, микро и макрососудистым тромбозам (Iba T. et al., 2020; Paniz-Mondolfi A. et al., 2020). В основе патофизиологии нарушений лежит окислительное повреждение, нарушение тонуса сосудов микроциркуляторного русла и проницаемости эндотелия, онкотического градиента, с последующей адгезией и миграцией лейкоцитов, а также дисфункцией внутрисосудистого тромбообразования (Белозеров К.Е. и др., 2023; Okada H. et al., 2021).

Объяснить иммунноопосредованное поражение ЦНС при инфицировании человека коронавирусом можно с помощью трех основных механизмов. Первый является результатом чрезмерного ответа иммунной системы организма на инфекцию, развитием синдрома системного воспалительного ответа с последующей дисфункцией различных органов, включая ЦНС. Также возможно прямое вирусное повреждение клеток ЦНС, включая астроциты, микроглию, и макрофаги с локальной выработкой провоспалительных цитокинов, токсических агентов с последующей деструкцией тканей через привлечение и активацию других иммунных клеток и индукцию апоптоза (Li Y. et al., 2004). Последний вариант связан с развитием аутоиммунной реакции вследствие адаптивного иммунного ответа, направленного против эпитопов или белков хозяина, которые либо неправильно распознаются антителами, направленными на патоген, либо экспрессируются поврежденными тканями (Natoli S. et al., 2020).

При критическом течении COVID-19 развивается патологическая активация врожденного и приобретенного (Th1- и Th17-типы) иммунитета, нарушение синтеза «провоспалительных», иммунорегуляторных, «антивоспалительных» цитокинов и хемокинов: интерлейкин 1 (ИЛ1), ИЛ2, ИЛ6, ИЛ7, ИЛ8, ИЛ9, ИЛ10, ИЛ12, ИЛ17, ИЛ18, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор, фактор некроза опухоли  $\alpha$  (ФНО $\alpha$ ), ИФН $\gamma$ -индуцируемый белок 10, ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\beta$ , моноцитарный хемоаттрактантный белок1, макрофагальный воспалительный белок 1 $\alpha$ , а также

маркеров воспаления (С-реактивный белок (СРБ), ферритин) (Станевич О.В. и др., 2023; Меркулов Ю.А. и др., 2020). Эти нарушения лежат в основе цитокинового шторма, который нередко приводит к развитию острого респираторного дистресс-синдрома, полиорганной недостаточности и может быть причиной летального исхода (Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», 2023).

Гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) располагается между кровеносной системой и центральной нервной системой. Главная функция ГЭБ - поддержание гомеостаза мозга, а также защита нервной ткани от циркулирующих в крови микроорганизмов, иммунной системы, которая может воспринимать ткань мозга как чужеродную (Saint-Pol J. et al., 2020). Доказано, что ряд вирусов, к которым относятся вирус бешенства, вирус иммунодефицита человека 1 типа (ВИЧ-1), вирус гриппа и др., могут нарушать ГЭБ (Chai Q. et al., 2014; Chaves A.J. et al., 2014). Эти вирусы напрямую взаимодействуют с эндотелием капилляров, а также запускают иммунный ответ организма хозяина, что приводит к повышенной экспрессии провоспалительных хемокинов, цитокинов и молекул клеточной адгезии (Dahm T. et al., 2014). В результате происходит нарушение функционального и структурного состояния ГЭБ. Возможно, что SARS-CoV-2 использует аналогичные механизмы нейроинвазии.

В физиологических условиях ГЭБ относительно непроницаем. Показано, что введение S-протеина SARS-CoV-2 в модельные системы, воспроизводящие основные характеристики ГЭБ, приводит к нарушению барьера. На фоне инфекции увеличивается экспрессии генов MMP3, CCL5, CXCL10, ICAM-1 и VCAM-1 (которые являются молекулами клеточной адгезии), выработка ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 (Buzhdygan T.P. et al., 2020). В кровеносных сосудах увеличение VCAM1 и ICAM1 способствует адгезии лейкоцитов, включая макрофаги и нейтрофилы, с последующим повреждением ГЭБ и воспалением тканей головного и спинного мозга (Choi J.Y. et al., 2020). Анализ секционного материала, полученного при вскрытии пациентов, умерших от COVID-19, показал наличие в телах нейронов лобной доли расширенных цитоплазматических вакуолей, содержащих структуры,

аналогичные по строению и характеристикам частицам коронавируса (Левин О.С. и др., 2019; Paniz-Mondolfi A. et al., 2020). С учетом представленных данных логично предположить, что вирус может напрямую проникать в мозг через поврежденный ГЭБ. Вовлечение в патологический процесс дыхательного центра ствола головного мозга усиливает гипоксию тканей, что способствует дальнейшему повреждению нервной системы и разрушению ГЭБ. Формируется порочный круг «вирусная пневмония — гипоксия мозга — повреждение дыхательного центра — усиление гипоксии» (Niazkar H.R. et al., 2020).

У части пациентов РНК SARS-CoV-2 была выделена в церебро-спинальной жидкости (ЦСЖ), но ни в одном случае не была обнаружена вся вирусная частица (Domingues R.B. et al., 2020). При тяжелом течении SARS-CoV-2 у пациентов с неврологическими нарушениями, регистрировалось повышение уровня иммуноглобулинов G и наличие олигоклональных полос в ЦСЖ (Wang K. et al., 2004; Li Y.C. et al., 2012).

Все периферические нервы в организме человека защищены периневральным барьером, который регулирует транспорт молекул, а также предотвращает инвазию инфекционных агентов. Однако некоторые нейротропные вирусы могут преодолевать данный барьер (Li Y.C. et al., 2012, K. Matsuda et al., 2020). Несмотря на отсутствие данных об аналогичных свойствах SARS-CoV-2, ряд факторов подтверждает способность вируса или его белков взаимодействовать с эндотелиальными клетками периневрия. Так, синдром Гийена-Барре (СГБ), встречающийся у части пациентов с COVID-19, сопряжен с гематогенной миграцией лейкоцитов в периферические нервы и развитием демиелинизации и аксонопатии, хотя не исключено и прямое воздействие коронавируса на эндотелиальные клетки (Correia A.O. et al., 2020, Lai C.-C. et al., 2020). ACE2 широко экспрессируется на эпителиальных клетках слизистой оболочки носа и полости рта, где могут находиться входные ворота для SARS-CoV-2, который, после прохождения периневрального барьера, путем ретроградного аксонального транспорта по черепным нервам может достигнуть ЦНС (Z. Zhou et al., 2020).

Другим возможным путем проникновения SARS-CoV-2 в ЦНС является

распространение вируса по лимфатической системе (Bostancılioğlu M., 2020). Несмотря на то, что клетки эндотелия этой системы экспрессируют гены ACE2 и TMPRSS2, ряд исследований не подтвердил проникновение вируса в лимфатические сосуды (Q. Li et al., 2020).

В эпителии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) содержится больше рецепторов ACE2, чем в легких, что позволяет рассматривать его в качестве входных ворот для SARS-CoV-2. Соответственно, симптоматика со стороны ЖКТ при коронавирусной инфекции, может быть не просто сопутствующими проявлениями, а результатом поражения вегетативной нервной системы вследствие нейроинвазии SARS-CoV-2, с последующим восходящим поражением ЦНС (G. Esposito et al., 2020). По данным литературы, у пациентов с COVID-19 и сопутствующими симптомами со стороны ЖКТ, клинические исходы заболевания были хуже (Jin X. et al., 2020).

Известно, что альвеолярные и интерстициальные макрофаги в легких экспрессируют рецептор ACE2 и протеазы TMPRSS2/Furin, необходимые для инвазии и репликации вируса (Abassi Z. et al., 2020). Посмертное электронно-микроскопическое исследование тканей легких показало, что антигены SARS-CoV-2 присутствуют как в альвеолярных макрофагах, так и в лимфатических узлах и селезенке (F. Zeqing et al., 2020). Предыдущие данные 15 вскрытий показали, что вирусные частицы были обнаружены в циркулирующих моноцитах, лимфоцитах и лимфоидных тканях. Вероятно, вирусная инфекция может преобразовывать эти клетки в долгоживущие макрофаги с последующей их миграцией во внелегочные органы и ткани, где они выполняют роль вирусных резервуаров и стимулируют аутоиммунный ответ (Abassi Z. et al., 2020).

Следует отметить, что SARS-CoV-2 может инфицировать практически все органы и ткани человеческого тела (Митрофанова Л.Б. и др., 2023, M. Ackermann et al., 2020). Апоптоз или диффузное повреждение инфицированных клеток может привести к высвобождению их содержимого, содержащего различные вирусные структуры (от вирусной РНК до зрелых вирусных частиц), которые инфицируют соседние клетки и распространяются по организму, достигая отдаленных тканей

(Elrashdy F. et al., 2021).

Очевидно, что существует несколько путей, которые может использовать SARS-CoV-2, чтобы преодолеть защитные барьеры организма и достичь ПНС и ЦНС. При этом любой вариант инвазии обеспечивает SARS-CoV-2 его повышенную нейротропность.

## **1.2 Клинические варианты поражения нервной системы у больных коронавирусной инфекцией**

С первых месяцев пандемии стала появляться информация о различных неврологических нарушениях у пациентов с COVID-19. К неспецифическим симптомам можно отнести головную боль, судороги, головокружение, а к специфическим нарушение сознания, энцефалопатию, ишемический или геморрагический инсульт, острый некротический энцефалит, миелит и пр. (von Weyhern С.Н. et al., 2020). По данным литературы, частота различных неврологических расстройств у инфицированных вирусом достигала 36%. При легкой и средней степени тяжести COVID-19, даже в отсутствие катаральных явлений, преобладали нарушения вкуса и обоняния, а в более тяжелых случаях встречались нарушения сознания, судорожные приступы, острые нарушения мозгового кровообращения (Ahmad I. et al., 2020). Чаще неврологические симптомы встречались у пожилых пациентов с сопутствующими заболеваниями (особенно, с гипертонической болезнью) при тяжелом течение основного заболевания. Необходимо отметить, что тяжелая неврологическая патология чаще встречалась на поздних стадиях инфекции, и нередко была причиной смерти таких пациентов (Мао L. et al., 2020).

Одно из первых исследований, в котором изучались неврологические осложнения, включало 214 пациентов с COVID-19. Головокружение было выявлено у 36 больных (16,8%), за ним по частоте следовали головная боль (13,1%), нарушение сознания (7,5%), острое поражение ЦНС (2,8%), атаксия (0,5%) и

судорожный синдром (0,5%). Кроме того, у 19 пациентов (8,9%) были зарегистрированы симптомы, связанные с дисфункцией черепных нервов, в том числе, гипогевзия и гипосмия (Farsalinos K. et al., 2020).

В дальнейшем появились десятки обзоров, оценивающих неврологические проявления у пациентов с SARS-CoV-2. При этом сопоставлять результаты таких исследований крайне затруднительно, что связано с отсутствием единых стандартов в оценке неврологической патологии при коронавирусной инфекции. В одних работах анализ был основан на патофизиологии, в других - на клинической картине, иногда применялись оба подхода. Отсутствуют единые диагностические критерии поражения нервной системы SARS-CoV-2. Соответственно, распространенность, частота, тяжесть и последствия неврологических проявлений при COVID-19 остаются малоизученными и относительно достоверными (Leven Y. et al., 2021). Для определения клинической связи между неврологическим заболеванием и коронавирусной инфекцией ВОЗ предложила разделять их на вероятные, возможные и подтвержденные (<https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>). Неврологическими формами, к которым применяется данный подход относятся: менингит, энцефалит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре и инсульт (Терновых И.К. и др., 2020; Gong S. et al., 2024).

В исследовании Leven, Y., Bösel 2021 года, было предложено разделить неврологические осложнения у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию на 4 категории: цереброваскулярные заболевания; воспалительные синдромы ЦНС, ПНС и мышц; метаболические/токсические поражения ЦНС, ПНС и мышц; другие нарушения (Leven Y. et al., 2021).

Первая группа включала случаи возникновения острого очагового неврологического дефицита вследствие церебральной ишемии или кровоизлияния (Walker H.K. et al., 1990).

К воспалительным поражениям ЦНС и ПНС относятся менингит, энцефалит, миелит, острый диссеминированный энцефаломиелит, синдром Гийена-Барре, а также невропатии. Развитие симптомов в течение 6 недель после инфицирования,



обнаружение РНК SARS-CoV-2 или наличие антител класса М, а также отсутствие других альтернативных причин, непосредственно объясняющих возникшую патологию ЦНС, позволяют ассоциировать данные нарушения с новой коронавирусной инфекцией (Ellul M.A. et al., 2020).

К метаболической или токсической дисфункции ЦНС, в частности, относят энцефалопатию. Основными проявлениями COVID-19-ассоциированной энцефалопатии были судороги, измененное психическое состояние, измененный уровень сознания, психоз, делирий и пирамидная недостаточность продолжительностью более 24 часов при отсутствии признаков воспаления ЦНС (Netland J. et al., 2008). В образцах ЦСЖ вирусных частиц SARS-CoV-2 обнаружено не было (Ellul M.A. et al., 2020).

Коронавирусы человека могут вызвать прогрессирующую демиелинизацию, как при рассеянном склерозе (Власенко А.И. и др., 2022; Acharya A. et al., 2020). SARS-CoV-2 может поражать белое вещество вследствие различных механизмов, включая гипоксию, прямое повреждение посредством вирусного воздействия и аутоиммунный ответ в сочетании с эндотелиальной дисфункцией (Митрофанова Л.Б. и др., 2023; Lang M. et al., 2020).

Анализ нейрохимических маркеров у пациентов с новой коронавирусной инфекцией установил признаки повреждения и нейронов, и астроцитов. В плазме крови пациентов с COVID-19 были измерены концентрации белка легкой цепи нейрофиламента NfL (маркер внутриаксонального повреждения нейронов) и глиального фибриллярного кислого белка GFAP (маркер повреждения астроцитов). По сравнению с пациентами с легкой формой COVID-19 пациенты с тяжелым течением заболевания характеризовались более высокими концентрациями GFAP ( $p=0,001$ ) и NfL ( $p < 0,001$ ) в плазме крови. При этом у пациентов с тяжелой формой инфекции пик концентрации GFAP снизился в ходе наблюдений ( $p < 0,01$ ), в то время как концентрации NfL показали устойчивый рост в течение всего периода исследования ( $p < 0,01$ ). Эти результаты подтверждают сравнительно быстрое купирование повреждений астроцитов и более длительное, нарастающее повреждение аксонов (Kanberg N. et al., 2020).

Если симптомы коронавирусной инфекции наблюдаются в течение не более 4 недель, то это соответствует острому COVID-19, если сохраняются от 4 до 12 недель, то продолжающемуся симптомному COVID-19 и при длительности признаков инфекции более 12 недель при отсутствии альтернативного диагноза - постковидному синдрому. У большинства пациентов симптомы коронавирусной инфекции полностью проходят в течение первых 12 недель от момента верификации диагноза. Однако у части больных сохраняются дольше. «Длительный COVID» или long COVID объединяет период продолжающейся симптоматики COVID-19 и постковидный синдром (COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, 2020). К настоящему времени четкие критерии постановки диагноза постковидного синдрома не разработаны (Станевич О.В. и др., 2023). Это связано как с высокой вариабельностью клинических симптомов, так и с волнообразным и нестабильным течением с возможным вовлечением любой системы организма, что приводит к снижению качества жизни пациента. Сама вероятность развития постковидного синдрома не связана с тяжестью острой формы COVID-19 или с фактом стационарного лечения, а симптомы могут динамично развиваться в течение нескольких недель или месяцев (Lancet, 2020; COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19, 2020). Часть симптомов при этом могут отсутствовать в остром периоде заболевания (Salmon-Ceron D. et al., 2021).

Лидирующими по частоте симптомами являются сильная усталость, снижение толерантности к физическим нагрузкам, снижение концентрации внимания и памяти, «чувство жжения», расстройства пищеварения, кожный зуд или крапивница, выпадение волос, раздражительность, тревога и депрессия. Также к long COVID относят синдром фибромиалгии (Burton C. et al., 2020). Проспективное исследование, включившее 4182 амбулаторных пациентов, обнаружило наличие симптомов длительного COVID у 13,3% наблюдавшихся через 4 недели, у 4,5% через 8 недель и у 2,3% через 12 и более недель после перенесенной коронавирусной инфекции (Sudre C.H. et al., 2021). При этом он чаще встречается у женщин, пожилых людей и лиц с высоким индексом массы тела.

Особое внимание необходимо обращать на симптомы, относящиеся к так называемым «красным флажкам». К ним относятся впервые выявленная или прогрессирующая неврологическая патология: двигательные нарушения и расстройства чувствительности, поражение черепных нервов, симптомы поражения центрального двигательного нейрона, нарушения функции тазовых органов, синкопальные состояния, острые психотические эпизоды, изолированная молниеносная «громоподобная» головная боль, или головная боль в сочетании с очаговой неврологической симптоматикой (Melamed E. et al., 2023). Каждое из представленных неврологических расстройств может быть первым проявлением острого поражения головного или спинного мозга с нарушением проницаемости гемато-энцефалического барьера или другой актуальной патологии. Своевременная диагностика позволяет предотвратить необратимое поражение центральной или периферической нервной системы (Paliwal V.K. et al., 2020; Eissa M. et al., 2021; Qazi R. et al., 2021; Kim Y. et al., 2022).

Один из самых крупных обзоров, в котором учитывались результаты 143 оригинальных публикаций, включил 10723 пациентов с подтвержденным диагнозом COVID-19 и признаками поражения нервной системы. У 1633 пациентов наблюдалось поражение ЦНС, у 43 - ПНС. Из общего числа у 8885 (86,3%) больных неврологические проявления были связаны с ЦНС, а у 1414 (13,7%) - с ПНС. Среди вариантов поражения ПНС чаще встречались невропатии черепных нервов, СГБ, невропатии периферических нервов конечностей, поражение корешков спинномозговых нервов и сплетений (Guerrero J.I. et al., 2021).

Среди 1760 пациентов с коронавирусной инфекцией в Италии у 137 были диагностированы неврологические расстройства, у 39 из них они являлись основным симптомом заболевания, при этом у 27 отсутствовали респираторные нарушения. В структуре неврологической патологии преобладали цереброваскулярные заболевания, диагностированные у 53 пациентов (37 ишемических и 11 геморрагических инсультов, 4 транзиторные ишемические атаки, 1 церебральный венозный тромбоз), у 49 пациентов дебютировало изменение психического статуса. У 31 пациента (22,6%) наблюдалось поражение ПНС: 17

случаев СГБ, 9 невропатии критических состояний, 2 наблюдения плечевой плексопатии и 3 периферической полиневропатии. Также были выявлены единичные случаи миелопатии и некротизирующего энцефалита. У 13 пациентов с СГБ верифицировано поражение черепных нервов (лицевого и/или тройничного). Пациенты с поражением периферической нервной системы чаще имели тяжелую форму острого респираторного дистресс-синдрома (ОРДС) по сравнению с пациентами с цереброваскулярными заболеваниями (87,1% против 42%; абсолютные различия 45,1%; 95% ДИ 42,0-48,2;  $\chi^2 = 14,306$ ;  $p < 0,0002$ ) и с измененным психическим статусом (87,1% против 55,6%; абсолютные различия 31,5%; 95% ДИ 27,5-37,5%;  $\chi^2 = 7,055$ ;  $p < 0,01$ ). Длительность пребывания в стационаре была выше у пациентов с поражением ПНС ( $p < 0,002$ ) (Rifino N. et al., 2021).

В одном из исследований, проведенных в США, наблюдались пациенты с коронавирусной инфекцией, у которых в течение 90 дней от момента верификации инфекции впервые возникли неврологические жалобы. Возраст участников исследования составил в среднем  $43,3 \pm 3,3$  года, 68,8% - женщины, 94,1% - европейцы. В клинической картине преобладали расстройства чувствительности, интенсивность болевого синдрома в среднем составила 4,8 из 10 баллов по визуально аналоговой шкале. В неврологическом статусе преобладали изменения вибрационной чувствительности, координаторные нарушения и снижение ахилловых рефлексов. По данным электронейромиографии у 16,7% были выявлены отклонения от нормы, в 62,5% по данным биопсий подтверждено поражение тонких немиелинизированных волокон. У 10 пациентов методом микроскопии роговицы *in vivo* также обнаружена нейропатия тонких волокон (Oaklander A.L. et al., 2022).

В тридцати исследованиях сообщалось о поражении черепных нервов. Встречалось как изолированное поражение черепных нервов, так и множественная краниальная невропатия. Нарушения могут быть односторонними или двусторонними. Чаще встречалось поражение обонятельного (I), лицевого (VII), языкоглоточного (IX), зрительного (II) и блуждающего (X) нервов (Lu R. et al., 2020). У части пациентов еще до развития основных симптомов заболевания наблюдалось нарушение обоняния, что при отсутствии катаральных явлений

рассматривалось как клинический признак поражения обонятельного нерва и первый симптом коронавирусной инфекции. Распространенность аносмии и агевзии по данным литературы варьирует в широких пределах - от 5% в исследовании пациентов, госпитализированных в Ухане, до 88% пациентов в когортном исследовании, проведенном в Германии (Zubair A.S. et al., 2020; Gilani S. et al., 2020). SARS-CoV-2 инфицирует обонятельные чувствительные нейроны у экспериментальных животных (Zhang A.J. et al., 2021). Нарушение вкуса и обоняния могут быть ассоциированы с резким увеличением концентраций ИЛ-6 в чувствительных нейронах. ИЛ-6 запускает секрецию белков острой фазы и сопровождает цитокиновый шторм, активирет каскад коагуляции крови и диссеминированное внутрисосудистое свертывание (Торшин И.Ю. и др., 2020). При обследовании 67 пациентов с расстройствами вкуса или обоняния и новой коронавирусной инфекцией в легкой или среднетяжелой форме, была зарегистрирована корреляция между аносмией/агевзией и концентраций ИЛ-6. Для оценки обонятельной функции применялся синоназальный тест-22 (SNOT-22), для оценки вкусовых функций - опросник исследования вкуса и запаха протокола NHANES 2011—2014 (CDC 2013b). В венозной крови измерялся уровень ИЛ-6. Снижение уровня ИЛ-6 достоверно коррелировало с улучшением обоняния ( $p < 0,05$ ) и вкуса ( $p = 0,047$ ), подтверждая роль ИЛ-6 в патогенезе аносмии/агевзии у пациентов с COVID-19 (Cazzolla A.P. et al., 2020). Также в ряде исследований по данным МРТ в режиме T2 был выявлен гиперинтенсивный сигнал в обонятельных луковицах и кортикальных отделах обонятельного анализатора, однако достоверно определить является ли гипо/аносмия следствием невропатии обонятельных нервов или же результатом воздействия вируса на слизистую оболочку носа и дегенерацией волосков нейросенсорных обонятельных клеток затруднительно (Yachou Y. et al., 2020; Kandemirli S.G. et al., 2021). Одновременно с гипо/аносмией у больных наблюдалась дисгевзия, агевзия и/или гипогевзия, которые являлись следствием патологии языкоглоточного нерва или барабанной струны (часто в сочетании с невропатией лицевого нерва) (Sharifian-Dorche M. et al., 2020). Зрительные нарушения включали гемианопсию у пациентов с острым ишемическим инсультом

и неврит зрительного нерва с острой потерей зрения (Beyrouti R. et al., 2020; Romero-Sánchez C.M. et al., 2020). Глазодвигательные нарушения были выявлены у 14 пациентов, отдельно или в структуре синдрома Миллера Фишера (Gutiérrez-Ortiz C. et al., 2020). У этих пациентов наблюдалось поражение III, IV и VI черепных нервов, что клинически проявлялось офтальмопарезом и диплопией (Gutiérrez-Ortiz C. et al., 2020; Falcone M.M. et al., 2020). Поражение лицевого нерва при SARS-CoV-2 встречалось как изолированно (Goh Y. et al., 2020), так и как элемент синдрома Гийена-Барре (СГБ) (Juliao Caamaño D.S. et al., 2020). Двусторонняя или односторонняя невропатия лицевого нерва развивалась примерно через 10 дней после заражения SARS-CoV-2 (Goh Y. et al., 2020; Juliao Caamaño D.S. et al., 2020). Некоторые авторы сообщали о нарушении функции каудальной группы черепных нервов у пациентов с COVID-19, включая дисфагию в структуре СГБ (Scheidt E. et al., 2020), изолированную дисфагию (Matos A.R. et al., 2021) и поражение подъязычного нерва вследствие энцефалита стволовой и мозжечковой локализации (Wong P.F. et al., 2020). Ядра блуждающего, языкоглоточного, тройничного и лицевого нервов компактно располагаются в продолговатом мозге, что способствует их одномоментному поражению с развитием симптомов дисфункции блуждающего нерва и невропатий языкоглоточного (IX), тройничного (V) и лицевого (VII) нервов (Yachou Y. et al., 2020). Поражение блуждающего нерва может проявляться дыхательной недостаточности, в том числе в виде ОРДС, к нарушениям сердечной деятельности или диспептическим явлениям вследствие поражения висцеральных ветвей. По данным МРТ исследований в ряде случаев наблюдалось накопление контрастного вещества пораженными нервами (Бурд С.Г. и др., 2022, Mahammedi A. et al., 2020).

У трех пациентов описан синдром Миллера Фишера, для которого характерно острое начало, наружная офтальмоплегия, атаксия и арефлексия. Также встречались неполные формы синдрома: с атаксией при отсутствии офтальмоплегии или острым офтальмопарезом без атаксии (Малько В.А. и др., 2021). У одного пациента наблюдалась множественная краниальная невропатия, как вариант синдрома Миллера Фишера или же случай синдрома Гийена-Барре (Gutiérrez-Ortiz C. et al.,

2020; Mahammedi A. et al., 2020).

Во время пандемии частота выявления дизиммунных полинейропатий увеличилась (Гончарова З.А. и др., 2024). Описаны случаи мультифокальной моторной нейропатии, ХВДП и MAG-ассоциированной нейропатии после COVID-19. При этом ХВДП с острым началом может быть расценена как СГБ (Гончарова З.А. и др., 2024). Коронавирусная инфекция также может вызвать обострение ранее диагностированной ХВДП (Trentinaglia M. et al., 2022).

Среди поражений ПНС особое место отведено СГБ (Koranko M. et al., 2024). Распространенность СГБ составила приблизительно 0,5%, а клинические проявления развивались между 5 и 10 днями после начала респираторных симптомов (Toscano G. et al., 2020). Диагноз основывался на клинической картине и включал классическую сенсомоторную форму, синдром Миллера Фишера, двусторонний периферический прозопарез с парестезиями, чисто моторный или сенсорный вариант, фаринго-цервико-брахиальную форму, множественную краниальную невропатию и энцефалит ствола мозга Бикерстаффа. В ряде случаев, симптомы периферической моторной невропатии предшествовали появлению катаральных явлений (Zhao H. et al., 2020; Abdelnour L. et al., 2020; Caress J.B. et al., 2020). Классическая форма СГБ характеризуется острой восходящей сенсомоторной полинейропатией (Leonhard S.E. et al., 2019). В большинстве случаев наблюдалась слабость в нижних конечностях, более выраженная по сравнению с верхними конечностями, арефлексия, сенсорные нарушения, возникающие остро или подостро (Whittaker A. et al., 2020). В 16 исследованиях проводился анализ ЦСЖ. Отмечалась белково-клеточная диссоциация со средним количеством белка 96,6 мг/дл без других патологических отклонений. Тесты на SARS-CoV-2 были отрицательными во всех образцах ЦСЖ (Goh Y. et al., 2020; Gutiérrez-Ortiz C. et al., 2020). Сопутствующая инфекция *Campylobacter jejuni* и болезнь Лайма также были исключены (Toscano G. et al., 2020). Результаты электронейромиографии 16 пациентов с СГБ и COVID-19 выявили острую воспалительную демиелинизирующую полинейропатию у 12 пациентов, сенсорно-моторную аксональную невропатию у 3 и острую моторную аксональную невропатию у 1 (Scheidt E. et al., 2020; Toscano G. et al., 2020; Zubair

A.S. et al. 2020; Meppiel E. et al., 2021). Однако эпидемиологическое исследование, проведенное в Великобритании, не подтвердило причинно-следственную связь COVID-19 с СГБ (Keddie S. et al., 2020). В 2016-2019 годах ежегодная заболеваемость СГБ в больницах Великобритании составляла от 1,66 до 1,88 на 100 000 человек. В марте, апреле и мае 2020 года было зарегистрировано значительно меньше случаев СГБ (93, 70 и 56 соответственно) по сравнению со средними показателями 2016-2019 годов за те же месяцы (132, 116 и 113 соответственно) (Keddie S. et al., 2020). Предполагается, что социальная изоляция могла снизить передачу других возбудителей СГБ.

По данным исследования 2023 года у 60% пациентов после COVID-19 наблюдались разные жалобы на нарушение чувствительности в конечностях (Negna E. et al., 2023). У 18,8% пациентов сохранялись и через 6 месяцев (Pilotto A. et al., 2021). Предикторами тяжелого поражения ПНС стали нарушения вибрационной чувствительности, сочетание с вестибулярными нарушениями, снижение или отсутствие глубоких рефлексов. Обнаружение данных изменений является показанием к дополнительному лабораторному и инструментальному обследованию. Лабораторная диагностика включает анализ крови на гормоны щитовидной железы, дефицит или избыток витаминов В12/В6/В1, исключение сахарного диабета или нарушения толерантности к глюкозе, ВИЧ-инфекции, сифилиса, моноклональных гаммапатий. Пациентам с персистирующими или прогрессирующими формами поражения ПНС целесообразно исключить аутоиммунное поражение и провести оценку скорости оседания эритроцитов, СРБ, антинуклеарных антител, миелин-ассоциированного гликопротеина, антител к ганглиозидам GM1, GD1b и GQ1b. С помощью электронейромиографии проводится оценка степени и характера поражения нервных волокон. Результаты этого исследования позволяют сделать вывод об острой или хронической невропатии, а также о ее воспалительной или невоспалительной природе. По показаниям возможно проведение магнитно-резонансной томографии (МРТ) позвоночника, иммуногистохимического исследования кожного биоптата с подсчетом С-волокон (Hänggi P. et al., 2021; Anderson-Smits C. et al., 2023).



У пациентов с тяжелым течением COVID-19 верифицированы случаи полиневропатии критических состояний (ПКС) (Frithiof R. et al., 2021). Frithiof et al. проанализировали истории болезни 111 пациентов с COVID-19 и обнаружили, что у 11 из них развилась ПКС. У пациентов с COVID-19 частота ПКС была достоверно выше по сравнению с пациентами общего отделения интенсивной терапии в 2019 году (9,9% и 3,4%, соответственно) (Frithiof R. et al., 2020; Bocsi T. et al., 2021). Вовлечение периферической нервной системы с развитием полиневропатии критических состояний характеризуется худшим исходом, что, вероятно, связано с сопутствующей полиорганной недостаточностью (Плотников Г. П., 2024; Bednarik J. et al., 2003).

С целью улучшения перфузии и вентиляции легких, дренажной функции и улучшения механики дыхания пациентам с COVID-19 было рекомендовано находиться в положении лежа на животе (прон-позиция) (Moghadam V.D. et al., 2020). Однако такое положение может способствовать развитию ряда неврологических расстройств: повышению внутричерепного давления, повреждению плечевого сплетения, травме лучевого, срединного и седалищного нервов (Goettler C.E. et al., 2002; Roth C. et al., 2014). Malik et al. наблюдали 83 пациентов, госпитализированных с симптомами ОРДС на фоне COVID-19 (Malik G.R. et al., 2021). Из этих пациентов у 12 (14,5%) было диагностировано повреждение периферических нервов. 91,7% находились в вынужденном положении на животе в отделении реанимации. У 76,2% больных отмечено повреждение периферических нервов верхних конечностей, у одного диагностирована дистальная симметричная полинейропатия. Чаще встречалась патология локтевого (28,6%), лучевого (14,3%), седалищного (14,3%) и срединного нервов (9,5%), а также плечевого сплетения (9,5%). По данным ЭНМГ в 94,7% наблюдений повреждение нервов было реализовано в форме аксонотмезиса по классификации Seddon (Malik G.R. et al., 2021).

Карантин и изоляция негативно сказывались на психологическом состоянии населения. Во время пандемии повышенная эмоциональная реакция в виде тревожности получила название «headline stress disorder» (Шепелева И.И. и др.,

2020). Этот синдром может проявляться физическими симптомами: сердцебиение и бессонница, болевое поведение и др., являясь основой для психосоматических состояний. У пациентов с коронавирусной инфекцией частота аффективных симптомов достигала 96,2%. Риски развития таких симптомов увеличивались с возрастом. При этом в 50% случаев верифицирована депрессия, в 55% – тревожность, в 70% – психосоматические проявления (Шепелева И.И. и др., 2020). Аффективные нарушения способны влиять на отношение к болезни, менять психологическую структуру и представление об окружающем мире, ограничивая ресурсные возможности больных и социальную адаптацию (Зарубина Н.В. и др., 2020).

Неврологические проявления COVID-19 чаще встречались у стационарных больных, чем в амбулаторных условиях (58,5% против 41,5%, соответственно). При этом неврологические проявления у пациента с SARS-CoV-2 увеличивали вероятность госпитализации примерно на 81% (Nalleballe K. et al., 2020).

Наличие любого неврологического симптома у больного коронавирусом ассоциировано с увеличением сроков стационарного лечения и риска смерти (OR 1,38, при 95% ДИ 1,17-1,62) (Liotta E.M. et al., 2020; Frontera J.A. et al., 2021).

Не всегда возможно достоверно установить причинно-следственную связь между возникновением или углублением неврологического дефицита после заражения SARS-CoV-2. Вместе с тем в отдельных случаях COVID-19 явно приводил к острым неврологическим нарушениям. Так, COVID-19 повышал риск развития неконтролируемых судорог у пациентов с эпилепсией (Pons-Escoda A. et al., 2020), делирия при нейропсихиатрических расстройствах (сосудистая деменция, деменция с тельцами Леви и шизофрения) и обострений рассеянного склероза (Mahammedi A. et al., 2020; Beach S.R. et al., 2020).

Коронавирус SARS-CoV-2 в первую очередь поражает дыхательные пути и респираторную систему. Следующими его мишенями является нервная и иммунная системы. У пациентов с тяжелым течением инфекции более вероятно развитие таких неврологических осложнений, как острая цереброваскулярная недостаточность, нарушение сознания и повреждение ПНС. При этом вовлечение в патологический

процесс нервной системы является предиктором неблагоприятного прогноза.

Поражение ЦНС встречается чаще, чем ПНС. Вероятными объяснениями являются повышенная чувствительность мозга к гипоксии по сравнению с периферическими нервами (Baxter B. et al., 2008), а также большая экспрессия рецепторов ACE2 в теле нейронов, чем в аксонах и дендритах (Xu J. et al., 2022). Продолжается дискуссия о патогенетических механизмах, лежащих в основе вышеуказанных поражений. К основным факторам повреждения нервной системы относят гипоксию, нарушения свертывания, нейротропность SARS-CoV-2, «цитокиновый шторм», а также их сочетание (Guerrero J.I. et al., 2021).

По результатам многочисленных исследований и публикаций описаны разнообразные варианты неврологических проявлений, ассоциированных с поражением ПНС на фоне перенесенного COVID-19. Существует необходимость проведения проспективных когортных исследований для анализа последствий поражения ПНС при COVID-19 и рандомизированных клинических испытаний, оценивающих эффективность лечения, направленного на восстановление ее функций.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Характеристика обследованных пациентов

В ходе проспективного исследования обследован 131 пациент: 97 пациентов основной группы и 34 пациента контрольной группы. Сравнительный анализ группы контроля и группы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, показал, что обе группы сопоставимы по полу и возрасту ( $p > 0,05$ ) (Таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительный анализ группы контроля и группы пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, по полу и возрасту

Показатель	Основная группа (n = 97)	Контрольная группа (n = 34)	Общее (n = 131)	P
1. Пол:				
мужской	52 (53,6%)	17 (50,0%)	69 (52,7%)	0,72
женский	45 (46,4%)	17 (50,0%)	62 (47,3%)	
2. Возраст (медиана)	36 [31; 43]	38 [35; 44]	38 [32; 44]	0,15

В основную группу были включены пациенты с дебютом патологии ПНС в течение первых 90 дней от момента положительного результата ПЦР-диагностики на SARS-CoV-2. Критерием исключения являлось наличие у пациентов альтернативных по отношению к коронавирусной инфекции причин поражения ПНС: сахарного диабета, ревматологических или онкологических заболеваний, гемодинамически значимого атеросклероза артерий конечностей, злоупотребления алкоголем, анамнезом травмы в области поражения или наличия профессиональных факторов риска развития патологии ПНС (вибрационное или радиационное воздействие), а также диагностированная острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ОВДП) или хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия (ХВДП).

В зависимости от тяжести перенесенной коронавирусной инфекции пациенты основной группы были распределены на 3 подгруппы: бессимптомное течение (тяжесть 1) – пациенты без клинических проявлений заболевания, с положительным

результатом ПЦР-тестирования на SARS-CoV-2, легкое течение (тяжесть 2) – пациенты с клиническими проявлениями заболевания, не требующие кислородотерапии и стационарного лечения, среднетяжелое течение (тяжесть 3) – пациенты с гипоксемической дыхательной недостаточностью, получающие кислородотерапию в стационаре.

Также пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от сроков дебюта неврологической патологии со стороны ПНС: с развитием симптомов с 1 по 14 сутки (группа 1), с 15 по 28 сутки (группа 2), с 29 по 90 сутки (группа 3). Первая группа соответствовала острому периоду инфекционного процесса, вторая группа периоду выздоровления или развития осложнений инфекции, а третья – периоду восстановления или продолжающейся симптоматики COVID-19.

Все пациенты основной группы обращались за медицинской помощью уже после получения отрицательного теста на SARS-CoV-2 и выписке из инфекционного отделения (при прохождении стационарного лечения).

В контрольную группу были включены пациенты с дебютом патологии ПНС, представленной мононевропатиями, мультиневропатиями или множественными невропатиями. К критериям исключения относился анамнез перенесенной коронавирусной инфекции в предшествующие 6 месяцев, а также наличие у пациентов альтернативных причин поражения ПНС, таких как сахарный диабет, ревматологические или онкологические заболевания, гемодинамически значимый атеросклероз артерий конечностей, злоупотребление алкоголем, анамнез травмы в области поражения или наличие профессиональных факторов риска развития патологии ПНС (вибрационное или радиационное воздействие).

## **2.2 Клинико-неврологическое обследование**

Объективная оценка тяжести поражения периферической нервной системы выполнена в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии

(National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, 1999) (Левин О.С. и др., 2019) (Таблица 2).

Таблица 2 – Критерии тяжести моторной и сенсорной невропатии (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, 1999)

Баллы	Моторная невропатия	Сенсорная невропатия
0	Норма	Норма
1	Субъективная слабость без объективных изменений	Утрата глубоких рефлексов или парестезии без нарушения функции
2	Легкая объективная выявляемая слабость с нарушением функции, но без ограничения повседневной активности	Объективно выявляемое снижение чувствительности или парестезии с нарушением функции, но без ограничения повседневной активности
3	Объективно выявляемая слабость с ограничением повседневной активности	Снижение чувствительности или парестезии с ограничением повседневной активности
4	Полная утрата произвольной двигательной активности (плегия)	Стойкая утрата чувствительности с нарушением функции

Отсутствие изменений в неврологическом статусе оценивалось в 0 баллов, полная утрата произвольной двигательной активности (плегия) или стойкая утрата чувствительности соответствовала 4 баллам. Критерии позволяют изолированно оценить двигательные нарушения и расстройства чувствительности с учетом

субъективной оценки своего состояния пациентом без дополнительного оборудования и подходят для динамического наблюдения.

Оценка интенсивности боли проводилась с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), которая представляла собой непрерывную шкалу в виде горизонтальной линии длиной 10 см (100 мм) с расположенными на ней двумя крайними точками: 0 баллов – «отсутствие боли» и 10 баллов – «сильнейшая боль, какую можно только представить» (Клинические рекомендации – Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи, 2023). Пациенту предлагалось отметить свое восприятие боли на шкале, что позволяет затем количественно выразить оценку в баллах от 0 до 10, где 1-3 баллов – слабая боль, 4–6 баллов – умеренная боль, 7 и более баллов – интенсивная боль.

Для установления нейропатического болевого компонента все пациенты проходили тестирование по опросникам DN4 и Pain Detect.

Опросник DN4 для установления нейропатического болевого синдрома состоит из 2 частей (Bouhassira D. et al., 2004). В первой части пациент отвечает на 4 вопроса, вторую часть заполняет врач по данным неврологического осмотра. Если сумма составляет 4 и более баллов, это свидетельствует о том, что имеется нейропатический компонент боли с вероятностью 86% (Van Hecke O. et al., 2014).

Опросник Pain Detect имеет высокую чувствительность (83%) и специфичность (80%) и включает в себя схему распределения болевых расстройств в виде изображения человека; ВАШ для оценки интенсивности болевого синдрома; рисунок, отображающий характер течения боли; опросник, направленный на выявление спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли (Давыдов О.С. и др., 2018).

Все пункты опросника заполняются пациентом, а затем врач подсчитывает баллы и интерпретирует полученный результат. При сумме баллов 12 и менее наличие нейропатического компонента боли маловероятно, при 19 баллах и более составляет более 90% (Freynhagen R. et al., 2006).

Определение тревожного и депрессивного синдрома, проведение дифференциальной диагностики между ними проходило с помощью тестирования пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), разработанной A. S. Zigmond и R. P. Snaith в 1983 г.

Тест заполняется пациентом. Шкала составлена из 14 утверждений: «тревога» (7 утверждений) и «депрессия» (7 утверждений). Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность) (Андрющенко А.В. и др., 2003).

Уровень депрессии и тревоги оценивается независимо друг от друга. Количество набранных баллов от 0 до 7 соответствует норме (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии), от 8 до 10 субклинически выраженной тревоге/депрессии, выше 11 – клинически выраженной тревоге/депрессии. В настоящее время данная шкала наиболее часто применяется для первичного установления депрессии и тревоги в условиях общемедицинской практики (Попов В.В. и др., 2017).

### 2.3 Электронеиromиография

Электронеиromиография (ЭНМГ) является золотым стандартом инструментальной диагностики нейромышечных заболеваний. Метод применяется для диагностики и объективного подтверждения патологии периферического нерва, позволяет оценить распространенность и степень поражения нервного волокна на основании анализа вызванных потенциалов, к которым относится М-ответ, невральнй потенциал, Н-рефлекс и F-волна (Bromberg M.B., 2013). Регистрация показателей проводится с помощью поверхностных электродов (стимуляционная ЭНМГ) или тонкого игольчатого электрода (игольчатая ЭНМГ).

Стимуляционная ЭНМГ – неинвазивный метод исследования проводящей функции моторных и сенсорных нервов, а также нервно-мышечной передачи, в



процессе которого проводится стимуляция электрическим током слабой интенсивности периферических нервов. Проводимость электрического импульса определяется путем измерения скорости распространения возбуждения (СРВ) по нерву и анализа параметров М-ответов, регистрируемых с иннервируемой им мышцы. Время, за которое волна возбуждения проходит между точками стимуляции называется терминальной латентностью (ТЛ) (Команцев В.Н. и др., 2001). К недостаткам методики можно отнести необходимость создания соответствующих технических условий, субъективная оценка полученных результатов (профессиональные навыки исследователя), дискомфорт от проведения процедуры, вплоть до болевых ощущений, связанный с электрическим раздражением (Фокина А.С., 2022).

Электромиографическая оценка состояния периферических нервов проводилась на аппарате Keypoint G4.

При исследовании состояния лицевого нерва проводилась оценка амплитуды М-ответа, величины ТЛ при стимуляции нерва с 2х сторон.

Длительность импульса составляла 0,1 мс, сила тока до 100 мА, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >3,5, ТЛ (мс) <2,5.

При исследовании состояния тройничного нерва проводилась регистрация мигательного рефлекса и оценка латентности раннего и позднего ответов, амплитуда раннего и позднего ответа при стимуляции с 2х сторон.

Применяли поверхностные регистрирующие и стимулирующие электроды. Параметры электрической стимуляции: длительность импульса 0,1 мс, сила тока 15-40 мА, частота следования импульсов 1 Гц.

Нормальные значения: симметричность амплитуды ответов, ТЛ (мс) до 1,5 для раннего ответа, до 3,5-4,0 для позднего ответа.

При исследовании состояния большого ушного нерва проводилась оценка сенсорной скорости проведения импульса (СПИ), амплитуды сенсорных ответов при стимуляции нерва с 2х сторон.

Применяли поверхностные регистрирующие и стимулирующие электроды.

Параметры электрической стимуляции: длительность импульса 0,1 мс, сила тока 10-40 мА, частота следования импульсов 1 Гц.

При исследовании состояния срединного нерва проводилась оценка моторной СПИ, амплитуды М-ответа, величины ТЛ, сенсорной СПИ и амплитуды сенсорных ответов при стимуляции срединного нерва с 2х сторон.

Применяли поверхностные регистрирующие и стимулирующие электроды. Параметры электрической стимуляции: длительность импульса 0,1 мс для моторных волокон, 0,1 мс для сенсорных волокон, сила тока до 100 мА для моторных волокон, до 40 мА для сенсорных волокон, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон, 1 Гц для сенсорных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >3,5, СРВ(м/с) >50, ТЛ (мс) <4,5.

При исследовании состояния локтевого нерва проводилась оценка моторной СПИ, амплитуды М-ответа, величины ТЛ, сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов, латентности и амплитуды F-волны при стимуляции локтевого нерва с 2х сторон.

Длительность импульса составляла 0,1-0,2 мс для моторных волокон, 0,1 мс для сенсорных волокон, сила тока 1-100 мА для моторных волокон, до 40 мА для сенсорных волокон, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон, 1-3 Гц для сенсорных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >3,5, СРВ(м/с) >50, ТЛ (мс) <4,0.

При исследовании состояния лучевого нерва проводилась оценка моторной СПИ, амплитуды М-ответа, величины терминальной латентности (ТЛ), сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов, латентности и амплитуды F-волны при стимуляции лучевого нерва с 2х сторон.

Длительность импульса составляла 0,1-0,2 мс для моторных волокон, 0,1 мс для сенсорных волокон, сила тока 1-100 мА для моторных волокон, 30-40 мА для сенсорных волокон, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон, 1-3 Гц для сенсорных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >3,5, СРВ(м/с) >50, ТЛ (мс) <2,5.

При исследовании состояния бедренного нерва проводилась оценка

амплитуды М-ответа, величины терминальной латентности (ТЛ) при стимуляции бедренного нерва с 2х сторон. Также проведена оценка сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов при стимуляции подкожного нерва с 2х сторон.

Длительность импульса составила 0,1-0,2 мс для моторных волокон, 0,1 мс для сенсорных волокон, сила тока 1-100 мА для моторных волокон, 30-40 мА для сенсорных волокон, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон, 3 Гц для сенсорных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >3,0, СРВ(м/с) >40, ТЛ (мс) <3,5.

При исследовании состояния большеберцового нерва проводилась оценка моторной СПИ, амплитуды М-ответа, величины ТЛ, латентности и амплитуды F-волны, латентности и амплитуды Н-рефлекса при стимуляции большеберцового нерва с 2х сторон. Проведена оценка сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов при стимуляции икроножного нерва с 2х сторон.

Длительность импульса составила 0,1-0,2 мс для моторных волокон, 0,1 мс для сенсорных волокон, сила тока 1-100 мА для моторных волокон, до 40 мА для сенсорных волокон, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон, 3 Гц для сенсорных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >3,0, СРВ(м/с) >40, ТЛ (мс) <3,5.

При исследовании состояния малоберцового нерва проводилась оценка моторной СПИ, амплитуды М-ответа, величины ТЛ, латентности и амплитуды F-волны, латентности и амплитуды Н-рефлекса при стимуляции данного нерва с 2х сторон. Проведена оценка сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов при стимуляции икроножного и поверхностного малоберцового нервов с 2х сторон.

Длительность импульса составила 0,1-0,2 мс для моторных волокон, 0,1 мс для сенсорных волокон, сила тока 1-100 мА для моторных волокон, до 40 мА для сенсорных волокон, частота следования импульсов 1 Гц для моторных волокон, 3 Гц для сенсорных волокон.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) >1,5, СРВ(м/с) >40, ТЛ (мс) <3,5.

Оценка сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов при стимуляции наружного кожного нерва бедра с 2х сторон.

Длительность импульса составила 0,1 мс, сила тока 20-30 мА, частота следования импульсов 3 Гц.

Нормальные значения: амплитуда (мВ) 0,2-1,5, СРВ(м/с) >40.

При полиневропатии верхних и нижних конечностей проводилась оценка моторной СПИ, амплитуды М-ответа, величины ТЛ, латентности и амплитуды F-волны при стимуляции срединного, локтевого, большеберцового, малоберцового нервов. Также проводилась оценка сенсорной СПИ, амплитуды сенсорных ответов при стимуляции срединного, лучевого, локтевого, малоберцового и икроножного нервов, оценка Н-рефлекса.

Отклонение регистрируемых показателей от референсных значений менее, чем на 25% отражало легкую степень поражения нерва, от 25 до 50% – умеренную, более 50% – тяжелую.

## **2.4 Статистический анализ полученных результатов**

Статистический анализ результатов проведен с помощью программного обеспечения системы STATISTICA for Windows (версия 12).

С учетом особенностей анализируемых показателей, а также целей и задач работы проведено:

- построение и визуальный анализ графиков и диаграмм разброса данных;
- определение типов распределений данных;
- построение гистограмм разброса данных;
- расчет частотных таблиц как одномерных, так и многоуровневых;
- расчет элементарных статистик (средние значения, ошибки средних, среднеквадратические отклонения, размах разброса данных, медианы и квартили) (Боровиков В. П., 2013).

Анализ частотных характеристик качественных показателей (пол, тяжесть коронавирусной инфекции, сроки развития симптоматики со стороны ПНС, клиническая картина и тяжесть невропатии, степень и характер поражения нерва по

данным ЭНМГ, анамнез курения) проводился с помощью непараметрических методов  $\chi^2$ ,  $\chi^2$  с поправкой Йетса (для малых групп), критерия Пирсона, критерия Фишера (Плавинский С.Л., 2011; Реброва О.В., 2022).

Сравнение изучаемых количественных параметров (возраст, интенсивность боли по ВАШ, показатели нейропатического болевого синдрома по шкалам DN4 и Pain Detect, уровень тревоги и депрессии по шкале HADS) в исследуемых группах осуществлялось с использованием непараметрических критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова, медианного хи-квадрат, т.к. распределение всех исследуемых количественных показателей не соответствовало нормальному (Плавинский С.Л., 2011, Реброва О.В., 2022).

Для визуализации результатов были построены столбиковые и круговые диаграммы. Количественные показатели в различных подгруппах представлены в форме «Box & Whisker Plot».

Критерием статистической достоверности получаемых выводов принимали общепринятую в медицине величину  $p < 0,05$  (Плавинский С.Л., 2011; Реброва О.В., 2022).

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Основные характеристики основной и контрольной групп

В исследование включен 131 пациент (97 пациентов основной группы и 34 пациента контрольной группы). Распределение пациентов по локализации поражения ПНС, объективной тяжести поражения ПН, степени поражения нервных волокон по данным ЭНМГ, тяжести коронавирусной инфекции и срокам развития патологии ПНС представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Сравнительный анализ показателей основной и контрольной группы

Показатель	Основная группа (n = 97)	Контрольная группа (n = 34)
1	2	3
Локализация поражения ПНС		
Мононевропатия:	70 (72,1%)	26 (76,5%)
тройничный нерв	15 (15,5%)	6 (17,7%)
лицевой нерв	7 (7,2%)	2 (5,9%)
большой ушной нерв	5 (5,2%)	1 (2,9%)
локтевой нерв	8 (8,3%)	8 (23,5%)
лучевой нерв	2 (2,1%)	2 (5,9%)
срединный нерв	7 (7,2%)	4 (11,8%)
наружный кожный нерв бедра	13 (13,4%)	2 (5,9%)
малоберцовый нерв	9 (9,3%)	1 (2,9%)
бедренный нерв	3 (3,1%)	-
большеберцовый нерв	1 (1%)	-
Мультиневропатия	2 (2,1%)	1 (2,9%)
Множественная невропатия	14 (14,4%)	7 (20,6%)
Полиневропатия	11 (11,4%)	-
Тяжесть патологии ПНС		
нарушения чувствительности		
0 баллов	1 (1%)	-
1 балл	16 (16,5%)	10 (29,4%)
2 балла	54 (55,6%)	23 (67,7%)
3 балла	24 (24,7%)	1 (2,9%)
4 балла	2 (2,1%)	-
двигательные нарушения		
0 баллов	45 (46,4%)	18 (52,9%)
1 балл	10 (10,3%)	11 (32,4%)
2 балла	18 (18,6%)	3 (8,8%)
3 балла	22 (22,7%)	2 (5,9%)

## Продолжение таблицы 3

1	2	3
4 балла	2 (2,1%)	-
Тяжесть поражения ПН по данным электронейромиографии		
легкое	30 (30,9%)	13 (38,2%)
умеренное	33 (34,0%)	16 (46,1%)
выраженное	34 (35,1%)	5 (14,7%)
Тяжесть COVID-19		
бессимптомный (тяжесть 1)	14 (14,5%)	-
легкое течение (тяжесть 2)	43 (44,3%)	-
среднетяжелое течение (тяжесть 3)	40 (41,2%)	-
Сроки развития патологии ПНС при коронавирусной инфекции		
первые 14 дней (группа 1)	8 (8,2%)	-
15-28 день (группа 2)	47 (48,4%)	-
29-90 день (группа 3)	42 (43,4%)	-

### 3.1.1 Клиническая картина поражения периферической нервной системы у пациентов основной группы

Обследовано 97 пациентов с поражением периферической нервной системы в виде мононевропатии (тройничного, лицевого, большого ушного, срединного, локтевого, лучевого, наружного кожного нерва бедра, бедренного, малоберцового, большеберцового нервов), мультиневропатии (множественное одностороннее поражение нервов с единой соматотопической иннервацией), множественной невропатии (поражение отдельных нервов в разных соматотопических областях) или полиневропатии при коронавирусной инфекции с 2020 по 2022 год.

Среди обследованных больных было 52 мужчины и 45 женщин в возрасте от 20 до 56 лет.

Распределение наблюдений по степени выраженности двигательных нарушений и расстройств чувствительности в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение наблюдений по степени выраженности двигательных нарушений и расстройств чувствительности в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии

Локализация поражения, количество пациентов	Сенсорные нарушения, баллы					Моторные нарушения, баллы				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Тройничный нерв, N	-	2	8	6	-	-	-	-	-	-
Лицевой нерв, N	1	4	2	-	-	-	1	1	5	-
Большой ушной нерв, N	-	3	3	-	-	-	-	-	-	-
Затылочный нерв, N	-	-	1	-	-	-	-	-	-	-
Срединный нерв, N	-	-	5	6	-	1	2	4	4	-
Локтевой нерв, N	-	-	12	2	-	1	3	7	1	-
Лучевой нерв, N	-	-	2	1	-	-	1	2	-	-
Наружный кожный нерв бедра, N	-	1	13	2	-	-	-	-	-	-
Малоберцовый нерв, N	-	-	3	7	1	1	-	2	7	1
Большеберцовый нерв, N	-	-	-	1	-	-	1	-	-	-
Бедренный нерв, N	-	-	1	2	-	1	-	1	1	1
Полиневропатия, N	-	1	6	3	1	5	3	1	2	-

По локализации поражения периферической нервной системы больные были распределены следующим образом (Рисунок 1):

- поражение черепных нервов – 23 пациента (23,7%): у 16 диагностировано поражение тройничного нерва, у 7 – лицевого нерва;
- у 5 пациентов диагностировано поражение большого ушного нерва и у 1 большого ушного нерва и затылочного нерва;
- поражение периферических нервов верхних конечностей – 26 пациентов (26,8%): у 10 диагностировано поражение срединного нерва, у 13 – локтевого нерва, у 2 – лучевого нерва, у 1 – локтевого, лучевого и срединного нервов;
- поражение периферических нервов нижних конечностей – 37 пациентов (38,1%): у 16 диагностировано поражение наружного кожного нерва бедра, у 11 – малоберцового нерва, у 3 – бедренного нерва, у 1 – большеберцового нерва, у 6 – полиневропатия;



– поражение периферических нервов верхних и нижних конечностей – 5 пациентов (5,2%).



Рисунок 1 – Распределение наблюдений основной группы по локализации поражения

По форме поражения периферической нервной системы больные были распределены следующим образом:

- мононевропатии – 70 пациентов (72,1%);
- мультиневропатии – 2 пациента (2,1%);
- множественные невропатии – 14 пациентов (14,4%).
- полиневропатии – 11 пациентов (11,4%).

Поражение тройничного нерва выявлено у 16 пациентов (13 женщин и 3 мужчин). Патология первой ветви тройничного нерва наблюдалась у 9 пациентов, второй ветви у 7, третьей – у 11. Изолированное поражение одной ветви тройничного нерва встречалось у 7 пациентов, двух ветвей у 6 и всех ветвей у 3. Чаще встречалось одностороннее поражение (у 8 пациентов слева, у 7 справа), в одном случае диагностирована двусторонняя патология. При оценке невропатии в

соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 2 пациентов 1 балл; у 8 пациентов 2 балла; 6 пациентов 3 балла. По данным электронейромиографии наблюдалось снижение амплитуды, увеличение латентности раннего и позднего ответов. Легкая степень поражения тройничного нерва выявлена в 10 случаях, умеренное поражение в 5, выраженное в 1. У 12 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 1 поражение осевых цилиндров, у 3 – смешанный характер поражения нервного волокна.

Невропатия лицевого нерва диагностирована у 7 пациентов (4 женщин и 3 мужчин). Во всех случаях наблюдалось одностороннее поражение (левого лицевого нерва у 5 пациентов, правого у 2). При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 0 баллов; у 1 пациента 1 балл по моторной невропатии, у 4 пациентов 1 балл по сенсорной невропатии; у 1 пациента 2 балла по моторной невропатии, у 2 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 5 пациентов 3 балла по моторной невропатии. По данным электронейромиографии наблюдалось снижение амплитуды М-ответа, увеличение ТЛ. Легкая степень поражения лицевого нерва выявлена в 1 случае, умеренное поражение в 2, выраженное в 4. У всех пациентов диагностирован смешанный характер поражения нервного волокна (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров).

Мононевропатия большого ушного нерва выявлена у 5 пациентов (3 женщины и 2 мужчин), у 1 диагностирована мультиневропатия с поражением большого ушного нерва и затылочного нерва. Патология носила односторонний характер (4 случая справа, 2 слева). При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 3 пациентов 1 балл по сенсорной невропатии; у остальных диагностировано 2 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды сенсорных ответов. Умеренное поражение большого ушного нерва выявлено в 4 случаях, выраженное в 2. Преобладало поражение нервных волокон по типу аксонотмезиса (4 пациента), у

остальных пациентов диагностирован смешанный характер (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров).

Невропатия локтевого нерва выявлена у 15 пациентов (3 женщины, 12 мужчин). Мононевропатия локтевого нерва наблюдалась в 8 случаях (5 слева, 3 справа), мультиневропатия в 1 (поражение локтевого, срединного и лучевого нервов слева), множественная невропатия в 6 (двустороннее поражение). У 12 пациентов патология диагностирована на уровне локтевого сгиба, у 2 на уровне запястья (синдром Гийона), у 1 на уровне средней трети плеча. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 0 баллов по моторной невропатии; у 3 пациентов 1 балл по моторной невропатии; у 7 пациентов 2 балла по моторной невропатии, у 12 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 3 балла по моторной невропатии, у 2 пациентов 3 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды М-ответа, увеличение терминальной латентности, у части пациентов регистрировался блок проведения по нерву. Легкая степень поражения локтевого нерва выявлена в 7 случаях, умеренное поражение в 5, выраженное в 3. У 8 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 1 поражение осевых цилиндров, у 6 – смешанный характер поражения нервного волокна, у 4 пациентов наблюдался блок проведения.

Поражение срединного нерва диагностировано у 10 пациентов (4 женщин, 6 мужчин). Одностороннее поражение срединного нерва наблюдалось у 7 пациентов (справа), двустороннее у 2. Уровень поражения – карпальный канал. В 1 случае выявлена мультиневропатия (поражение локтевого, срединного и лучевого нервов слева) с поражением нервов на уровне средней трети плеча. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 0 баллов по сенсорной невропатии; у 2 пациентов 1 балл по моторной невропатии; у 4 пациентов 2 балла по моторной невропатии, у 5 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 4 пациентов 3 балла по моторной невропатии, у 6 пациентов 3 балла

по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии наблюдалось снижение амплитуды сенсорных и моторных ответов, увеличение терминальной латентности. Легкая степень поражения срединного нерва выявлена в 6 случаях, умеренное поражение в 3, выраженное в 1. У 7 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 3 – смешанный характер поражения нервного волокна.

Патология лучевого нерва выявлена у 3 пациентов (1 женщина, 2 мужчин). Мононевропатия диагностирована в 2 случаях (1 слева, 1 справа) с поражением глубокой ветви лучевого нерва на уровне верхней трети предплечья. У 1 пациента выявлена мультиневропатия (поражение локтевого, срединного и лучевого нервов слева) с поражением на уровне средней трети плеча. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 1 балл по моторной невропатии; у 2 пациентов 2 балла по моторной невропатии, у 2 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 3 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды М-ответа, увеличение терминальной латентности, у части пациентов регистрировался блок проведения по нерву. Легкая степень поражения лучевого нерва наблюдалась в 1 случае, умеренное поражение в 1, выраженное в 1. У всех пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у одного выявлен блок проведения.

Невропатия малоберцового нерва диагностирована у 11 пациентов (7 мужчин, 4 женщин). Двустороннее поражение наблюдалось у 2 пациентов, в остальных случаях было односторонним (4 справа, 5 слева). У 9 пациентов выявлено поражение общего ствола малоберцового нерва на уровне головки малоберцовой кости, у 2 патология поверхностного малоберцового нерва на уровне средней трети голени. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 0 баллов по моторной невропатии; у 2 пациентов 1 балл по моторной невропатии, у 3 пациентов 1 балл по сенсорной невропатии; у 7 пациентов 2 балла

по моторной невропатии, у 7 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 4 балла по моторной невропатии, у 1 пациента 4 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды М-ответа, увеличение терминальной латентности, у части пациентов регистрировался блок проведения по нерву, снижение амплитуды и повышение латентности F-волны, снижение Н-рефлекса. Умеренная степень поражения малоберцового нерва выявлена в 4 случаях, выраженное в 7. У 3 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 3 поражение осевых цилиндров, у 5 – смешанный характер поражения нервного волокна, у 4 пациентов наблюдался блок проведения.

Поражение наружного кожного нерва бедра выявлено у 16 пациентов (5 женщин, 11 мужчин). В 3 случаях патология носила двусторонний характер, в 7 наблюдалась справа, в 6 слева. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 1 балл по сенсорной невропатии; у 13 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 2 пациентов 3 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды сенсорных ответов. Умеренная степень поражения наружного кожного нерва бедра диагностирована в 7 случаях, выраженная в 9. У 12 пациентов верифицировано поражение осевых цилиндров, у 4 – смешанный характер поражения нервного волокна.

Невропатия бедренного нерва на уровне паховой складки диагностирована у 3 пациентов (1 женщина, 2 мужчины). В 1 случае патология наблюдалась справа, в 2 слева. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 2 балла по моторной невропатии, у 1 пациента 2 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 3 балла по моторной невропатии, у 2 пациентов 3 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 4 балла по моторной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение амплитуды М-ответа и увеличение терминальной латентности, а также снижение амплитуды сенсорных ответов с подкожного нерва. Легкая степень поражения бедренного нерва выявлена в 1

случае, умеренная в 1, выраженная в 1. У 2 пациентов верифицировано поражение осевых цилиндров, у 1 – поражение миелиновых оболочек.

У 1 пациента выявлена правосторонняя невропатия большеберцового нерва на уровне подколенной ямки. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии дефицит соответствовал 3 баллам по сенсорной невропатии и 2 по моторной. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды М-ответа и увеличение терминальной латентности. Верифицировано легкое поражение миелиновой оболочки.

Полиневропатия наблюдалась у 11 пациентов. В 6 случаях диагностирована полиневропатия нижних конечностей, в 5 – верхних и нижних. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 5 пациентов 0 баллов по моторной невропатии; у 3 пациентов 1 балл по моторной невропатии, у 1 пациента 1 балл по сенсорной невропатии; у 1 пациента 2 балла по моторной невропатии, у 6 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 2 пациентов 3 балла по моторной невропатии, у 3 пациентов 3 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 4 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии легкая степень поражения периферических нервов выявлена в 6 случаях, умеренная в 3, выраженная в 2. У 5 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 1 поражение осевых цилиндров, у 5 – смешанный характер поражения нервного волокна.

Дебют патологии ПНС в первые 14 дней от момента верификации коронавирусной инфекции (группа 1) наблюдался у 8 пациентов (8,2%), с 15 по 28 день (группа 2) – у 47 пациентов (48,4%), с 29 по 90 день (группа 3) – у 42 пациентов (43,4%) (Рисунок 2).

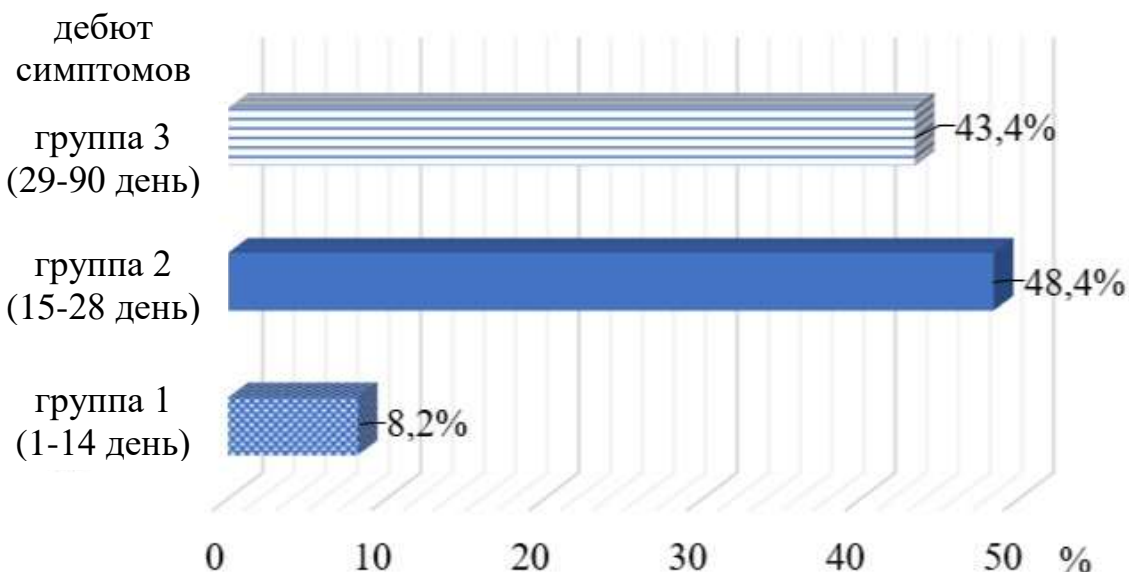


Рисунок 2 – Распределение наблюдений по срокам развития симптоматики со стороны ПНС после инфицирования коронавирусной инфекцией

В зависимости от интенсивности острого болевого синдрома, оцененной по визуально аналоговой шкале, 18 пациентов отмечали легкую боль (18,6%), 68 пациентов – умеренную боль (70,1%), 11 пациентов – выраженную (11,3%).

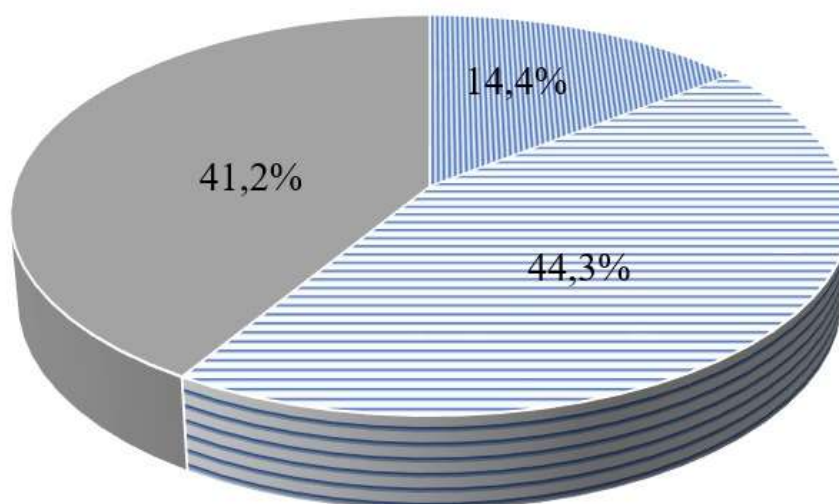
По результатам тестирования пациентов с помощью опросника DN4 для выявления нейропатического компонента болевого синдрома у 49 пациентов нейропатический компонент болевого синдрома отсутствовал (50,6%), у 48 был установлен (49,4%).

При оценке нейропатического компонента болевого синдрома с применением опросника боли Pain Detect больные были распределены следующим образом:

- нейропатический компонент маловероятен – 24 пациента (24,7%);
- нейропатический компонент возможен – 35 пациентов (36,1%);
- нейропатический компонент высоковероятен – 38 пациентов (39,2%).

По степени тяжести коронавирусной инфекции наблюдения были распределены следующим образом (рисунок 3):

- бессимптомное течение (тяжесть 1) – 14 пациентов (14,4%);
- легкое течение (тяжесть 2) – 43 пациента (44,3%);
- среднетяжелое течение (тяжесть 3) – 40 пациентов (41,2%).



тяжесть коронавирусной инфекции

■ тяжесть 1      ▨ тяжесть 2      ■ тяжесть 3

Рисунок 3 – Распределение наблюдений в зависимости от тяжести коронавирусной инфекции

Тестирование пациентов по госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS выявило субклиническую тревогу у 54 пациентов (55,6%), субклиническую депрессию у 20 пациентов (20,6%), клинически выраженную тревогу у 15 пациентов (15,5%), клинически выраженную депрессию у 1 пациента (1%).

Из общего числа больных частота табакокурения в анамнезе отмечена у 55 пациентов (56,7%), отсутствие анамнеза табакокурения у 42 (43,3%).

### 3.1.2 Клиническая картина поражения периферической нервной системы у пациентов контрольной группы

В контрольной группе было 34 пациента: 17 мужчин и 17 женщин в возрасте от 19 до 55 лет.



Распределение наблюдений контрольной группы по локализации поражения периферической нервной системы представлена на рисунке 4.



Рисунок 4 – Распределение наблюдений контрольной группы по локализации поражения периферической нервной системы

Патология ПНС была представлена туннельными невропатиями в результате сдавления нерва в узком анатомическом пространстве, что подтверждалось клинической картиной заболевания, результатами неврологического осмотра и данными ЭНМГ. Патология тройничного нерва наблюдалась на фоне переохлаждения или обострения герпетической инфекции. У 26 пациентов (76,4%) диагностирована мононевропатия (тройничного, лицевого, большого ушного, срединного, локтевого, лучевого, наружного кожного нерва бедра, малоберцового нервов), у 7 пациентов (20,6%) множественные невропатии, у 1 мультиневропатия (3,0%).

Распределение наблюдений контрольной группы по степени выраженности двигательных нарушений и расстройств чувствительности в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение наблюдений контрольной группы по степени выраженности двигательных нарушений и расстройств чувствительности в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии

Локализация поражения, количество пациентов	Сенсорные нарушения, баллы					Моторные нарушения, баллы				
	0	1	2	3	4	0	1	2	3	4
Тройничный нерв, N	-	2	4	-	-	-	-	-	-	-
Лицевой нерв, N	-	1	1	-	-	-	-	1	1	-
Большой ушной нерв, N	-	1	-	-	-	-	-	-	-	-
Срединный нерв, N	-	-	6	1	-	4	3	-	-	-
Локтевой нерв, N	-	4	9	-	-	5	6	2	-	-
Лучевой нерв, N	-	1	1	-	-	-	2	-	-	-
Наружный кожный нерв бедра, N	-	1	1	-	-	-	-	-	-	-
Малоберцовый нерв, N	-	-	1	-	-	1	-	-	-	-

Поражение тройничного нерва выявлено у 6 пациентов (4 женщин и 2 мужчин). Патология первой ветви тройничного нерва наблюдалась у 1 пациента, второй ветви у 3, третьей – у 2. Изолированное поражение одной ветви тройничного нерва встречалось у 3 пациентов, двух ветвей у 3. Чаще встречалось одностороннее поражение (у 3 пациентов слева, у 1 справа), в 2 случаях диагностирована двусторонняя патология. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 2 пациентов 1 балл по сенсорной невропатии; у 4 пациентов 2 балла по

сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии наблюдалось снижение амплитуды, увеличение латентности раннего и позднего ответов. Легкая степень поражения тройничного нерва выявлена в 4 случаях, умеренное поражение в 2. У 1 пациента диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 3 поражение осевых цилиндров, у 2 – смешанный характер поражения нервного волокна.

Невропатия лицевого нерва диагностирована у 2 пациентов (мужчин). Во всех случаях наблюдалось одностороннее поражение (левого лицевого нерва у 1 пациента, правого у 1). При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента выявлена 1 балл по сенсорной невропатии; у 1 пациента 2 балла по моторной невропатии, у 1 пациента 2 балла по сенсорной невропатии; у 1 пациента 3 балла по моторной невропатии. По данным электронейромиографии наблюдалось снижение амплитуды М-ответа, увеличение ТЛ. У обоих пациентов наблюдалось выраженное поражение лицевого нерва, диагностирован смешанный характер поражения нервного волокна (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров).

Мононевропатия большого ушного нерва выявлена у 1 пациента (женщина). Патология носила односторонний характер (справа). Нарушения чувствительности были представлены парестезиями. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды сенсорных ответов, диагностировано умеренное поражение смешанного характера (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров).

Невропатия локтевого нерва выявлена у 13 пациентов (5 женщин, 8 мужчин). Мононевропатия локтевого нерва наблюдалась в 8 случаях (4 слева, 4 справа), мультиневропатия в 1 (поражение локтевого и срединного нервов слева), множественная невропатия в 4 (двустороннее поражение). У 12 пациентов патология диагностирована на уровне локтевого сгиба, у 1 на уровне запястья (синдром Гийона). При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 5 пациентов 0 баллов по моторной невропатии; у 6 пациентов 1 балл по

моторной невропатии, у 4 пациентов 1 балл по сенсорной невропатии; у 2 пациентов 2 балла по моторной невропатии, у 9 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды М-ответа, увеличение терминальной латентности, у части пациентов регистрировался блок проведения по нерву. Легкая степень поражения локтевого нерва выявлена в 7 случаях, умеренное поражение в 5, выраженное в 1. У 10 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 3 – смешанный характер поражения нервного волокна, у 2 пациентов наблюдался блок проведения.

Поражение срединного нерва диагностировано у 7 пациентов (6 женщин, 1 мужчина). Одностороннее поражение срединного нерва наблюдалось у 4 пациентов (3 справа, 1 слева), двустороннее у 2. Уровень поражения – карпальный канал. В 1 случае выявлена мультиневропатия (поражение локтевого, срединного нервов слева). При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 4 пациентов 0 баллов по моторной невропатии; у 3 пациентов 1 балл по моторной невропатии; у 6 пациентов 2 балла по сенсорной невропатии; у 3 пациентов 3 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии наблюдалось снижение амплитуды сенсорных и моторных ответов, увеличение терминальной латентности. Легкая степень поражения срединного нерва выявлена в 4 случаях, умеренное поражение в 3. У 2 пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у 1 поражение осевых цилиндров, у 4 – смешанный характер поражения нервного волокна.

Патология лучевого нерва выявлена у 2 пациентов (1 женщина, 1 мужчина). Во всех случаях диагностирована мононевропатия (1 слева, 1 справа) с поражением глубокой ветви лучевого нерва на уровне верхней трети предплечья. При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 2 пациентов 1 балл по моторной невропатии, у 1 пациента 1 балл по сенсорной невропатии; у 1 пациента 2 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды М-ответа, увеличение терминальной латентности, у

части пациентов регистрировался блок проведения по нерву. Умеренное поражение лучевого нерва наблюдалась в 1 случае, выраженное в 1. У всех пациентов диагностировано поражение миелиновых оболочек, у одного выявлен блок проведения.

Поражение поверхностного малоберцового нерва на уровне средней трети голени диагностировано у 1 пациента слева (мужчина). Выявлено снижение чувствительности и парестезии. По данным электронейромиографии диагностировано умеренное поражение миелиновых оболочек.

Поражение наружного кожного нерва бедра справа выявлено у 2 пациентов (мужчины). При оценке невропатии в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии установлено следующее распределение пациентов: у 1 пациента 1 балл по сенсорной невропатии; у 1 пациента 2 балла по сенсорной невропатии. По данным электронейромиографии отмечалось снижение СПИ, амплитуды сенсорных ответов. Умеренная степень поражения наружного кожного нерва бедра диагностирована в 1 случае, выраженная в 1. У 1 пациента верифицировано поражение осевых цилиндров, у 1 – миелиновых оболочек.

В зависимости от интенсивности острого болевого синдрома, оцененной по визуальной аналоговой шкале, 4 пациента отмечали легкую боль (11,8%), 24 пациента – умеренную боль (70,6%), 6 пациентов – выраженную (17,6%).

По результатам тестирования пациентов с помощью опросника DN4 для верификации нейропатического компонента болевого синдрома у 28 пациентов он отсутствовал (82,4%), у 6 был установлен (17,6%).

При оценке нейропатического компонента болевого синдрома с применением опросника боли Pain Detect больные были распределены следующим образом:

- нейропатический компонент маловероятен – 28 пациентов (82,4%);
- нейропатический компонент возможен – 6 пациентов (17,6%);
- нейропатический компонент высоковероятен – отсутствовали.

По госпитальной шкале тревоги и депрессии HADS у 9 пациентов (26,5%) диагностирована субклиническая тревога, у 5 пациентов (14,7%) субклиническая депрессия, у 5 пациентов (14,7%) клинически выраженная тревога.

Из общего числа больных частота табакокурения в анамнезе отмечена у 17 пациентов (50,0%), отсутствие анамнеза табакокурения у 17 – нет (50,0%).

### 3.2 Влияние тяжести течения коронавирусной инфекции на развитие патологии периферической нервной системы

У пациентов с бессимптомным течением коронавирусной инфекции симптомы патологии периферической нервной системы чаще развивались на 3-4 неделе от момента верификации инфекции (50,0%) или через месяц и более (42,9%). Среди пациентов с легким течением коронавирусной инфекции дебют неврологических осложнений отмечался преимущественно в группе 3 (в 60,4% наблюдений). Пациенты со среднетяжелым течением инфекции чаще встречались в группе 2, с верификацией патологии периферической нервной системы на 3-4 неделе заболевания (65,0%), а также у них чаще, чем в других группах, наблюдался ранний дебют симптоматики (10,0%). Различия статистически достоверны,  $p < 0,05$  (Таблица 6).

Таблица 6 – Сроки дебюта патологии периферической нервной системы в зависимости от тяжести коронавирусной инфекции.

Сроки дебюта Тяжесть COVID-19	Группа 1 (1-14 день)		Группа 2 (15-28 день)		Группа 3 (29-90 день)		Всего	P
	N	%	N	%	N	%	N	
Тяжесть 1	1	7,1%	7	50,0%	6	42,9%	14	$p < 0,05$
Тяжесть 2	3	7,0%	14	32,6%	26	60,4%	43	
Тяжесть 3	4	10,0%	26	65,0%	10	25,0%	40	

Двигательные нарушения и расстройства чувствительности достоверно не коррелировали со степенью тяжести коронавирусной инфекции,  $p > 0,05$  (Таблица 7).

Таблица 7 – Выраженность патологии периферической нервной системы в соответствии с критериями тяжести невропатии в зависимости от течения коронавирусной инфекции

Показатель	Тяжесть 1		Тяжесть 2		Тяжесть 3			p
	N	%	N	%	N	%	N	
Тяжесть невропатии (моторная), баллы								
1	8	17,8%	19	42,2%	18	40,0%	45	p >0,05
2	3	30,0%	4	40,0%	3	30,0%	10	
3	0	0,0%	10	55,6%	8	44,4%	18	
4	3	13,6%	9	40,9%	10	45,5%	22	
5	0	0,0%	1	50,0%	1	50,0%	2	
Тяжесть невропатии (сенсорная), баллы								
1	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	p >0,05
2	2	12,5%	7	43,7%	7	43,8%	16	
3	11	20,4%	23	42,6%	20	37,0%	54	
4	1	4,2%	12	50,0%	11	45,8%	24	
5	0	0,0%	0	0,0%	2	100,0%	2	

Оценка болевого синдрома проводилась с помощью визуально-аналоговой шкалы ВАШ. Средняя оценка интенсивности боли по ВАШ составила в группе тяжесть 1 – 5 [4; 6], в группе тяжесть 2 – 5 [4; 6], в группе тяжесть 3 – 5 [4; 6]. Среднее значение результатов опросника DN4 для верификации нейропатического компонента болевого синдрома составило в группе с бессимптомным течением коронавирусной инфекции 3 [2; 4], с легкой степенью тяжести 4 [2; 5], у переболевших коронавирусной инфекцией в среднетяжелой форме 3,5 [2,5; 5]. Показатели опросника Pain Detect составили 13 [6; 19], 14 [13; 20], 15 [9; 20] соответственно. Статистически значимые различия в результатах ВАШ, опросников для установления нейропатического болевого синдрома между группами с разной степенью тяжести COVID-19 не получены,  $p > 0,05$ .

Достоверные различия наблюдались при оценке тяжести коронавирусной инфекции в зависимости от пола пациента. Среди женщин чаще встречались легкая (53,3%) и бессимптомная (22,2%) формы инфекции, тогда как у мужчин – среднетяжелая форма (55,8%),  $p < 0,05$  (Рисунок 5).

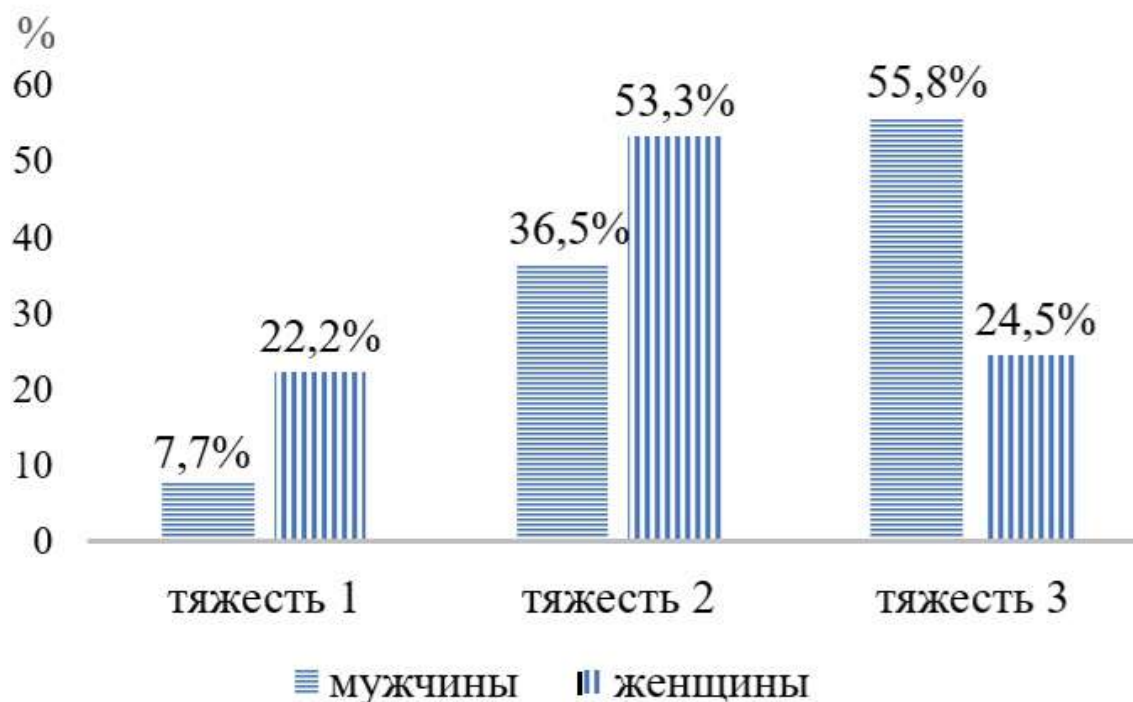


Рисунок 5 – Распределение наблюдений по тяжести коронавирусной инфекции в зависимости от пола (%)

Средние значения тревоги по шкале HADS у пациентов в группе с бессимптомным течением коронавирусной инфекции составили 8,5 [6; 10], у перенесших с легкой степенью тяжести 8 [7; 10], у переболевших коронавирусной инфекцией в среднетяжелой форме 8 [6; 10]. Средние значения депрессии по шкале HADS в группе тяжесть 1 составили 5 [4; 7], в группе тяжесть 2 6 [4; 8], в группе тяжесть 3 6 [5; 7,5]. Статистически значимые различия в значениях тревоги и депрессии по шкале HADS между группами с разной степенью тяжести COVID-19 не выявлены,  $p > 0,05$ .

Средний возраст пациентов в группе с бессимптомным течением коронавирусной инфекции составил 31,5 [25; 38], с легкой степенью тяжести – 33 [30; 41], со среднетяжелым течением – 42 [35,5; 46,5]. Статистически достоверно



установлено, что возраст пациентов в группе среднетяжелого течения инфекции выше, чем при бессимптомной форме или легком течении,  $p < 0,05$  (Рисунок 6).

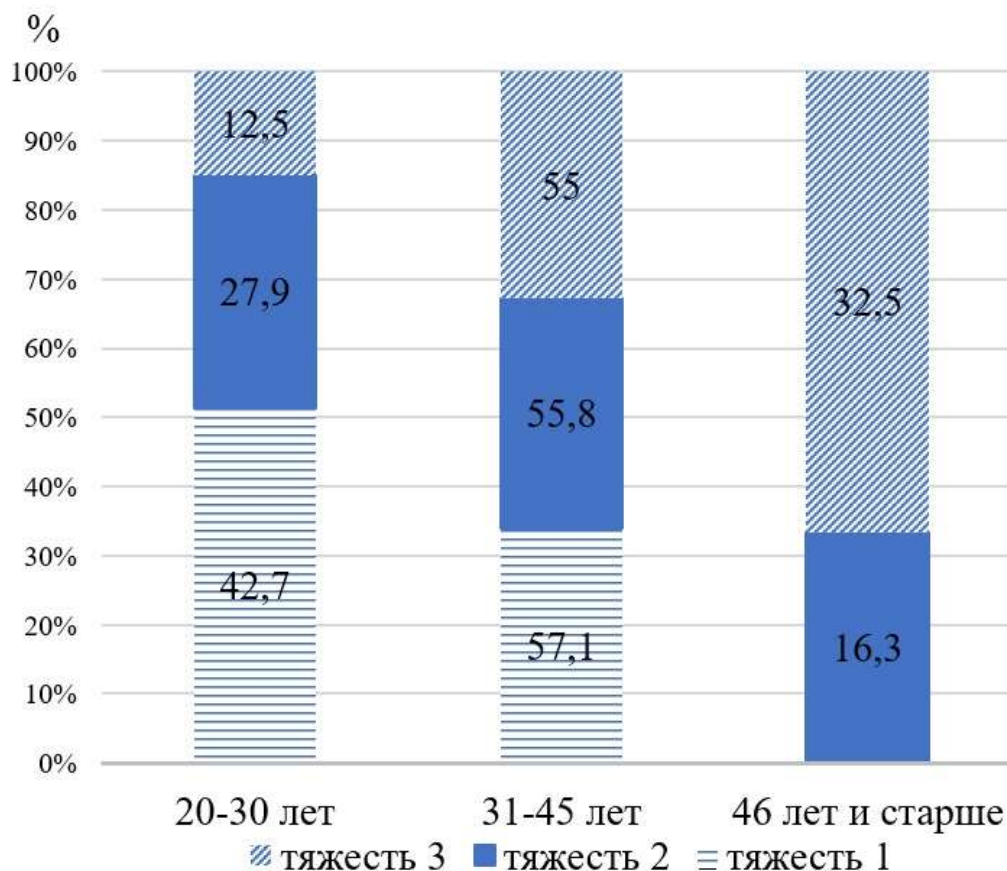


Рисунок 6 – Распределение наблюдений по возрастным группам в зависимости от степени тяжести коронавирусной инфекции (%)

Установлены статистически значимые различия степени тяжести перенесенного COVID-19 среди курящих и не курящих пациентов,  $p < 0,001$ . Среди курящих пациентов частота среднетяжелой формы COVID-19 была выше (61,8%), по сравнению с некурящими (14,3%).

### 3.3 Влияние сроков развития симптоматики при коронавирусной инфекции на течение патологии периферической нервной системы

Обнаружена взаимосвязь между временем развития неврологической симптоматики и клинической тяжестью поражения периферических нервов в

соответствии с критериями тяжести невропатии: чем раньше при COVID-19 развивались двигательные нарушения ( $p < 0,001$ ) и расстройства чувствительности ( $p < 0,05$ ), тем тяжелее было поражение ПНС (Таблица 8).

Таблица 8 – Выраженность патологии периферической нервной системы в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии в зависимости от сроков развития патологии

Сроки дебюта	Группа 1 (1-14 день)		Группа 2 (15-28 день)		Группа 3 (29-90 день)		Всего	p
	N	%	N	%	N	%	N	
Тяжесть невропатии (моторная), баллы								
1	0	0,0%	19	42,2%	26	57,8%	45	p <0,001
2	0	0,0%	7	70,0%	3	30,0%	10	
3	0	0,0%	11	61,1%	7	38,9%	18	
4	7	31,8%	9	40,9%	6	27,3%	22	
5	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	2	
Тяжесть невропатии (сенсорная), баллы								
1	0	0,0%	1	100,0%	0	0,0%	1	p <0,05
2	3	18,8%	6	37,5%	7	43,7%	16	
3	0	00,0%	29	53,7%	25	46,3%	54	
4	4	16,6%	10	41,7%	10	41,7%	24	
5	1	50,0%	1	50,0%	0	0,0%	2	

Время появления неврологических симптомов при поражении периферической нервной системы достоверно различалось в зависимости от пола,  $p < 0,05$ . У женщин неврологические симптомы при поражении периферической нервной системы чаще дебютировали через 29-90 дней (61,9%), у мужчин через 15-28 дней (59,6%).

В группе 1 средняя оценка интенсивности боли по ВАШ составила 5,5 [4; 6,5], в группе 2 - 5 [4; 6], в группе 3 - 4,5 [4; 6]. Интенсивность боли по ВАШ достоверно не различалась в зависимости от сроков развития патологии ПНС,  $p > 0,05$ .

Среднее значение результатов опросника DN4 для диагностики нейропатического компонента болевого синдрома составило в группе 1 - 4,5 [3,5; 5], в группе 2 - 4 [2; 5], в группе 3 - 3 [2; 4]. Показатели опросника Pain Detect составили 20 [17,5; 21,5], 14 [8; 20], 14 [6; 20] соответственно. Достоверных различий в

результатах опросников для диагностики нейропатического болевого синдрома между группами с разным временем развития патологии ПНС не установлено,  $p > 0,05$ .

Среднее значение тревоги по шкале HADS в группе пациентов с дебютом симптоматики через 1-14 дней равнялось 10 [8,5; 13,5], что оказалось выше, чем в группах с дебютом через 15-28 дней, где аналогичный показатель был 8 [6; 9] и через 29-90 дней - 8 [8; 10]. Определено статистически значимое различие в уровнях тревоги между группой пациентов с ранним дебютом неврологической симптоматики и группами с более поздним временем дебюта, в пользу более высокого уровня тревоги у группы с ранним дебютом,  $p < 0,05$  (Рисунок 7).

Достоверных различий в выраженности депрессии между группами по срокам развития патологии ПНС отсутствовали,  $p > 0,05$ . Также не установлены достоверные различия между полом и сроками дебюта симптоматики,  $p > 0,05$ .

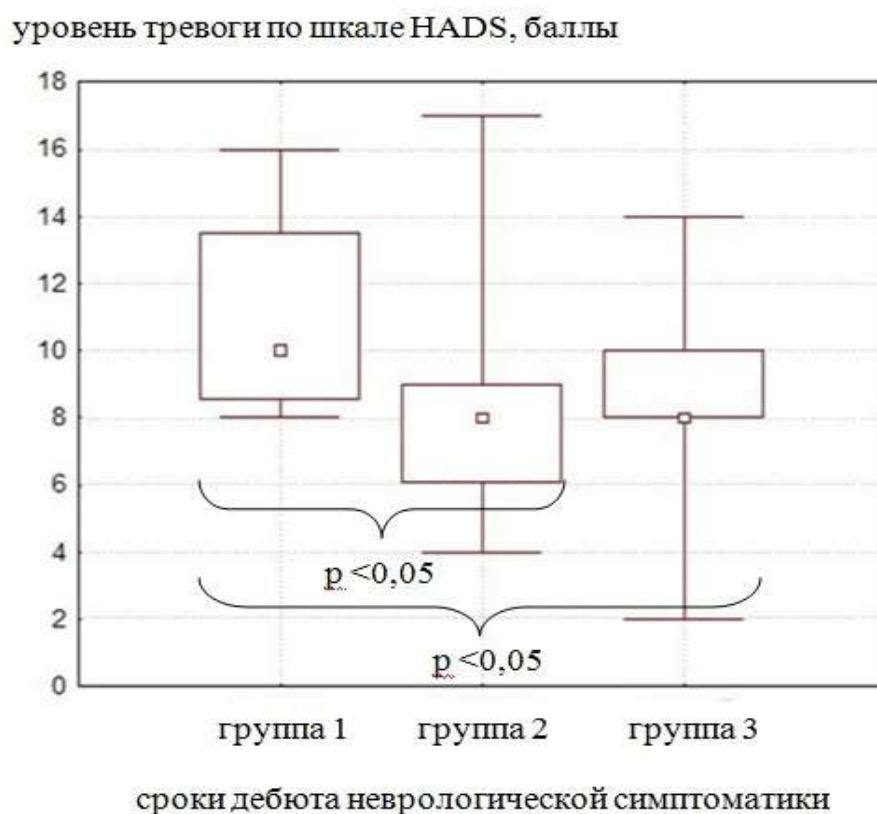


Рисунок 7 – Уровень тревоги в баллах по шкале HADS в зависимости от сроков развития патологии периферической нервной системы

Определено, что курение является фактором, влияющим на время дебюта неврологических симптомов  $p < 0,05$ . У курящих пациентов развитие патологии ПНС чаще наблюдалось во втором периоде (через 15-28 дней) и составило 60,0%, в то время как у некурящих пациентов симптоматика со стороны ПНС в 59,6% развивалась в третьем периоде (через 29-90 дней) (Рисунок 8).

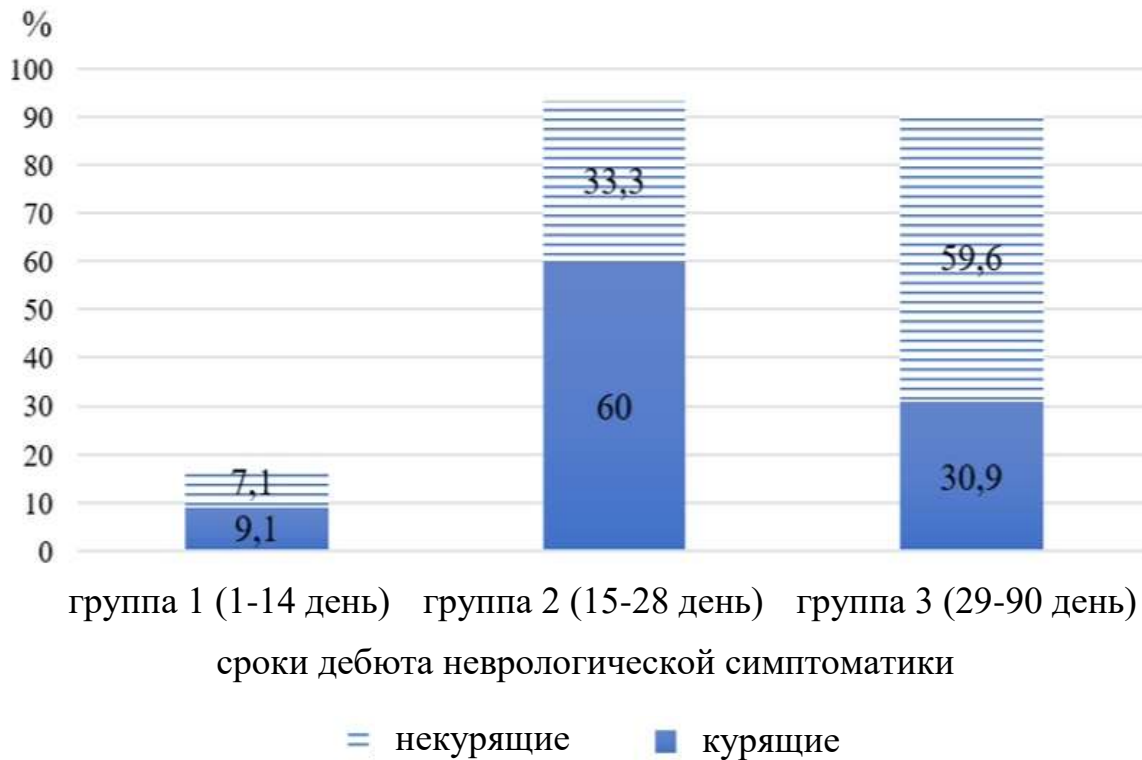


Рисунок 8 – Распределение наблюдений по сроку дебюта патологии периферической нервной системы в зависимости от фактора курения (%)

### 3.4 Результаты статистического анализа показателей основной группы с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена

По результатам статистического анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлена прямая положительная связь между результатами опросников Pain Detect и DN4 ( $r=0,76$ ,  $p < 0,001$ ), шкалы ВАШ и тревожным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,29$ ,  $p < 0,01$ ), шкалы ВАШ и депрессивным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,24$ ,  $p < 0,05$ ),

опросника Pain Detect и тревожным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,47$ ,  $p < 0,001$ ), опросника DN4 и тревожным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,35$ ,  $p < 0,001$ ), опросника PainDetect и депрессивным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,25$ ,  $p < 0,05$ ). Также установлена умеренная прямая положительная связь интенсивности боли по шкале ВАШ с данными опросников PainDetect ( $r=0,38$ ,  $p < 0,001$ ) и DN4 ( $r=0,43$ ,  $p < 0,001$ ). Представленные данные отражают наличие взаимосвязи между интенсивностью болевого синдрома, нейропатическим компонентом боли и тревожно-депрессивными расстройствами (Рисунок 9).

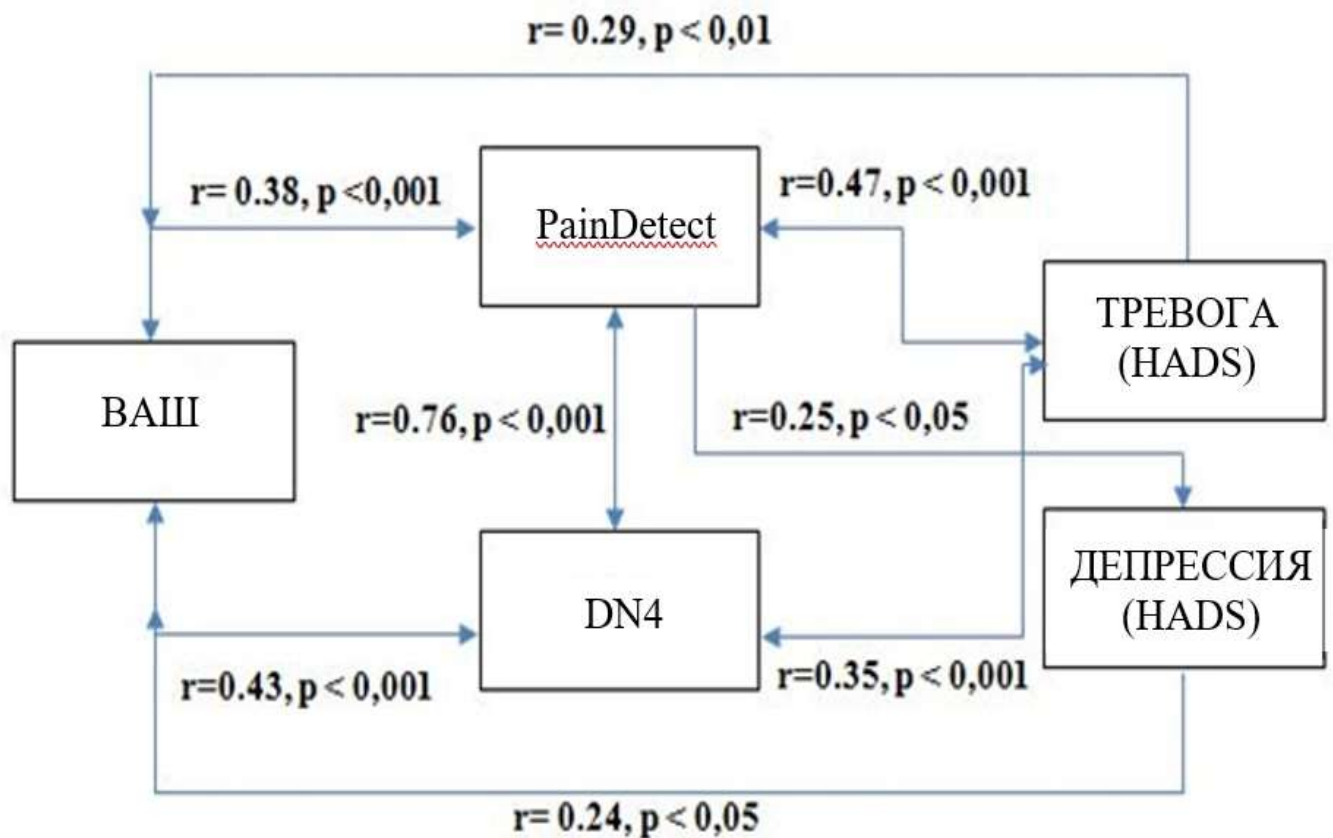


Рисунок 9 – Взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома, нейропатическим компонентом боли и тревожно-депрессивными расстройствами по шкале тревоги и депрессии HADS

При этом вероятность нейропатического компонента болевого синдрома по результатам опросника DN4 достоверно выше при интенсивности боли по ВАШ от 5 баллов, по результатам опросника PainDetect от 6 баллов ( $p < 0,05$ ).

### 3.5 Сравнительный анализ показателей основной и контрольной групп

В контрольной и основной группе чаще встречались мононевропатии (76,5% и 72,1% соответственно). Мультиневропатии и множественные невропатии диагностированы в контрольной группе в 23,5% наблюдений, у пациентов с коронавирусной инфекцией в 16,5%.

Анализ показателей основной и контрольной групп по критериям тяжести моторной и сенсорной невропатии установил, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдались более тяжелые двигательные нарушения и расстройства чувствительности (Рисунок 10).

Степень нарушений по критериям тяжести моторной и сенсорной невропатии, баллы

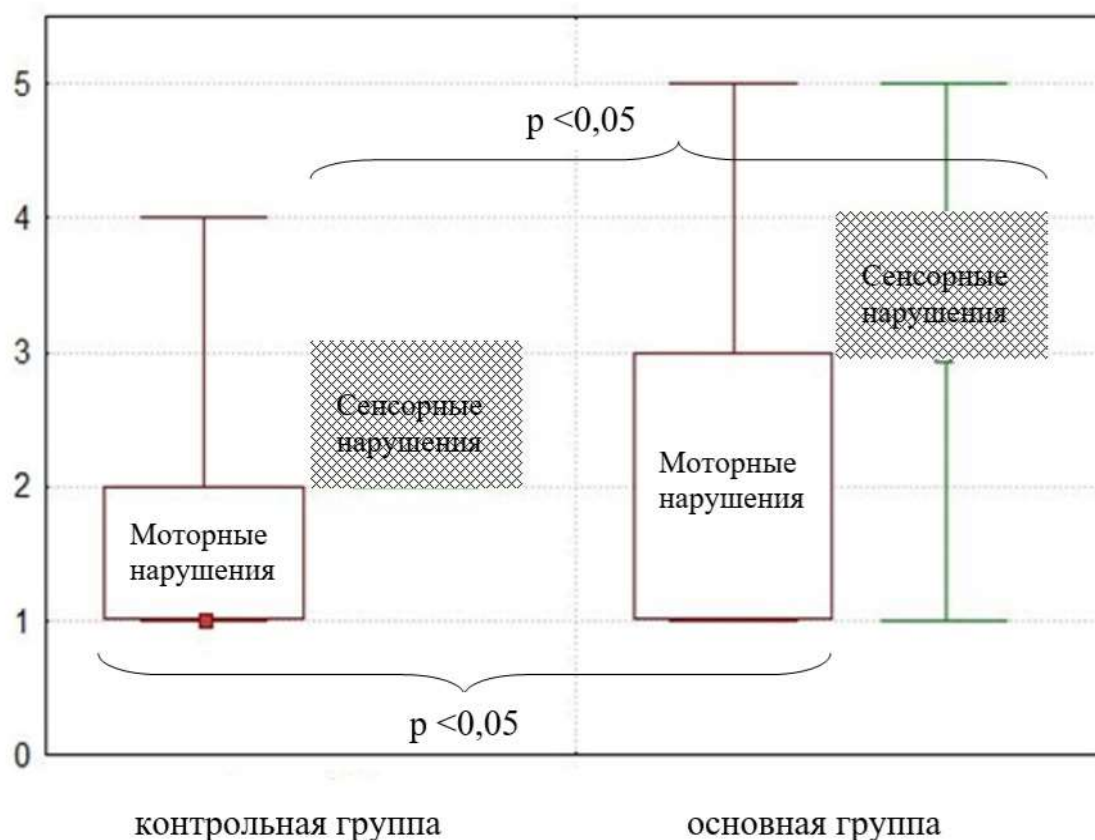


Рисунок 10 – Выраженность патологии периферической нервной системы в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии основной и контрольной групп

Различия в тяжести поражения периферических нервов основной и контрольной групп были статистически значимы,  $p < 0,05$  (Таблица 9).

Таблица 9 – Выраженность патологии периферической нервной системы в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии основной и контрольной групп

Тяжесть невропатии, баллы	Контрольная группа		Основная группа		Всего	p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	
Моторная						
1	18	52,9%	45	46,4%	63	p <0,05
2	11	32,4%	10	10,3%	20	
3	3	8,8%	18	18,6%	42	
4	2	5,9%	22	22,7%	22	
5	0	0,0%	2	2,1%	2	
Сенсорная						
1	0	0,0%	1	1,0%	19	p <0,05
2	10	29,4%	16	16,5%	27	
3	24	70,6%	54	55,7%	57	
4	0	0,0%	24	24,7%	26	
5	0	0,0%	2	2,1%	2	

Показатели интенсивности болевого синдрома по ВАШ значимо не отличались в основной 5 [4; 6] и контрольной 5 [4; 6] группах,  $p > 0,05$ .

При этом результаты тестирования для диагностики нейропатического компонента болевого синдрома, наоборот, установили достоверные различия. Среднее значение опросника PainDetect в группе контроля составило 6 [4; 8], в группе пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию - 14 [10; 20], опросника DN4 - 3 [2; 3] и 4 [2; 5] соответственно. Различия были достоверны,  $p < 0,05$ .

Средние показатели тревоги по шкале HADS у пациентов в группе контроля составили 7 [6; 9], у перенесших коронавирусную инфекцию - 8 [7; 10],  $p < 0,05$ . Оценка депрессии по шкале HADS в группе контроля составила 3 [2; 4], в основной группе - 6 [4; 7],  $p < 0,05$ .

По результатам статистического анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена в контрольной группе установлена прямая

положительная связь между результатами опросников Pain Detect и DN4 ( $r=0,59$ ,  $p < 0,05$ ), шкалы ВАШ и опросника PainDetect ( $r=0,62$ ,  $p < 0,05$ ), шкалы ВАШ и опросника DN4 ( $r=0,77$ ,  $p < 0,05$ ). Статистически достоверной корреляции между шкалой ВАШ и тревожным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,04$ ,  $p > 0,05$ ), шкалой ВАШ и депрессивным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,21$ ,  $p > 0,05$ ), опросником Pain Detect и тревожным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=-0,04$ ,  $p > 0,05$ ), опросником DN4 и тревожным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=-0,07$ ,  $p > 0,05$ ), опросником PainDetect и депрессивным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,20$ ,  $p > 0,05$ ), а также опросником DN4 и депрессивным синдромом (определенным по шкале HADS) ( $r=0,26$ ,  $p > 0,05$ ) – не установлено. Представленные данные отражают наличие взаимосвязи между интенсивностью болевого синдрома и нейропатическим компонентом боли. Однако зависимости болевого синдрома с тревожно-депрессивными расстройствами в контрольной группе не обнаружено.

### **3.6 Результаты электронейромиографического исследования периферической нервной системы у пациентов основной и контрольной групп**

У пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, по данным электронейромиографии поражение сенсорных нервных волокон наблюдалось у 47 пациентов (48,4%), изолированное поражение моторных волокон у 2 пациентов (2,1%), смешанный характер поражения – у 48 пациентов (49,5%). Аксональный характер поражения нервного волокна был выявлен у 26 больных (26,8%), демиелинизирующий – у 34 больных (35,0%), смешанный – у 37 больных (38,2%).

Чаще наблюдалось легкое поражение моторных волокон и тяжелое сенсорных. У 11,3% пациентов с жалобами на нарушение чувствительности и у 12,4% с жалобами на нарушение двигательных функций по данным ЭНМГ актуальной патологии выявлено не было (Рисунок 11).





Рисунок 11 – Распределение наблюдений по тяжести поражения периферических нервов согласно результатов ЭНМГ (%)

По степени тяжести поражения ПНС по данным стимуляционной электронейромиографии пациенты основной группы распределены следующим образом:

- легкое поражение – у 30 пациентов (30,9%);
- умеренное поражение – у 33 пациентов (34%);
- выраженное поражение – у 34 пациентов (35,1%).

Верифицированы статистически значимые различия между сроками развития патологии периферической нервной системы и степенью тяжести поражения периферических нервов по данным электронейромиографии. В группе 2 и 3 преобладало легкое (53,3% и 48,5% соответственно) и умеренное (46,7% и 48,5% соответственно) поражение нервов, а в группе 1 наблюдалось равномерное распределение норм, (легкое, умеренное, выраженное) в при развитии симптомов в 1 тяжесть поражения нервного волокна 5%, в то время как в группе 2 тяжелого поражения сенсорные в. выяв. моторные в. 3 оно составило 3,0%,

что указывает на более тяжелое поражение нервов по данным инструментальной диагностики в группе с ранним дебютом симптоматики,  $p < 0,05$  (Рисунок 12).

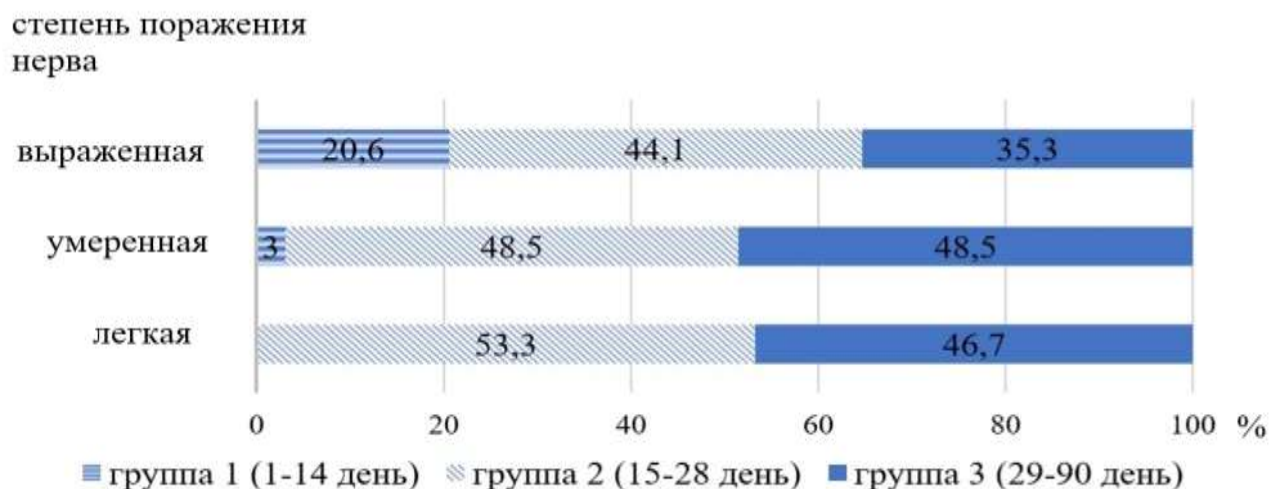


Рисунок 12 – Степень тяжести поражения периферических нервов по данным ЭНМГ в зависимости от сроков развития патологии после коронавирусной инфекции

Сравнительный анализ результатов ЭНМГ показал, что тяжелое поражение периферических нервов чаще встречалось в основной группе (35,1%) по сравнению с контрольной (14,7%),  $p > 0,05$ . В контрольной группе легкая степень тяжести поражения составила 38,2%, в основной группе (30,9%). Умеренная степень тяжести наблюдалась у 47,1% пациентов в контрольной группе и 34,0% в основной. В контрольной группе чаще встречался демиелинизирующий или смешанный характер поражения нервного волокна, в основной распределение было равномерным,  $p < 0,05$  (Таблица 10).

Таблица 10 – Результаты ЭНМГ в основной и контрольной группе

Данные ЭНМГ	Основная группа (n = 97)	Контрольная группа (n = 34)	Р
1. Тяжесть поражения нервного волокна:			
легкая	30 (31,0%)	13 (38,2%)	p <0,05
умеренная	33 (34,0%)	16 (47,1%)	
выраженная	34 (35,0%)	5 (14,7%)	
2. Характер поражения нервного волокна:			
аксонотмезис	26 (26,8%)	5 (14,7%)	p <0,05
демиелинизация	34 (35,0%)	17 (50,0%)	
смешанный	37 (38,2%)	12 (35,3%)	

Статистически значимой связи между степенью, характером и типом поражения волокон периферических нервов по данным электронейромиографии и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции не установлено,  $p > 0,05$ .

Медианы показателей электронейромиографии основной и контрольной групп при различной локализации патологии периферической нервной системы представлены в таблице 11 и 12.

Таблица 11 - Медианы показателей электронейромиографии основной и контрольной групп при поражении тройничного нерва

Локализация поражения (N наблюдений)	Данные стимуляционной ЭНМГ			
	латентность раннего ответа	латентность позднего ответа	амплитуда раннего ответа, мкВ	амплитуда позднего ответа, мкВ
Тройничный нерв				
основная группа (N=16)	15,5 [14,0; 16,0]	47,5 [45,0; 48,5]	90 [85,0; 100,0]	85 [80,0; 100,0]
контрольная группа (N=6)	14,5 [14,0; 15,0]	44,0 [43,0; 46,0]	110 [95,0; 120,0]	100 [90,0; 110,0]

Таблица 12 - Медианы показателей элекронеуромиографии основной и контрольной групп

Локализация поражения (N наблюдений)	Данные стимуляционной ЭНМГ				
	СПИ моторная, м/с	СПИ сенсорная, м/с	Амплитуда М- ответа, мВ	Амплитуда сенсорного ответа, мкВ	ТЛ, мс
Лицевой нерв					
основная (N=7)	-	-	0,3	-	5,5
контрольная (N=2)	-	-	0,7	-	4,6
Большой ушной нерв					
основная (N=6)	-	33,0	-	1,7	2,7
контрольная (N=1)	-	44,0	-	4,3	2,3
Срединный нерв					
основная (N=11)	35,0	32,0	1,7	3,2	5,7
контрольная (N=7)	43,0	45,0	2,6	5,5	4,9
Лучевой нерв					
основная (N=3)	37,0	35,0	1,8	6,4	3,9
контрольная (N=2)	46,0	44,0	2,3	8,5	3,2
Локтевой нерв					
основная (N=14)	36,0	37,5	1,9	3,4	4,5
контрольная (N=13)	39,0	40,0	2,1	4,5	4,1
Наружный кожный нерв бедра					
основная (N=16)	-	30,0	-	-	1,8
контрольная (N=2)	-	37,0	-	-	2,4
Бедренный нерв					
основная (N=3)	-	-	3,5	-	5,8
контрольная	-	-	-	-	-
Малоберцовый нерв					
основная (N=11)	28,0	30,0	1,2	3,2	4,7
контрольная (N=1)	34,0	35,0	1,5	4,5	3,6
Большеберцовый нерв					
основная (N=1)	32,0	34,0	1,2	3,3	5,4
контрольная	-	-	-	-	-

Для иллюстрации вариантов течения патологии периферической нервной системы у пациентов с коронавирусной инфекцией ниже представлены клинические наблюдения.

Клинический пример 1. Больная М., 51 года (И/б № 545307, 2022). Диагноз: невропатия левого лицевого нерва. Заболела остро. После ночного сна отметила асимметрию лица, неполное смыкание левого века, сухость левого глаза. К вечеру вышеуказанные симптомы усилились, также появились опущение левого угла рта, боли в заушной области слева. Из анамнеза заболевания известно, что за 3 недели до госпитализации пациентка перенесла новую коронавирусную инфекцию (COVID-19; тест методом полимеразной цепной реакции положительный). В течение 5 дней наблюдались фебрильная лихорадка (максимально до 38,3<sup>0</sup> С), сухой кашель, общая слабость. Одышки и нарушения сознания не отмечалось. Лечилась амбулаторно. В неврологическом статусе определялся периферический прозопарез слева в виде симптома Белла, положительный тест мигания, сглаженность кожных складок лба и носогубной складки, при надувании щек определялся симптом «парусящей щеки». Слух и вкус не были нарушены. Также выявлена анизорефлексия D>S, верхний симптом Россолимо справа. Координаторные пробы пациентка выполняла с интенционным тремором. В остальном неврологический статус - без патологических изменений. Степень поражения лицевого нерва в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии составила 3 балла для двигательного дефицита и 1 балл для чувствительного. Интенсивность боли по ВАШ – 3 балла, опроснику DN4 – 2 балла, PainDetect – 3 балла, по шкале HADS уровень тревоги – 8 баллов, депрессии – 2 балла. По результатам электронейромиографии, выполненной на 10-е сутки от начала заболевания, определены признаки умеренно-выраженного поражения лицевого нерва слева в виде снижения амплитуды раннего и позднего ответов на стороне повреждения (Рисунок 13). Характер поражения смешанный (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров). Произвольная активация *m. orbicularis oculi*, *m. orbicularis oris* слева значительно снижена. Клинические данные, результаты тестирований и стимуляционной ЭНМГ позволили диагностировать у пациентки невропатию левого лицевого нерва, субклиническую тревогу.

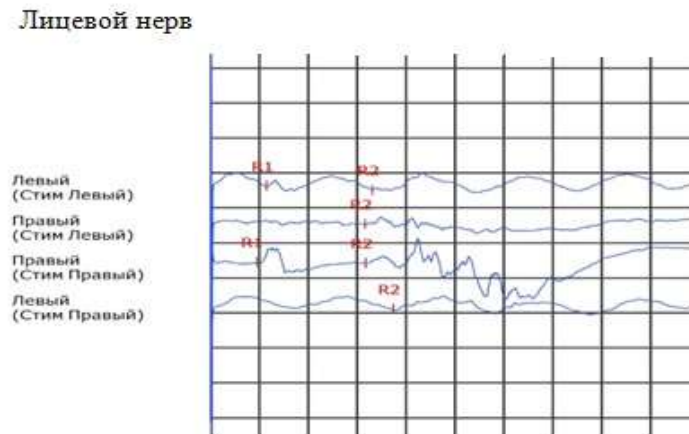


Рисунок 13 – Стимуляционная ЭНМГ двигательных волокон лицевого нерва

Клинический пример 2. Больной Д., 32 года (И/б № 775152, 2022). Диагноз: невропатия 1 ветви тройничного нерва слева. Заболел остро. Через 4 недели от верификации новой коронавирусной инфекции (COVID-19; тест методом полимеразной цепной реакции положительный), которую перенес бессимптомно, появились кратковременные интенсивные болевые прострелы в области лба и глазницы слева, по 10-15 раз в сутки. Через несколько дней также стал отмечать онемение в области лба слева, умеренные постоянные тянущие боли там же. В неврологическом статусе отмечалась гипестезия в зоне иннервации 1 ветви тройничного нерва, болезненность точки Валле в зоне надглазничной ямки, снижение надбровного рефлекса слева. В остальном неврологический статус - без патологических изменений. Степень поражения тройничного нерва в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии составила 0 баллов для двигательного дефицита и 2 балла для чувствительного. Интенсивность боли по ВАШ – 8 баллов, опроснику DN4 – 4 балла, PainDetect – 14 баллов, по шкале HADS уровень тревоги – 5 баллов, депрессии – 1 балл. По результатам электронейромиографии, выполненной на 12-е сутки от начала заболевания, определены признаки легкого поражения первой ветви тройничного нерва слева смешанного характера (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров) в виде повышения латентности ипсилатерального и контралатерального ответов на

стороне повреждения (Рисунок 14). Признаков поражения второй и третьей ветвей тройничного нерва, а также лицевого нерва не выявлено.

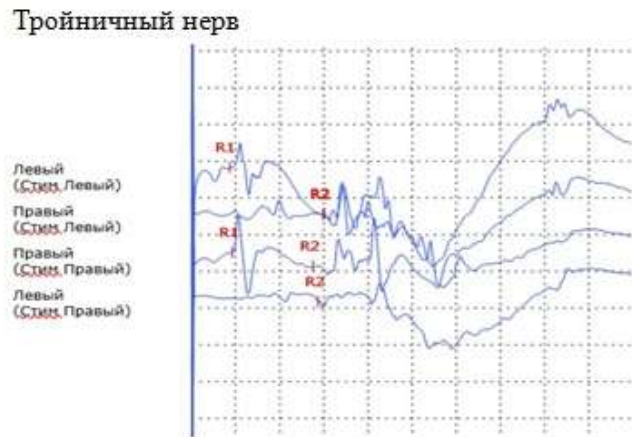


Рисунок 14 – Стимуляционная ЭНМГ тройничного нерва

Клинические данные, результаты тестирований и стимуляционной ЭНМГ позволили диагностировать у пациента невропатию 1 ветви тройничного нерва слева, нейропатический болевой синдром.

Клинический пример 3. Больной П., 28 лет (И/б № 1238956, 2022). Диагноз: невропатия локтевого нерва слева. Из анамнеза известно, что за 10 дней до развития симптомов пациент перенес новую коронавирусную инфекцию (подтвержденную методом ПЦР) в легкой форме (нормотермия, сухой кашель, снижение обоняния). Через 14 дней отметил появление боли в области левого локтевого сустава, с распространением по внутренней поверхности предплечья до мизинца. В течение нескольких дней отметил нарастание болевого синдрома, который стал носить постоянный характер, также на высоте боли отмечал слабость в 4 и 5 пальцах правой кисти. В неврологическом статусе отмечался положительный симптом Тиннеля слева, в остальном – без отклонений от нормы. Степень поражения локтевого нерва в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии составила 1 балл для двигательного дефицита и 1 балл для чувствительного. Интенсивность боли по ВАШ – 6 баллов, опроснику DN4 – 2 балла, PainDetect – 8 баллов, по шкале HADS уровень тревоги – 3 балла, депрессии – 0 баллов. По результатам электронейромиографии, выполненной на 15-е сутки от

начала заболевания, определены признаки легкого поражения локтевого нерва слева смешанного характера в виде снижения скорости проведения импульса на уровне локтевого сгиба слева без блоков проведения (Рисунок 15).

Левый локтевой нерв

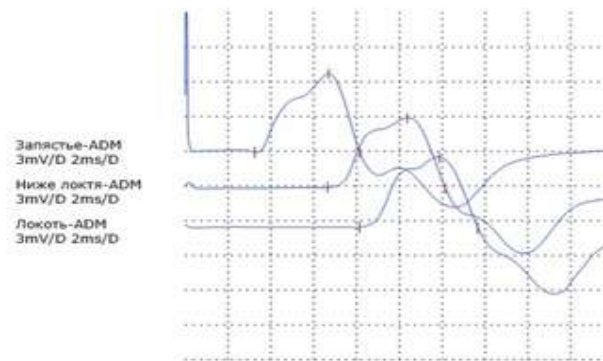


Рисунок 15 – Стимуляционная ЭНМГ локтевого нерва

Клинический пример 4. Больной А., 52 лет (история болезни № 932172, 2022). Диагноз: невропатия малоберцового нерва справа. Пациент перенес новую коронавирусную инфекцию (подтвержденную методом полимеразной цепной реакции) в тяжелой форме: проходил стационарное лечение на общем отделении, в течение 7 дней находился в отделении реанимации. Клиническая картина заболевания была представлена фебрильной лихорадкой (максимально до  $39,4^{\circ}\text{C}$ ) в течение 10 дней, кашлем, выраженной одышкой. 5 дней получал СИПАП-терапию. При вертикализации (через 22 дня от начала заболевания) отметил слабость в правой стопе, онемение и боль по передней поверхности правой голени и тыльной поверхности правой стопы. В неврологическом статусе отмечалась гипестезия передней поверхности правой голени и тыльной поверхности правой стопы, периферической парез стопы (слабость тыльного разгибания стопы и пальцев до 2 баллов), ротация стопы кнутри. В остальном неврологический статус - без патологических изменений. Степень поражения малоберцового нерва в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии составила 3 балла для двигательного дефицита и 3 балла для чувствительного. Выраженность боли по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) – 5 баллов, опросникам оценки



нейропатической боли: DN4 – 4 балла, PainDetect – 18 баллов, уровень тревоги по шкале HADS – 3 балла, депрессии – 1. По результатам электронейромиографии, выполненной на 10-е сутки от начала заболевания, определены признаки умеренной невропатии общего ствола малоберцового нерва справа на уровне подколенной ямки смешанного характера (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров) с выраженным нарушением функции сенсорных волокон поверхностной ветви и умеренным нарушением функции моторных волокон глубокой ветви нерва. Зарегистрировано снижение скорости проведения импульса моторного ответа на уровне головки малоберцовой кости, снижение его амплитуды и блок проведения по нерву 45% (Рисунок 16).

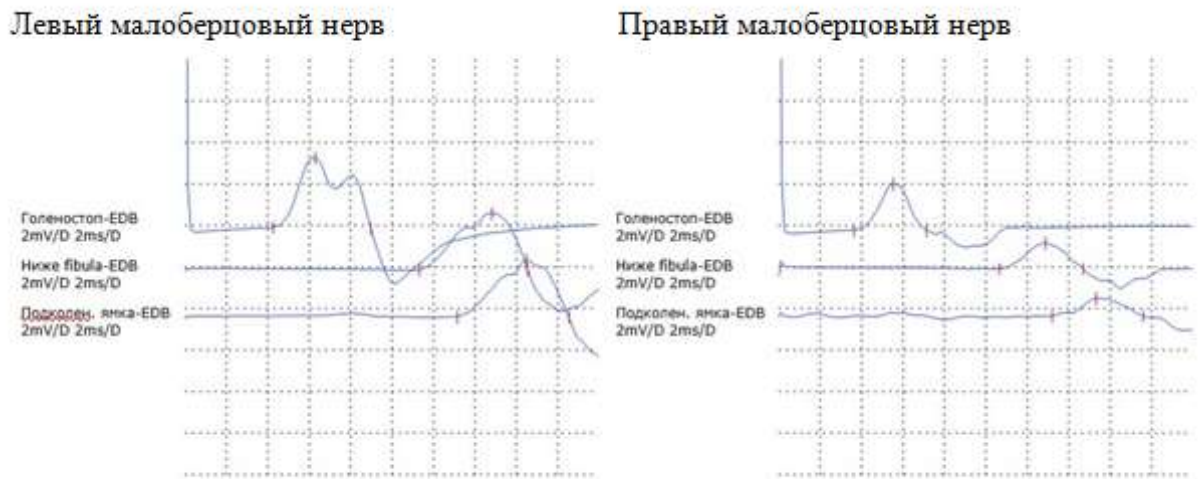


Рисунок 16 – Стимуляционная ЭНМГ малоберцового нерва слева и справа

Клинические данные, результаты тестирований и стимуляционной ЭНМГ позволили диагностировать у пациента невропатию малоберцового нерва справа, нейропатический болевой синдром.

Клинический пример 5. Больная М., 51 год (история болезни № 1193330, 2022). Диагноз: двусторонний синдром карпального канала. Перенесла новую коронавирусную инфекцию, подтвержденную методом полимеразной цепной реакции, в легкой форме, проходила лечение амбулаторно. В анамнезе диагностированный синдром карпального канала справа за год до инфекции. Через 3 недели после COVID-19 отметила нарастание болевого синдрома и нарушений

чувствительности в области I-III пальцев правой кисти, изменился характер боли (стала носить жгучий характер, увеличилась интенсивность болевого синдрома), появилась неловкость и нарушение мелкой моторики в пальцах правой кисти. Через неделю преходящее онемение в области I-III пальца и умеренные ноющие боли стала отмечать и в левой кисти. В неврологическом статусе отмечалась гипестезия на ладонной поверхности I-III пальцев правой кисти, умеренная гипотрофия мышц тенара, слабость противопоставления большого пальца справа. Слева отмечалась легкая гипестезия на ладонной поверхности I-III пальцев. В остальном неврологический статус - без патологических изменений. Степень поражения срединного нерва в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии составила справа 3 балла для двигательного дефицита и 3 балла для чувствительного, слева 0 баллов для двигательного дефицита и 2 балла для чувствительного. Интенсивность боли по ВАШ – 8 баллов, опроснику DN4 – 6 балла, PainDetect – 24 балла, по шкале HADS уровень тревоги – 12 баллов, депрессии – 11 баллов. По результатам электронейромиографии, выполненной на 21-е сутки от начала заболевания, верифицирована выраженная невропатия срединного нерва справа на уровне запястья с грубым нарушением функций сенсорных и моторных волокон смешанного характера (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров). Признаки умеренной невропатии срединного нерва слева на уровне запястья с легким нарушением функций сенсорных и умеренным нарушением функций моторных волокон смешанного характера (поражение миелиновых оболочек и осевых цилиндров). Зарегистрировано резкое повышение терминальной латентности и снижение амплитуды М-ответа с двух сторон (Рисунок 17), а также снижение скорости проведения импульса сенсорного ответа и снижение его амплитуды слева, отсутствие сенсорного ответа справа (Рисунок 18).

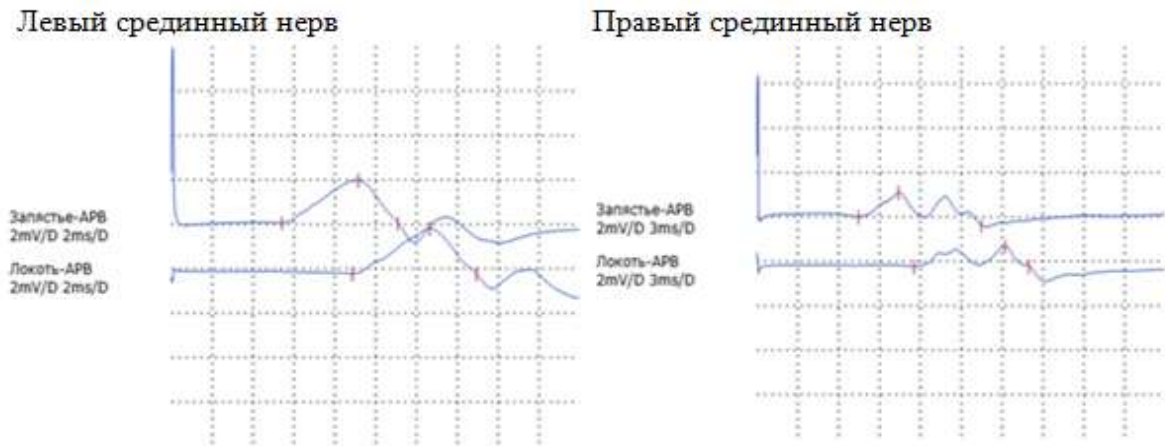


Рисунок 17 – Стимуляционная ЭНМГ левого и правого срединного нерва, моторные графики.

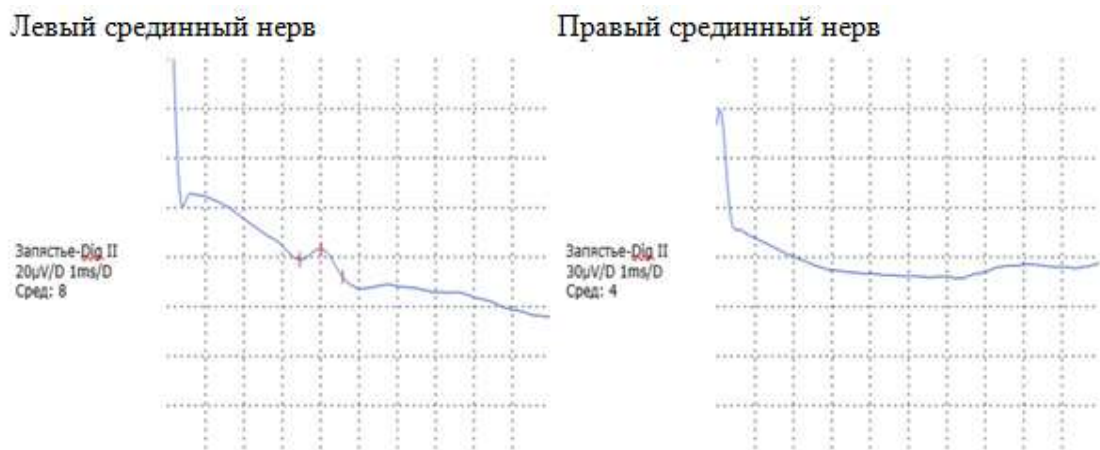


Рисунок 18 – Стимуляционная ЭНМГ левого и правого срединного нерва, сенсорные графики.

Клинические данные, результаты тестирований и стимуляционной ЭНМГ позволили диагностировать у пациента двусторонний синдром карпального канала, нейропатический болевой синдром, тревожно-депрессивный синдром.

Клинический пример 6. Больной П., 38 лет (И/б № 1217368, 2021). Диагноз: невропатия наружного кожного нерва бедра справа. Перенес новую коронавирусную инфекцию (подтвержденную методом полимеразной цепной реакции) в среднетяжелой форме: проходил стационарное лечение на общем отделении в течение 14 дней. В первые 7 дней наблюдались фебрильная лихорадка (максимально до 39<sup>0</sup> C), сухой кашель, одышка. После начала реабилитации, через 10 дней от момента развития симптомов COVID-19 стал отмечать жгучие боли,

покалывание по передненаружной поверхности бедра справа, максимально выраженные при ходьбе и проходящие в покое. На фоне болевого синдрома также отмечал выраженную тревогу. В неврологическом статусе отмечалась гипестезия передненаружной поверхности бедра справа. В остальном неврологический статус - без патологических изменений. Степень поражения наружного кожного нерва бедра в соответствии с критериями тяжести моторной и сенсорной невропатии составила 0 баллов для двигательного дефицита и 3 балла для чувствительного. Интенсивность боли по ВАШ – 7 баллов, опроснику DN4 – 5 баллов, PainDetect – 20 баллов, по шкале HADS уровень тревоги – 11 баллов, депрессии – 7 баллов. По результатам электронейромиографии, выполненной на 14-е сутки от начала заболевания, определена умеренная невропатия наружного кожного нерва бедра справа по типу аксонотмезиса (поражение осевых цилиндров) в виде снижения скорости проведения импульса сенсорного ответа и снижение его амплитуды справа (Рисунок 19). Признаков поражения левого наружного кожного нерва бедра, малоберцовых и бедренных нервов не выявлено.



Рисунок 19 – Стимуляционная ЭНМГ наружного кожного нерва бедра слева и справа

### **3.7 Алгоритм ведения пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне коронавирусной инфекции для оптимизации клинико-диагностического обследования**

Результаты проведенного исследования демонстрируют, что поражения периферической нервной системы у пациентов с коронавирусной инфекцией разнообразны. При этом результаты неврологического осмотра и изменения, диагностируемые при электронейромиографии, соответствуют невропатии тройничного нерва, туннельными невропатиям, полиневропатиям.

С помощью критериев тяжести моторной и сенсорной невропатии (National Cancer Institute Cancer Therapy Evaluation Program, Common Toxicity Criteria, Version 2.0, 1999) можно изолированно оценить выраженность двигательных нарушений и расстройств чувствительности в баллах. Критерии подходят для динамического наблюдения, учитывают как данные объективного осмотра, так и субъективные ощущения пациента.

Для пациентов данной группы характерно раннее формирование нейропатического компонента болевого синдрома, высокая частота тревожно-депрессивных нарушений разной степени выраженности. Вероятность нейропатического компонента болевого синдрома по результатам опросника DN4 достоверно выше при интенсивности боли по ВАШ от 5 баллов. Установлена достоверная взаимосвязь между интенсивностью болевого синдрома, нейропатическим компонентом боли и тревожно-депрессивными нарушениями, что определяет целесообразность комплексной диагностики патологического процесса.

Электронейромиография является инструментальным методом верификации патологии ПНС у пациентов с коронавирусной инфекцией и рекомендована для подтверждения диагноза.

На основании полученных данных был разработан клинико-диагностический алгоритм комплексного обследования пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции (Рисунок 20).

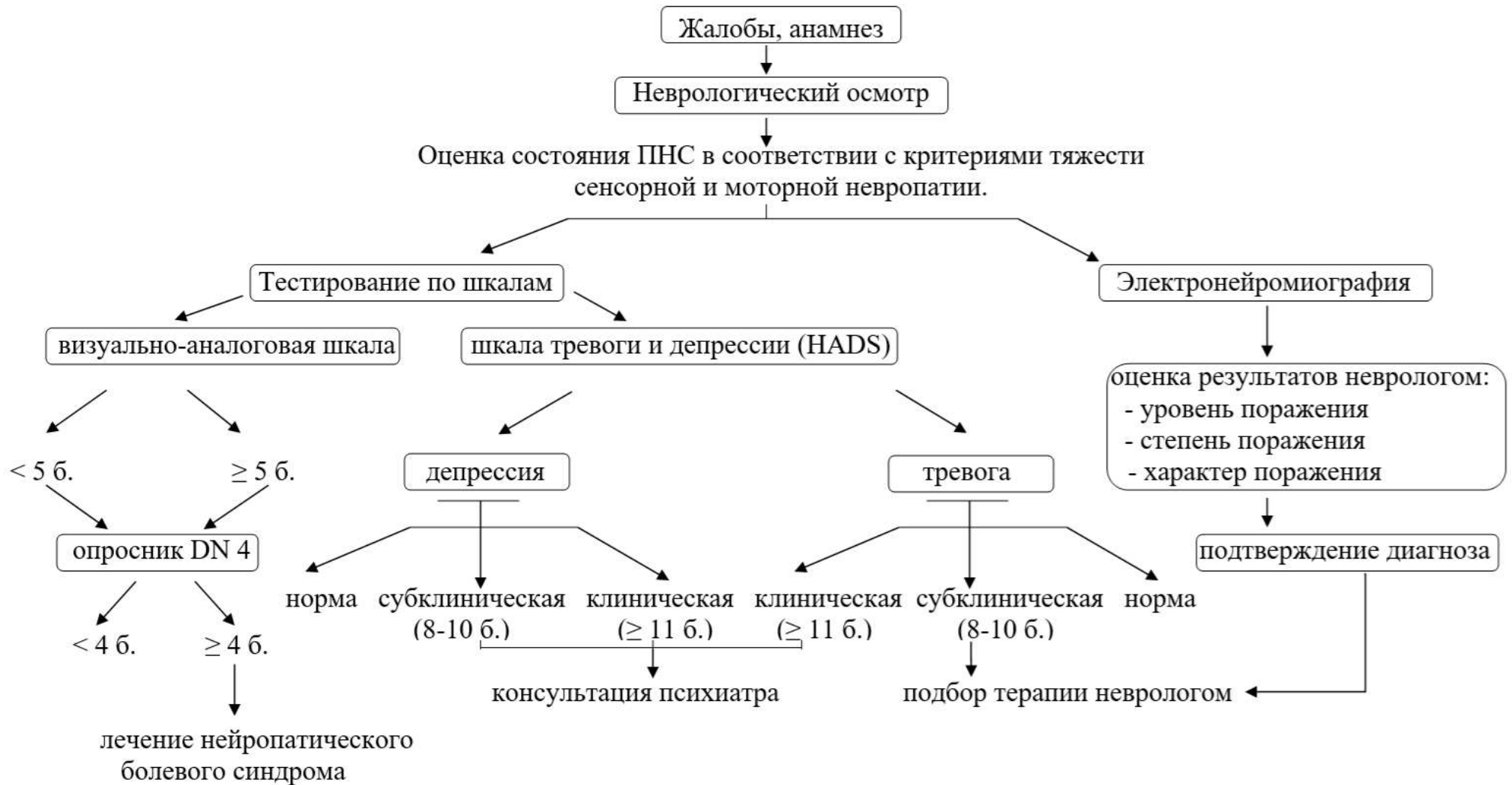


Рисунок 20 – Клинико-диагностический алгоритм обследования пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции

Представленный алгоритм позволит провести полноценное обследование пациентов с патологией ПНС как на амбулаторном этапе, так и в стационарных условиях, своевременно диагностировать нейропатический компонент болевого синдрома в группе высокого риска его формирования, а также установить субклинически или клинически выраженные аффективные нарушения, оказывающие влияние на течение заболевания и эффективность проводимого лечения, определить уровень, степень и характер повреждения нервного волокна. Предложенные клинико-диагностические мероприятия необходимы для подтверждения поражения ПНС, а также установления показаний для дальнейшего диагностического поиска или маршрутизации пациента.

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Среди пациентов неврологического профиля патология ПНС достигает 48–52%, занимая одну из лидирующих причин потери трудоспособности населения (Filler A.G., et al., 2011). Туннельные невропатии составляют 1/3 от заболеваний периферической нервной системы (Меркулов Ю.А. и др., 2020). Среди них чаще встречаются синдром запястного канала (150 случаев на 100 000 населения), а также невропатии других нервов: локтевого (24,7 случаев на 100 000 человек), наружного кожного нерва бедра (3–4 случая на 10 000 населения), седалищного нерва (от 12 до 27% от общей популяции) (Гильвег А.С. и др., 2017; Живолупов С.А. и др., 2021; Konstantinou K. et al., 2008; Coffey R. et al., 2023). Среди краниальных невропатий преобладает патология тройничного нерва, встречаемость которой по данным ВОЗ составляет 2 – 4 человека на 10 000 населения и поражение лицевого нерва с частотой от 20 до 30 человек на 100 000 населения. Среди полиневропатий доминирует диабетическая полинейропатия, которая диагностируется как минимум у 20% пациентов с сахарным диабетом 1 типа через 20 лет после дебюта заболевания и примерно у 50% пациентов с сахарным диабетом 2 типа через 10 лет после верификации диагноза (Ахмеджанова Л.Т. и др., 2018).

Информация о частоте поражения отдельных структур периферической нервной системы на фоне коронавирусной инфекции в настоящее время отсутствует. В нашем исследовании значительно преобладали мононевропатии (72,1%): тройничного нерва (16,5%), наружного кожного нерва бедра (16,5%), локтевого (13,4%) и малоберцового нервов (11,3%).

Аносмия и агевзия, как возможные проявления поражения обонятельного, языкоглоточного и блуждающего нервов, несомненно, являются одними из самых ранних клинических проявления коронавирусной инфекции со средней частотой встречаемости 40-60% (Zubair A.S. et al., 2020; Gilani S. et al., 2020; Zhang A.J. et al., 2021). Существует несколько возможных механизмов обонятельных и вкусовых расстройств у пациентов с COVID-19. По данным МРТ выявлены



микрорровоизлияния, отёк и атрофия обонятельной луковицы, подтверждающие повреждение нейронов вирусом SARS-CoV-2 (Politi L.S. et al., 2020; Laurendon T. et al., 2020; Esposito F. et al., 2022). С другой стороны, anosmia и hyposmia, может быть обусловлена инфицированием клеток слизистой оболочки носа и их гибелью, что не подразумевает обязательного повреждения обонятельных нейронов (Узбекова Л.Д. и др., 2023). В силу диагностических ограничений достаточно сложно установить достоверный уровень поражения и в настоящее исследование такие пациенты включены не были.

В литературе описаны клинические случаи манифестации разных форм дизиммунных полиневропатий у пациентов с коронавирусной инфекцией. Развитие одного дополнительного случая СГБ наблюдается на 63 762 случая COVID-19 (Rinaldi S., 2021). Аналогичный показатель на фоне инфекций, вызванных *Campylobacter jejuni*, составляет ~1 случай на 1000 заболевших, при вирусе Зика – ~1 случай на 4000 заболевших (Jacobs BC. et al., 1998; Parra B. et al., 2016). По мнению ряда авторов, высокая частота СГБ у пациентов с коронавирусной инфекцией, отмеченная в ранних исследованиях (март–апрель 2020 г.), была обусловлена применением широких и разнородных критериев диагностики. Учитывая аутоиммунный механизм поражения ПНС, утвержденную клиническими рекомендациями тактику обследования и лечения пациентов с воспалительными поражениями периферических нервов, такие пациенты в исследование включены не были.

Несмотря на широкую представленность различных неврологических симптомов у пациентов с коронавирусной инфекцией, вопросы патофизиологии поражения нервной системы остаются открытыми. Ведущие предположения о причинах неврологических осложнений у пациентов с COVID-19, включают прямую нейроинвазию, повреждение ГЭБ, эндотелиопатию или постинфекционные иммуноопосредованные процессы (Franke C. et al., 2021; Oaklander A.L. et al., 2022).

Высокая частота поражения краниальных нервов в нашем исследовании может быть связана с прямой вирусной нейроинвазией. Инфицирование эпителия слизистой оболочки носовой и ротовой полости приводит к последующему

поражению терминалей периферических нервов и ретроградному распространению вируса в другие области нервной системы. Это также объясняет клиническую картину поражения тройничного нерва, представленную невралгией. Аналогичный механизм неврологических осложнений был описан в литературе в отношении обонятельных и вкусовых нарушений у пациентов с коронавирусной инфекцией (Glezer I. et al., 2021; Meinhardt J. et al., 2021). Однако однозначных доказательств нейротоксического воздействия коронавируса, на данный момент, нет. Многочисленные результаты анализа СМЖ, а также данные аутопсийных исследований головного мозга обнаружили РНК SARS-CoV-2 в образцах в единичных случаях (Lewis A. et al., 2021).

По результатам проведенного исследования в клинической картине патологии ПНС преобладали нарушения чувствительности и раннее развитие нейропатического болевого синдрома. Это может быть связано с преимущественным поражением немиелинизированных и/или слабомиелинизированных сенсорных и вегетативных волокон малого диаметра, отвечающих за болевую и температурную чувствительность. Поражение вышеуказанных волокон было описано в исследованиях, включавших биопсию кожи, ЭНМГ, а также микроскопию роговицы *in vivo* и объясняет их первостепенное повреждение вследствие повышенной восприимчивости к неблагоприятным внешним факторам, включая иммуноопосредованные процессы (Oaklander A.L. et al., 2022).

С другой стороны, преимущественное поражение сенсорных волокон может быть связано с нарушением кровоснабжения периферических нервов. Центральное расположение чувствительных волокон смешанных нервов делает их наиболее уязвимыми к изменениям эндоневрального кровотока (Жулев Н.М. и др., 2005). Микроциркуляторные нарушения в периферических нервах являются результатом эндотелиита с разрушением плотных контактов между эндотелиальными клетками, васкулита и тромбозов, что приводит к их ишемическому повреждению, отеку и последующей компрессии (Груша Я.О. и др., 2022). Анализ секционного материала умерших от COVID-19 выявил наличие микро- и макроинфарктов, кровоизлияний и

воспаления разной степени выраженности, как проявления острого гипоксического повреждения ЦНС (Mukerji S.S. et al., 2021). Вероятно, аналогичные изменения могут наблюдаться и в периферических нервах.

Высокая частота развития невропатий за рамками острого периода коронавирусной инфекции в нашем исследовании, вероятно, связана с персистирующим воспалением. Данные литературы подтверждают возможное персистирование вируса COVID-19 в организме выздоровевших пациентов. Результаты секционных исследований в 30% случаев выявили антигены SARS-CoV-2 и/или частицы вирусной РНК в материале пациентов с перенесенной коронавирусной инфекции через 3 месяца после установки первичного диагноза (Gaebler C. et al., 2022). В другом исследовании, возбудитель COVID-19 был обнаружен в толстой кишке, аппендиксе, подвздошной кишке, геморроидальных узлах, печени, желчном пузыре и лимфатических узлах пациентов в период от 9 до 180 дней после отрицательного результата анализа мазка из носоглотки на SARS-CoV-2 (Cheung C.C. et al., 2022). Персистенция вируса в организме активирует Т- и В-клетки иммунной системы. Если полноценной элиминации патогена не происходит, наблюдается патологическая активация лимфоцитов с последующим хроническим воспалительным ответом и дисфункцией врождённого иммунитета (Choutka J. et al., 2022). По результатам гистологического исследования материала пациентов, умерших от коронавирусной инфекции, были описаны явления неврита с периваскулярной инфильтрацией макрофагами в отсутствие вирусных антигенов, что говорит в пользу воспалительного характера повреждения, а не о прямом воздействии SARS-CoV-2 (Mao L. et al., 2019).

В настоящем исследовании по данным ЭНМГ установлено отсутствие специфических признаков поражения ПНС, характерных для коронавирусной инфекции. Топически повреждение нервов наблюдалось в типичных для туннельных невропатий областях. Компрессия нерва в узком канале, вероятно, происходит на фоне местного воспалительного процесса, сопровождающегося инфильтрацией, и встречается у пациентов с врожденными анатомическими

особенностями строения мышц и сухожилий, дополнительными фиброзными тяжами и рудиментарными костными шпорами.

Одним из дополнительных факторов риска развития компрессионного повреждения нерва является неправильное позиционирование пациента (Malik G. et al., 2020). Во время пандемии меры, направленные на ограничение распространения коронавирусной инфекции, сопровождались вынужденной изоляцией, переходом на дистанционную работу и низким уровнем физической активности, что в ряде случаев приводило к длительному вынужденному положению и набору массы тела. Для лечения пациентов с разной степенью тяжести коронавирусной инфекции широко применялось нахождение в прон-позиции, способствовавшей улучшению оксигенации у пациентов с COVID-19. Высокая частота поражения локтевого нерва, срединного нерва и наружного кожного нерва бедра в нашем исследовании может быть частично связана с изложенными причинами.

Болевой синдром является одной из основных причин обращения за медицинской помощью при патологии ПНС. Существует несколько этиопатогенетических вариантов боли, каждый из которых требует дифференцированного подхода к лечению. Выделяют соматогенную (ноцицептивную боль), нейрогенную (нейропатическую боль), а также психогенную боль. Активация периферических рецепторов боли экзогенными или эндогенными повреждающими факторами вызывает ноцицептивную боль (Михайленко А.А., 2012). Боль, возникающая вследствие прямого повреждения или болезни соматосенсорной системы, относится к нейропатической (Treede R.D. et al., 2008). Частота ее встречаемости в популяции составляет 6–7% (Van Hecke O. et al., 2014). Нейропатическую боль подразделяют на периферическую (поражения нервов, нервных корешков и сплетений) и центральную (поражение ствола головного мозга, зрительных бугров, соматосенсорной коры) (Кукушкин М.Л. и др., 2011; Давыдов О.С. и др., 2018; Спирин Н.Н. и др., 2021). Патофизиологической основой формирования нейропатического болевого синдрома является феномен сенситизации, возникающий вследствие выработки биологически активных веществ, поступающих из плазмы крови (брадикинин, каллидин) и выделяющихся

из поврежденных тучных клеток (гистамин), тромбоцитов (серотонин, аденозинтрифосфат), нейтрофилов (лейкотриены), макрофагов (ИЛ-1, фактор некроза опухоли), эндотелия (ИЛ-1, фактор некроза опухоли, эндотелины, простагландины, оксид азота), а также секретируемых из терминалей С-афферентов (субстанция Р, нейрокинин А, кальцитонин-ген-родственный пептид). Психогенная боль, по определению ВОЗ – это боль, связанная с появлением эмоционального конфликта или психологических проблем, которых достаточно, чтобы сделать заключение, что именно они являются главной причиной боли (Toda K., 2007).

По длительности болевого синдрома выделяют острую боль (до 3-х месяцев) и хроническую боль (более 3-х месяцев). Острая боль чаще ассоциирована с ноцицептивным механизмом развития, а хроническая – с нейропатическим. Однако это не тождественные понятия и развитие нейропатической боли возможно в ранние сроки, тогда как при хронических болевых синдромах как правило отмечается смешанный вариант боли с наличием всех трех компонентов в разном соотношении.

В исследовании F. Karaarslan и соавт. 92,3% пациентов с лабораторно подтвержденным COVID-19 на момент госпитализации предъявляли жалобы на болевой синдром (Karaarslan F. et al., 2021). Средняя интенсивность болевого синдрома составляла 4,8 балла по визуальной аналоговой шкале (Murat S. et al., 2021). У пациентов со среднетяжелым и тяжелым течением COVID-19 отмечалось увеличение высвобождения цитокинов, таких как ИЛ-6, ИЛ10 и фактора некроза опухоли  $\alpha$ , а также повышение СОЭ и других лабораторных маркеров воспаления (СРБ, лактатдегидрогеназы), что свидетельствует о наличии генерализованной воспалительной реакции, способствующей развитию болевого синдрома (Drozdal S. et al., 2020). Цитокины стимулируют выработку простагландина E2, который обладает сенсибилизирующим влиянием на ноцицепторы. Молекулярная мимикрия вируса SARS-CoV-2 приводит к активации иммунной системы с выработкой широкого спектра аутоантител. На фоне коронавирусной инфекции существенно нарастают титры антинуклеарного фактора, антифосфолипидных антител, антинейтрофильных цитоплазматических антител, антител к цитоплазматическому антигену, ревматоидного фактора и др. (Dotan A. et al., 2021). Воспалительный

процесс, сопровождающийся циркуляцией биологически активных веществ, приводит к патологической стимуляции периферической и центральной нервных систем, создавая условия для сенситизации. В совокупности с аффективными нарушениями и постковидным синдромом создается неблагоприятный фон для раннего формирования нейропатического компонента болевого синдрома (Marinangeli F. et al., 2020).

На фоне COVID-19 зарегистрированы случаи рецидива хронического болевого синдрома. Был проведен анализ историй болезни 50 пациентов с коронавирусной инфекцией (49 перенесли заболевание в легкой форме, в одном случае наступил летальный исход вследствие респираторных осложнений), имевших в анамнезе хроническую боль. Во всех наблюдениях зафиксировано усиление боли (Attal N. et al., 2021). По интенсивности болевой синдром чаще был умеренным в соответствии с ВАШ (70,1%). При этом тяжелое течение COVID-19 достоверно увеличивало болевой синдром.

В нашем исследовании, по результатам тестирования пациентов при помощи опросника DN4 нейропатический болевой синдром диагностирован у 48 пациентов (49,4%), а по данным опросника PainDetect – у 38 пациентов (39,2%).

По данным Американской психиатрической ассоциации, депрессия в анамнезе отмечалась у 27—54% пациентов с хронической болью. Согласно исследованию K. Yamada и соавт., распространенность депрессивных и тревожных расстройств составляла 35,3% у мужчин и 37,2% у женщин с болевым синдромом, в то время как в группе обследованных больных без болевых синдромов эти показатели составили 18,1 и 21,4% соответственно (Yamada K. et al., 2016).

Взаимосвязь депрессии и боли обусловлена общими нейробиологическими путями и медиаторными системами, где главная роль принадлежит серотонину и норадреналину. Дисрегуляция нейромедиаторных систем, сопровождающая депрессию, может приводить к нарушению работы антиноцицептивных систем и «открытию ворот боли» (Dunne Francis J., 2011).

Страх болезни, социальная изоляция, неопределенность будущего и травмирующие воспоминания о перенесенной инфекции способствовали

увеличению распространенности психических расстройств во время пандемии. Частота развития тревожных расстройств при COVID-19 составила 42%, а депрессии от 28% до 45% (Guerrero J.I. et al., 2021, Suzan S. et al., 2021). Важным патофизиологическим механизмом развития психотических нарушений при инфекционном процессе является дефицит серотонина в головном мозге, что связано с истощением его депо в тромбоцитарных гранулах из-за активации и агрегации тромбоцитов в остром периоде коронавирусной инфекции. При этом степень гиперактивации тромбоцитов зависит от степени тяжести COVID-19, и, соответственно, частота развития и выраженность депрессии имеет положительную корреляцию с тяжестью инфекции. Также доказано преобразование предшественника серотонина триптофана в кинуренин под действием цитокинов (Du L. et al., 2009).

По данным шкалы тревоги и депрессии HADS пациенты основной группы распределились следующим образом: у 54 пациентов (55,6%) диагностирована субклиническая тревога, у 20 пациентов (20,6%) субклиническая депрессия, у 15 пациентов (15,5%) клинически выраженная тревога, у 1 пациента (1%) клинически выраженная депрессия.

По результатам корреляционного анализа с применением критерия Спирмена установлена прямая положительная связь между интенсивностью болевого синдрома, нейропатическим компонентом боли и тревожно-депрессивными нарушениями у пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции.

Исходя из вышеописанного, можно сделать вывод о том, что вероятные механизмы развития патологии периферических нервов на фоне COVID-19 связаны с нейроваскулярным повреждением на фоне воспалительного процесса и гипоксии вследствие системной эндотелиопатии. В клинической картине преобладают нарушения чувствительности, а также характерно раннее формирование нейропатического компонента болевого синдрома и высокая частота тревожно-депрессивных нарушений.

Следовательно, целесообразно проведение индивидуализированного комплексного клиничко-неврологического обследования пациентов. Предложенный

алгоритм включает в себя клиническую оценку степени поражения периферической нервной системы по критериям тяжести моторной и сенсорной невропатии. У пациентов с интенсивностью боли от 5 баллов по ВАШ рекомендовано исключать нейропатический компонент боли с помощью опросника DN4. Рекомендовано определение уровня тревоги и депрессии по шкале HADS, а для подтверждения диагноза – проведение электронейромиографии.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Актуальность настоящего исследования обусловлена отсутствием достаточной информации о влиянии коронавирусной инфекции на периферическую нервную систему. Имеющиеся литературные данные по указанной проблеме основаны на результатах ретроспективной оценки медицинской документации или описании небольшой серии клинических наблюдений. Анализ электронейромиографических характеристик поражения ПН на достаточной выборке у пациентов с коронавирусной инфекцией до настоящего времени не проводился. Изучение причинно-следственной связи COVID-19 и патологии периферических нервов, особенностей клинической картины заболевания, верификация факторов риска его неблагоприятного течения позволили разработать клинико-диагностический алгоритм для ведения таких пациентов.

В настоящей работе проведено обследование 97 пациентов основной группы средней возрастной категории. Разработанные критерии включения и невключения в исследование позволили максимально достоверно продемонстрировать связь между коронавирусной инфекцией и дебютом патологии ПНС. Выполнено клинико-неврологическое, нейропсихологическое и инструментальное обследование. В исследовании была контрольная группа пациентов, включившая 34 наблюдения, сопоставимая по полу и возрасту с группой пациентов, перенесших COVID-19.

В соответствии с тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции пациенты были разделены на 3 подгруппы: бессимптомное, легкое или среднетяжелое течение. Также пациенты были разделены на 3 подгруппы в зависимости от сроков дебюта неврологической патологии со стороны ПНС: с развитием симптомов с 1 по 14 сутки, с 15 по 28 сутки, с 29 по 90 сутки. Первая группа соответствовала острому периоду инфекционного процесса, вторая группа периоду выздоровления или развития осложнений инфекции, а третья – периоду восстановления или продолжающейся симптоматики COVID-19. Все пациенты основной группы обращались за медицинской помощью уже после получения отрицательного теста

на SARS-CoV-2 и выписке из инфекционного отделения (при прохождении стационарного лечения).

Наиболее вероятной патофизиологической основой повреждения ПН при коронавирусной инфекции является развитие эндотелиита и периваскулярного отека на фоне генерализованной воспалительной реакции. Дебют симптоматики в более поздние сроки связан с длительной циркуляцией вируса в организме и развитием хронического системного воспаления за счет патологической стимуляции лимфоцитов и продолжительной дисфункции иммунитета.

Пациенты с патологией периферической нервной системы чаще обращаются за первичной помощью в амбулаторном порядке. С учетом дефицита времени на приеме, необходим алгоритм обследования пациента для своевременного назначения комплексной терапии. Критерии тяжести моторной и сенсорной невропатии позволяют отдельно оценить выраженность двигательных нарушений и расстройств чувствительности согласно результатам неврологического осмотра и проводить динамическое наблюдение. Представленные критерии подходят для оценки тяжести поражения любого периферического нерва, что делает их универсальными. Анализ показателей основной и контрольной групп по выраженности невропатии установил, что у пациентов, перенесших коронавирусную инфекцию, наблюдались более тяжелые нарушения.

В структуре патологии ПНС основной группы преобладали мононевропатии (72,1%), затем следовали множественные невропатии (14,4%), полиневропатии (11,4%) и мультиневропатии (2,1%). Чаще наблюдалась невропатия тройничного нерва (16,5%) с преимущественным поражением третьей ветви (68,8%) и наружного кожного нерва бедра (16,5%), а также малоберцового (9,3%), локтевого (8,3%), лицевого (7,2%), срединного (7,2%), большого ушного (5,2%), бедренного (3,1%), лучевого (2,1%) и большеберцового (1%) нервов. В контрольной группе у 26 пациентов (76,4%) диагностирована мононевропатия (тройничного, лицевого, большого ушного, срединного, локтевого, лучевого, наружного кожного нерва бедра, малоберцового нервов), у 7 пациентов (20,6%) множественные невропатии, у 1 мультиневропатия (3,0%).

В клинической картине преобладали нарушения чувствительности. Болевой синдром был диагностирован в 99% наблюдений у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией. Вероятно, это объясняется нарушением эндоневрального кровотока на фоне актуального эндотелиита и преимущественного поражения центрально расположенных немиелинизированных и/или слабомиелинизированных волокон малого диаметра. Средний показатель интенсивности болевого синдрома по ВАШ не отличался в основной и контрольной группах и составил 5 баллов. При этом характерной особенностью клинической картины у пациентов с коронавирусной инфекцией было раннее формирование нейропатического компонента болевого синдрома (у 49,4% пациентов он был диагностирован в первые 12 недель заболевания), при этом его вероятность согласно опросника DN4 достоверно выше при интенсивности боли по ВАШ от 5 баллов, а по результатам опросника PainDetect от 6 баллов. Также отмечена высокая частота тревожно-депрессивных нарушений (71,1% и 21,6% соответственно), диагностированных с помощью шкалы HADS. В основе этих изменений, скорее всего, лежит дисрегуляция нейромедиаторных процессов, патологическая выработка цитокинов и нарушение работы антиноцицептивных систем. Болевой синдром и аффективные нарушения могут маскировать истинный неврологический дефицит, а также затруднять оценку эффективности проводимой терапии, что подтверждает значимость их ранней диагностики и комплексной терапии.

По результатам статистического анализа с применением коэффициента ранговой корреляции Спирмена установлена прямая положительная связь между интенсивностью болевого синдрома и результатами опросников для верификации нейропатического компонента болевого синдрома в обеих группах пациентов. При этом в основной группе аналогичная зависимость определялась между болевым синдромом и аффективными нарушениями. Представленные данные отражают наличие взаимосвязи между интенсивностью болевого синдрома, нейропатическим компонентом боли и тревожно-депрессивными расстройствами, указывая на необходимость их своевременной диагностики у пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией.

По данным стимуляционной электронейромиографии определялся уровень поражения периферических нервов, а также характер и степень повреждения нервного волокна. У пациентов с перенесенной коронавирусной инфекцией преобладало смешанное повреждение нервного волокна (38,2%), затем следовала демиелинизация (35,0%) и аксонотмезис (26,8%). Поражение сенсорных нервных волокон наблюдалось в 48,4% случаев, изолированное поражение моторных волокон в 2,1%, смешанный характер – в 49,5%. Чаще диагностировалось легкое поражение моторных волокон и тяжелое сенсорных. Статистически значимой связи между степенью, характером и типом поражения волокон периферических нервов по данным электронейромиографии и тяжестью перенесенной коронавирусной инфекции не установлено. При анализе результатов ЭНМГ пациентов контрольной группы отмечено преобладание демиелинизирующего характера поражения (50,0%) над аксональным (14,7%) и смешанным (35,3%). Чаще наблюдалось умеренное поражение периферических нервов (46,1%), затем легкое (38,2%), реже тяжелое (14,7%). Поражение сенсорных нервных волокон выявлено у 13 пациентов (38,2%), изолированное поражение моторных волокон у 3 пациентов (8,8%), смешанный характер поражения – у 18 пациентов (53,0%). У пациентов основной группы степень поражения периферических нервов была достоверно выше.

У пациентов со среднетяжелым течением COVID-19 наблюдался более ранний дебют неврологической симптоматики, который отмечен у 75% пациентов в течение первого месяца от момента инфицирования, и самая высокая частота развития симптомов в первые 14 дней (10%). Установлено статистически достоверное увеличение выраженности патологии ПНС, как по критериям тяжести моторной и сенсорной невропатии, так и по данным электронейромиографии, при более раннем развитии заболевания. Мужчины и пациенты с фактором табакокурения переносили коронавирусную инфекцию тяжелее и с более ранним началом симптоматики со стороны ПН. Таким образом, среднетяжелое течение COVID-19 и ранний дебют неврологической симптоматики являются факторами риска неблагоприятного течения патологии ПНС у данной группы пациентов, а мужской пол и фактор табакокурения – дополнительными критериями негативного развития заболевания.

В ходе проведенного исследования был разработан и апробирован алгоритм диагностики патологии периферической нервной системы на фоне коронавирусной инфекции, состоящий из комплексного клинического, нейропсихологического и инструментального обследования, а также определены факторы риска неблагоприятного течения заболевания.

## ВЫВОДЫ

1. Патология ПНС представлена мононевропатиями в 72,1% наблюдений, с поражением тройничного нерва (16,5%), преимущественно третьей ветви (68,8%), наружного кожного нерва бедра (16,5%), малоберцового (9,3%), локтевого (8,3%), лицевого (7,2%), срединного (7,2%), большого ушного (5,2%), бедренного (3,1%), лучевого (2,1%) и большеберцового (1%) нервов. У пациентов с коронавирусной инфекцией и патологией ПНС достоверно выше тяжесть двигательных нарушений и расстройств чувствительности ( $p < 0,05$ ).

2. Для клинической картины невропатий характерно раннее формирование нейропатического компонента болевого синдрома (49,4%) и высокая частота тревожно-депрессивных нарушений (71,1% и 21,6% соответственно). Результаты ЭНМГ продемонстрировали смешанный (38,2%) и демиелинизирующий (35,0%) характер повреждения нервов, с поражением чувствительных (48,4%) или чувствительных и двигательных нервных волокон (49,5%). У пациентов с коронавирусной инфекцией степень поражения периферических нервов по данным ЭНМГ была достоверно выше ( $p < 0,05$ ).

3. Среднетяжелое течение COVID-19 и дебют неврологической симптоматики в течение первого месяца после верификации коронавирусной инфекции являются факторами риска неблагоприятного течения патологии ПНС ( $p < 0,05$ ). При этом мужчины и пациенты с фактором табакокурения переносили коронавирусную инфекцию тяжелее и с ранним началом симптоматики со стороны ПНС ( $p < 0,05$ ). Чем раньше манифестировали двигательные нарушения ( $p < 0,001$ ) и расстройства чувствительности ( $p < 0,05$ ) в дебюте коронавирусной инфекции, тем тяжелее было поражение ПНС.

4. Разработанный алгоритм позволяет обеспечить индивидуальное диагностическое сопровождение пациента с патологией ПНС при коронавирусной инфекции для оптимального клинико-диагностического обследования и маршрутизации.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Для клинической оценки степени поражения периферической нервной системы при коронавирусной инфекции рекомендовано применение критериев тяжести моторной и сенсорной невропатии.
2. Пациентам с болевым синдромом от 5 баллов по ВАШ рекомендована оценка нейропатического компонента болевого синдрома при помощи опросника DN4.
3. Пациентам с поражением ПНС и болевым синдромом при коронавирусной инфекции рекомендовано определение уровня тревоги и депрессии по шкале HADS.
4. Для установления уровня, степени и характера поражения нервного волокна с целью подтверждения патологии периферической нервной системы, а также установления показаний для дальнейшего диагностического поиска необходимо проведение электронейромиографии.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

Приоритетным направлением для дальнейших исследований является оценка результатов лечения пациентов с патологией ПНС на фоне коронавирусной инфекции и изучение данных контрольных электронейромиографических исследований для совершенствования динамического наблюдения за состоянием ПНС и лечения установленной патологии.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- БВРС – Ближневосточный респираторный синдром
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ВИЧ – вирус иммунодефицита человека
- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения
- ГЭБ – гематоэнцефалический барьер
- ЖКТ – желудочно-кишечный тракт
- ИЛ – интерлейкин
- ИФН – интерферон
- МРТ – магнитно-резонансная томография
- ОВДП – острая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
- ОРДС – острый респираторный дистресс-синдром
- ПКС – полинейропатии критических состояний
- ПНС – периферическая нервная система
- ПЦР – полимеразная цепная реакция
- РНК – рибонуклеиновая кислота
- СГБ – синдром Гийена-Барре
- СОЭ – скорость оседания эритроцитов
- СПИ – скорость проведения импульса
- СРБ – С-реактивный белок
- СРВ – скорости распространения возбуждения
- США – Соединённые Штаты Америки
- ТЛ – терминальная латентность
- ТОРС – тяжелый острый респираторный синдром
- ФНО – фактор некроза опухоли
- ХВДП – хроническая воспалительная демиелинизирующая полиневропатия
- ЦНС – центральная нервная система
- ЦСЖ – церебро-спинальная жидкость

ЭНМГ – электронейромиография

ЮАР – Южно-Африканская Республика

ACE2 – ангиотензин-превращающий фермент 2 человека

COVID-19 – coronavirus disease 2019

GFAp – глиальный фибриллярный кислый белок

HADS – hospital Anxiety and Depression Scale

NfL – легкая субъединица нейрофиламента

SARS-Cov-2 – severe acute respiratory syndrome-related coronavirus 2

TMPRSS2 – трансмембранная протеаза серинового подтипа 2

VOI – variant of interest

VOC – variant of concern

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. COVID-19-ассоциированные поражения периферической нервной системы / С.Г. Бурд, А.В. Лебедева, Г.Г. Авакян [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2022. - Т. 122, №9. - С. 15-21.
2. COVID-19 в семье с редким генетическим заболеванием нервной системы / Мартынов М.Ю., Куташев В.А., Ульянова О.В. // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2022. - Т. 14, №1. - С. 108-114.
3. COVID-19 у медицинских работников: социально-демографические и клинические особенности при экспертизе связи заболевания с профессией / Л.А. Стрижаков, Р.Е. Марченков, В.И. Шоломов [и др.] // Профилактическая медицина. - 2024. - Т. 27, №2. - С. 30-36.
4. COVID-19: от нейротропизма к нейрореабилитации в условиях пандемии / Ю.А. Меркулов, Е.В. Костенко, Д.М. Меркулова [и др.] // Российский медицинский журнал. - 2020. - Т. 26, №3. - С. 179-187.
5. COVID-19: Поражение нервной системы и психолого-психиатрические осложнения / И.И. Шепелева, А.А. Чернышева, Е.М. Кирьянова [и др.] // Социальная и клиническая психиатрия. - 2020. - Т. 30, № 4. - С. 76–81.
6. Андриященко, А.В. Сравнительная оценка шкал CES-D, BDI и HADS(d) в диагностике депрессий в общемедицинской практике / Андриященко А.В., Дробижев М.Ю., А.В. Добровольский // Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. - 2003. - Т. 103, № 5. - С. 11–18.
7. Ахмеджанова, Л.Т. Диабетические и недиабетические полинейропатии у пациентов с сахарным диабетом / Л.Т. Ахмеджанова, А.Н. Баринов, И.А. Строков // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2018. - Т.118, № 4. - С. 113–120.
8. Боровиков, В.П. Популярное введение в современный анализ данных в системе STATISTICA. Технология и методология современного анализа данных / В.П. Боровиков. - Москва: Изд-во: "Горячая линия-Телеком", 2013. – 288 с.
9. Взаимосвязь между вирусом SARS-COV-2 и аутоиммунными

неврологическими заболеваниями / А.И. Власенко, О.А. Портник, Г.Н. Бисага [и др.] // Журнал инфектологии. - 2022. - Т. 14, № 2. - С. 65–72.

10. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)»: версия 18 (26.10.2023) / Министерство здравоохранения Российской Федерации. С. 7–8. URL: <https://static-0.minzdrav.gov.ru/>

11. Гильвег, А.С. Синдром запястного канала в пожилом возрасте / А.С. Гильвег, В.А. Парфенов // Доктор Ру. - 2017. – Т. 130, № 1. – С. 30–34.

12. Гончарова, З.А. Хроническая воспалительная демиелинизирующая полинейропатия: современное состояние проблемы (анализ клинического случая) / З.А. Гончарова, Н.С. Ковалева // Южно-Российский журнал терапевтической практики. - 2024. - Т. 5, № 2. - С. 115-119.

13. Груша, Я.О. Офтальмологические проявления при множественной мононевропатии краниальных нервов, ассоциированной с COVID-19 (клиническое наблюдение) / Я.О. Груша, М.Ю. Максимова, Е.И. Фетцер // Вестник офтальмологии. - 2022. - Т. 138, №5. - С. 94-98.

14. Дмитриев, М.Н. Клинический случай впервые возникшего в постковидный период биполярного аффективного расстройства / М.Н. Дмитриев, Д.О.Баева, М.С. Славгородская // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. - 2024. - Т. 124, №3. - С. 125-129.

15. Зарубина, Н.В. Влияние депрессии на отношение к болезни у пациентов с рассеянным склерозом / Н.В. Зарубина, Н.Н. Спирин, М.А. Быканова // Доктор.Ру. - 2020. – Т. 19, № 9. - С. 71–76.

16. К вопросу о роли противовоспалительных препаратов в комплексной терапии больных с синдромом карпального канала / С.А. Живолупов, И.Н. Самарцев, Р.З. Нажмудинов [и др.] // Медицинский совет. - 2021. - №19. - С. 119–124.

17. Хронический болевой синдром (ХБС) у взрослых пациентов, нуждающихся в паллиативной медицинской помощи. Клинические рекомендации – 2023-2024-2025 (15.02.2023): Утв. Минздравом РФ. URL: [http://disuria.ru/\\_ld/13/1314\\_kr23R52Z51MZ.pdf](http://disuria.ru/_ld/13/1314_kr23R52Z51MZ.pdf)

18. Клинические шкалы в неврологии / О.С. Левин, Е.Е. Васенина, О.А. Ганькина, А.Ш. Чимагомедова. - Москва: МЕДпресс-информ, 2019. - 178 с.
19. Клинический опыт применения ипидакрина при туннельной невропатии / Ю.А. Меркулов, А.М. Гамбург, Д.М. Меркулова [и др.] // Российский неврологический журнал. - 2020. - Т. 25, № 2. - С. 42-46.
20. Команцев, В.Н. Методические основы клинической электронейромиографии. Руководство для врачей / В.Н. Команцев, В.А. Заболотных Санкт-Петербург: Лань, 2001. - 349 с.
21. Кукушкин, М.Л. Физиология и патофизиология боли // Боль: (практическое руководство для врачей) / М.Л. Кукушкин, Е.В. Подчуфарова, Н.Н. Яхно; под ред. Н. Н. Яхно, М. Л. Кукушкина; Российская акад. мед. наук. - Москва: Изд-во РАМН: МОО "О-во по изучению боли", 2011. - С. 12–30.
22. Лекарственная терапия хронический скелетно-мышечных болевых синдромов: концепция адъювантных анальгетиков и перспектива ее реализации / С.А. Живолупов, И.В. Литвиненко, И.Н. Самарцев [и др.] // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. - 2020. – Т. 12, № 1. - С. 105–111.
23. Львов, Д.К. Коронавирусная инфекция. Тяжелый острый респираторный синдром / Д.К. Львов, Л.В. Колобухина, П.Г. Дерябин // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2015. – Т. 13, № 4. – С. 35–42.
24. Метаболизм головного мозга у пациентов с COVID-19 по данным мультिवоксельной 1H-MPC: проспективное исследование / Т.Н. Трофимова, А.А. Богдан, Е.В. Крюкова [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. - 2023. - Т. 14, №1. - С. 15–25.
25. Михайленко, А.А. Клиническая неврология: семиотика и топическая диагностика: учебное пособие. 2-е изд., перераб. и доп. / А.А. Михайленко. – Санкт-Петербург: Фолиант, 2012. - 432 с.
26. Морфологическое и молекулярно-биологическое исследование головного мозга у пациентов II и III волн COVID-19 и в постковидном периоде / Л.Б. Митрофанова, О.М. Воробьева, К.А. Стерхова [и др.] // Медлайн.Ру. - 2023. - Т. 24. - С. 1258-1274

27. Неврологические проявления и осложнения у пациентов с COVID-19 / И.К. Терновых, М.П. Топузова, А.Д. Чайковская [и др.] // Трансляционная медицина. - 2020. - Т. 7, № 3. - С. 21–29.
28. Невропатии: руководство для врачей / Н.М. Жулев, Б.А. Осетров, С.Н. Жулев [и др.]. – СПб: Издательский дом СПбМАПО, 2005. – 416 с.
29. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли / О.С. Давыдов, Н.Н. Яхно, М.Л. Кукушкин [и др.] // Российский журнал боли. - 2018. - № 4. - С. 5–41.
30. Ноцицептивные и смешанные болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом / Н.Н. Спирин, Д.В. Киселев, Н.С. Баранова [и др.] // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2022. – Т. 122, № 7-2. - С. 44–51.
31. 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.
32. Пизова, Н.В. Депрессия и посттравматическое стрессовое расстройство при новой коронавирусной инфекции / Н.В. Пизова, А.В. Пизов // Лечебное дело. - 2020. - № 1. - С. 82–88.
33. Плавинский, С.Л. Введение в биостатистику для медиков / С.Л. Плавинский. – Москва: Изд-во: "Астрель", 2011. – 584с.
34. Полинейромиопатия критических состояний (обзор литературы) / Г.П. Плотников, М.Р. Чуйко, И.Б. Хаджиев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2023. - Т. 20, № 5. - С. 76–83.
35. Попов, В.В. Депрессивные расстройства в общей врачебной практике: учебное пособие / В.В. Попов, М.В. Трохова, И.А. Новикова. - Санкт-Петербург: СпецЛит, 2017. - 201 с.
36. Реброва, О.В. Статистический анализ медицинских данных с помощью пакета программ «Статистика» / О.В. Реброва. - Москва: Изд-во: "Медиа Сфера", 2002. – 380с.
37. Риск развития тяжелых клинических форм COVID-19 у сотрудников

медицинских организаций в начальный период пандемии: внепрофессиональные факторы и лабораторные прогностические критерии / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, М.С. Складар [и др.] // Анализ риска здоровью. - 2023. - Т. 14, №. 1. - С. 97-114.

38. Синдром Миллера Фишера, развившийся после перенесенной инфекции COVID-19 (клинический случай) / В.А. Малько, П.В. Климов, М.П. Топузова [и др.] // Нервно-мышечные болезни. - 2021. - Т. 11, № 2. - С. 56–60.

39. Спирин, Н.Н. Нейропатические болевые синдромы у пациентов с рассеянным склерозом / Н.Н. Спирин, Д.В. Киселев, М.С. Карпова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски. - 2021. – Т. 121, 7-2. - С. 22–30.

40. Торшин, И.Ю. Микронутриенты против коронавирусов / И.Ю. Торшин, О.А. Громова; под ред. А.Г. Чучалина. Москва, ГЭОТАР-Медиа, 2020. - 112 с.

41. Узбекова, Л.Д. Патогенез обонятельной дисфункции при COVID-19 / Л.Д. Узбекова, В.В. Половинкина, И.А. Яцков // Международный научно-исследовательский журнал. - 2023. - Т. 127, № 1. - С. 2-3.

42. Фокина, А.С. Влияние контроля углеводного обмена на течение нейропатии и состояние микроциркуляции у пациентов с сахарным диабетом 2 типа: дис. ... канд. мед. наук: 3.1.19, 3.1.24 / Фокина Анастасия Сергеевна. - Москва, 2022. - 147с.

43. Хайтович, А.Б. Коронавирусы (структура генома, репликация) / А.Б. Хайтович // Крымский журнал клинической и экспериментальной медицины. - 2020. - Т.10, № 4. - С. 78–95.

44. Эпидемический процесс COVID-19 в Российской Федерации: детерминанты и проявления / Т.А. Платонова, А.А. Голубкова, С.С. Смирнова [и др.] // Инфекционные болезни: новости, мнения, обучение. - 2023. - Т. 12, № 3. - С. 8-17.

45. A Case Presenting with Neuromyelitis Optica Spectrum Disorder and Infectious Polyradiculitis Following BNT162b2 Vaccination and COVID-19 / Y. Kim, D. Neo, M. Choi [et al.] // Vaccines (Basel). - 2022. - Vol. 10, N 7. - P. 1028.

46. A Prospective Study of Neurologic Disorders in Hospitalized Patients With

COVID-19 in New York City / J.A. Frontera, S. Sabadia, R. Lalchan [et al.] // *Neurology*. - 2021. - Vol. 96, N 4. – P. 575–586.

47. A SARS-like cluster of circulating bat coronaviruses shows potential for human emergence / V.D. Menachery, B.L. Jr. Yount, K. Debbink [et al.] // *Nat. Med.* - 2015. - Vol. 21, N 12. - P. 508–513.

48. Abdelnour, L. COVID 19 infection presenting as motor peripheral neuropathy / L. Abdelnour, M. Eltahir Abdalla, S. Babiker // *J. Formos Med. Assoc.* - 2020. - Vol. 119, N 6. - P. 1119–1120.

49. Acute abducens nerve palsy in a patient with the novel coronavirus disease (COVID-19) / M.M. Falcone, A.J. Rong, H. Salazar [et al.] // *J. AAPOS*. - 2020. - Vol. 24, N 4. - P. 216–217.

50. Ahmad, I. Neurological manifestations and complications of COVID-19: A literature review / I. Ahmad, F.A. Rathore // *J. Clin. Neurosci.* - 2020. - Vol. 77. - P. 8–12.

51. Altered COVID-19 receptor ACE2 expression in a higher risk group for cerebrovascular disease and ischemic stroke / J.Y. Choi, H.K. Lee, J.H. Park [et al.] // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2020. - Vol. 528, N 3. - P. 413–419.

52. Anosmia and Ageusia: Common Findings in COVID-19 Patients / L.A. Vaira, G. Salzano, G. Deiana [et al.] // *Laryngoscope*. - 2020. - Vol. 130, N 7. - P. 1787.

53. Attal, N. Potential for increased prevalence of neuropathic pain after the COVID-19 pandemic / N. Attal, V. Martinez, D. Bouhassira // *Pain Rep.* - 2021. - Vol. 6, N 1. – P. 884.

54. Attributes and predictors of long COVID / C.H. Sudre, B. Murray, T. Varsavsky [et al.] // *Nat. Med.* - 2021. - Vol. 27, N 4. - P. 626–631.

55. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses / W. Li, Z. Shi, M. Yu [et al.] // *Science*. - 2005. - Vol. 10. - P. 676–679.

56. Baxter, B. Rapid loss of motor nerve terminals following hypoxia-reperfusion injury occurs via mechanisms distinct from classic Wallerian degeneration / B. Baxter, T.H. Gillingwater, S.H. Parson // *J. Anat.* - 2008. - Vol. 212, N 6. - P. 827–835.

57. Bednarik, J. Critical illness polyneuromyopathy: the electrophysiological components of a complex entity / J. Bednarik, Z. Lukas, P. Vondracek // *Intensive Care*



Med. - 2003. - Vol. 29, N 9. - P. 1505–1514.

58. Bilateral transient olfactory bulb edema during COVID-19 related anosmia / T. Laurendon, T. Radulesco, J. Mugnier [et al.] // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95, N 5. - P. 224–225.

59. Bolles, M. SARS-CoV and emergent coronaviruses: viral determinants of interspecies transmission / M. Bolles, E. Donaldson, R. Baric // *Curr. Opin. Virol.* - 2011. - Vol. 1, N 6. - P. 624–634.

60. Bostancıoğlu, M. SARS-CoV2 entry and spread in the lymphatic drainage system of the brain / M. Bostancıoğlu // *Brain Behav. Immun.* - 2020. - Vol. 87. - P. 122–123.

61. Bouhassira, D. Le questionnaire DN4: Le nouvel outil d'aide au diagnostic des douleurs neuropathiques / D. Bouhassira // *Douleurs- Evaluation-Diagnostic-Traitement*. - 2005. - Vol. 6, N 5. - P. 297–300.

62. Bromberg, M.B. An electrodiagnostic approach to the evaluation of peripheral neuropathies / M.B. Bromberg // *Phys. Med. Rehabil. Clin. N. Am.* - 2013. - Vol. 24, N 1. - P. 153–168.

63. Can the enteric nervous system be an alternative entrance door in SARS-CoV2 neuroinvasion? / G. Esposito, M. Pesce, L. Seguela [et al.] // *Brain Behav. Immun.* - 2020. - Vol. 87. - P. 93–94.

64. CD147-spike protein is a novel route for SARS-CoV-2 infection to host cells / K. Wang, W. Chen, Z. Zhang [et al.] // *Signal. Transduct. Target. Ther.* - 2020. - Vol. 5, N 1. - P. 283.

65. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings / J.I. Guerrero, L.A. Barragán, J.D. Martínez [et al.] // *BMC Infect Dis.* - 2021. - Vol. 21, N 1. - P. 515.

66. Central nervous system involvement by severe acute respiratory syndrome coronavirus-2 (SARS-CoV-2) / A. Paniz-Mondolfi, C. Bryce, Z. Grimes [et al.] // *J. Med. Virol.* - 2020. - Vol. 92, N 7. - P. 699–702.

67. Cerebrospinal fluid in COVID-19: a systematic review of the literature / A.

Lewis, J. Frontera, D.G. Placantonakis [et al.] // J Neurol Sci. - 2021. - Vol. 421, N 2. P. 117–129.

68. Characteristics of ischaemic stroke associated with COVID-19 / R. Beyrouti, M.E. Adams, L. Benjamin [et al.] // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. - 2020. - Vol. 91, N 8. - P. 889–891.

69. Chigr, F. Autonomic Brain Centers and Pathophysiology of COVID-19 / F. Chigr, M. Merzouki, M. Najimi // ACS Chem. Neurosci. - 2020. - Vol. 11, N 11. - P. 1520–1522.

70. 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.

71. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China / C. Huang, Y. Wang, X. Li [et al.] // Lancet. - 2020. - Vol. 395, N 10223. - P. 497–506.

72. Clinical Methods: The History, Physical, and Laboratory Examinations / H.K. Walker, W.D. Hall, J.W. Hurst, editors. 3rd ed. - Boston: Butterworths, 1990. - 1118 p.

73. Clinical presentations of pain in patients with COVID-19 infection / S. Murat, B. Dogruoz Karatekin, A. Icagasioglu [et al.] // Ir. J. Med. Sci. - 2021. - Vol. 190, N 3. - P. 913–917.

74. Clinical, vi-rological and imaging profile in patients with prolonged forms of COVID-19: a cross-sectional study / D. Salmon-Ceron, D. Slama, T. De Broucker [et al.] // J. Infect. - 2021. - Vol. 82, N 2. – P. 1–4.

75. Coagulopathy and Antiphospholipid Antibodies in Patients with Covid-19 / Y. Zhang, M. Xiao, S. Zhang [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 382, N 17. – P. 38.

76. Coffey, R. Meralgia Paresthetica / R. Coffey, V. Gupta. - NCBI. - 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557735/>

77. Comparative Study of the Myocardium of Patients from Four COVID-19 Waves / L.B. Mitrofanova, I.A. Makarov, A.N. Gorshkov [et al.] // Diagnostics. - 2023. - Vol. 13, N 9. - P. 1645-1654.

78. Comparative tropism, replication kinetics, and cell damage profiling of

SARS-CoV-2 and SARS-CoV with implications for clinical manifestations, transmissibility, and laboratory studies of COVID-19: an observational study / H. Chu, J.F. Chan, T.T. Yuen [et al.] // *Lancet Microbe*. - 2020. - Vol. 1, N 1. – P. 14–23.

79. Considerations around the SARS-CoV-2 Spike Protein with Particular Attention to COVID-19 Brain Infection and Neurological Symptoms / K. Hassanzadeh, H. Perez- Pena, J. Dragotto [et al.] // *ACS Chem Neurosci*. - 2020. - Vol. 11, N 15. - P. 2361–2369.

80. Coronavirus (COVID-19) day by day numbers. URL: <https://yandex.ru/maps/covid19?ll=49.773925%2C52.017013&z=2.8>

81. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) an emerging trigger for primary fibromyalgia syndrome: A tale of three cases post-COVID-19 / Suzan S. ElAdle, Tamer A. Gheita, Hanan M. Fathi [et al.] // *International Journal of Clinical Rheumatology*. - 2021. - Vol. 16, N 4. - P. 129–135.

82. Coronavirus infection of rat dorsal root ganglia: ultrastructural characterization of viral replication, transfer, and the early response of satellite cells / Y.C. Li, W.Z. Bai, N. Hirano [et al.] // *Virus Res*. - 2012. - Vol. 163, N 2. - P. 628–635.

83. Coronavirus neurovirulence correlates with the ability of the virus to induce proinflammatory cytokine signals from astrocytes and microglia / Y. Li, L. Fu, D.M. Gonzales [et al.] // *J. Virol*. - 2004. - Vol. 78, N 7. - P. 3398–3406.

84. Coronavirus never before seen in humans is the cause SARS. 2003. URL: // [www.who.int/csr/sars/country/2003\\_08\\_15/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html).

85. Corum, J. Bad News Wrapped in Protein: Inside the Coronavirus Genome / J. Corum, C. Zimmer // *The New York Times*. - 2020. URL: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/04/03/science/coronavirus-genome-bad-news-wrapped-in-protein.html>

86. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options / T.J. Guzik, S.A. Mohiddin, A. Dimarco [et al.] // *Cardiovasc. Res*. - 2020. - Vol. 116, N 10. - P. 1666–1687.

87. COVID-19 Associated Central Nervous System Vasculopathy / A.R. Matos, M. Quintas-Neves, A.I. Oliveira [et al.] // *Can. J. Neurol. Sci*. - 2021. - Vol. 48, N 1. - P.

139–140.

88. COVID-19 Associated Vasculitis Confirmed by the Tissues RT-PCR: A Case Series Report / K.E. Belozarov, I.S. Avrusin, L.I. Andaryanova [et al.] // *Biomedicines*. - 2023. - Vol. 11, N 3. - P. 870-879.

89. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE), 2020. - 35 p. URL: <http://ncbi.nlm.nih.gov>

90. COVID-19: pain management in patients with SARS-CoV-2 infection-molecular mechanisms, challenges, and perspectives / S. Drozdal, J. Rosik, K. Lechowicz [et al.] // *Brain Sci*. - 2020. - Vol. 10, N 7. - P. 465.

91. COVID-19-associated Guillain-Barré syndrome: the early pandemic experience / J.B. Caress, R.J. Castoro, Z. Simmons [et al.] // *Muscle Nerve*. - 2020. - Vol. 62, N 4. - P. 485–491.

92. Critical illness neuropathy in severe COVID-19: a case series / T. Bocci, L. Campiglio, M. Zardoni [et al.] // *Neurol Sci*. - 2021. - Vol. 42, N 12. - P. 4893–4898.

93. Critical illness polyneuropathy and myopathy in COVID-19 patients: a prospective observational intensive care unit cross-sectional cohort study / R. Frithiof, E. Rostami, E. Kumlien [et al.] // *Research Square*. - 2020. - URL: [researchgate.net/publication/345377408\\_Critical\\_Illness\\_Polyneuropathy\\_and\\_Myopathy\\_in\\_COVID19\\_Patients\\_A\\_Pro prospective\\_Observational\\_Intensive\\_Care\\_Unit\\_Cross-Sectional\\_Cohort\\_Study.htm](https://researchgate.net/publication/345377408_Critical_Illness_Polyneuropathy_and_Myopathy_in_COVID19_Patients_A_Pro prospective_Observational_Intensive_Care_Unit_Cross-Sectional_Cohort_Study.htm). doi:10.21203/rs.3.rs-78038/v1.

94. Critical illness polyneuropathy, myopathy and neuronal biomarkers in COVID-19 patients: A prospective study / R. Frithiof, E. Rostami, E. Kumlien [et al.] // *Clin. Neurophysiol*. - 2021. - Vol. 132, N 7. - P. 1733–1740.

95. Decrease in Serum Anti-MAG Autoantibodies Is Associated With Therapy Response in Patients with Anti-MAG Neuropathy: Retrospective Study / P. Hänggi, B. Aliu, K. Martin [et al.] // *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm*. - 2021. - Vol. 9, N 1. – P. 1109.

96. Delirium in COVID-19: A case series and exploration of potential mechanisms for central nervous system involvement / S.R. Beach, N.C. Praschan, C.

Hogan [et al.] // Gen. Hosp. Psychiatry. - 2020. - Vol. 65. - P. 47–53.

97. Detection of SARS-CoV-2 in Different Types of Clinical Specimens / W. Wang, Y. Xu, R. Gao [et al.] // JAMA. - 2020. - Vol. 323, N 18. - P. 1843–1844.

98. Development and validation of the Neuropathic Pain Symptom Inventory / D. Bouhassira, N. Attal, J. Fermanian [et al.] // Pain. - 2004. - Vol. 108, N 3. - P. 248–257.

99. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps / S.E. Leonhard, M.R. Mandarakas, F.A.A. Gondim [et al.] // Nat. Rev. Neurol. - 2019. - Vol. 15, N 11. - P. 671–683.

100. Does prone positioning increase intracranial pressure? A retrospective analysis of patients with acute brain injury and acute respiratory failure / C. Roth, A. Ferbert, W. Deinsberger [et al.] // Neurocrit. Care. - 2014. - Vol. 21, N 2. - P. 186–191.

101. Does SARS-Cov-2 invade the brain? Translational lessons from animal models / S. Natoli, V. Oliveira, P. Calabresi [et al.] // Eur. J. Neurol. - 2020. - Vol. 27, N 9. - P. 1764–1773.

102. Dunne Francis, J. Depression and pain: is there a common pathway? / J. Dunne Francis // BJMP. - 2011. - Vol. 4, N 1. - P. 411.

103. Early evidence of pronounced brain involvement in fatal COVID-19 outcomes / C.H. von Weyhern, I. Kaufmann, F. Neff [et al.] // Lancet. - 2020. - Vol. 395, N 10241. – P. 109.

104. Early Transmission Dynamics in Wuhan, China, of Novel Coronavirus-Infected Pneumonia / Q. Li, X. Guan, P. Wu [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 382, N 13. - P. 1199–1207.

105. Editorial: Nicotine and SARS-CoV-2: COVID-19 may be a disease of the nicotinic cholinergic system / K. Farsalinos, R. Niaura, J. Le Houezec [et al.] // Toxicology Reports. – 2020. - Vol. 7. - P. 658–663.

106. Enhancement of blood-brain barrier permeability and reduction of tight junction protein expression are modulated by chemokines/cytokines induced by rabies virus infection / Q. Chai, W.Q. He, M. Zhou [et al.] // J. Virol. - 2014. - Vol. 88, N 9. - P. 4698–4710.

107. Epidemiological and cohort study finds no association between COVID-19

and Guillain-Barré syndrome / S. Keddie, J. Pakpoor, C. Mausele [et al.] // *Brain*. - 2020. - Vol. 144, N 2. - P. 682–693.

108. Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms / X. Jin, J.-S. Lian, J.-H. Hu [et al.] // *Gut*. - 2020. - Vol. 69, N 6. - P. 1002–1009.

109. Evolution of antibody immunity to SARS-CoV-2 / C. Gaebler, Z. Wang, J.C. Lorenzi [et al.] // *Nature*. - 2021. - Vol. 591, N 7851. - P. 639–644.

110. Extra-respiratory manifestations of COVID-19 / C.-C. Lai, W.-C. Ko, P.-I. Lee [et al.] // *Int. J. Antimicrob. Agents*. - 2020. - Vol. 56, N 2. - P. 106024.

111. Facing up to long COVID // *Lancet*. - 2020. - Vol. 396, N 10266. - P. 1861.

112. First case of SARS-COV-2 sequencing in cerebrospinal fluid of a patient with suspected demyelinating disease / R.B. Domingues, M.C. Mendes-Correa, F.B.V. de Moura Leite [et al.] // *J. Neurol.* - 2020. - Vol. 267, N 11. - P. 3154–3156.

113. Frequent neurologic manifestations and encephalopathy-associated morbidity in Covid-19 patients / E.M. Liotta, A. Batra, J.R. Clark [et al.] // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* - 2020. - Vol. 7, N 11. - P. 2221–2230.

114. Full-genome evolutionary analysis of the novel corona virus (2019-nCoV) rejects the hypothesis of emergence as a result of a recent recombination event / D. Paraskevis, E.G. Kostaki, G. Magiorkinis [et al.] // *Infect. Genet. Evol.* - 2020. - Vol. 79. - P. 104212.

115. Functional somatic disorders: discussion paper for a new common classification for research and clinical use / C. Burton, P. Fink, P. Henningsen [et al.] // *BMC Med.* - 2020. - Vol. 18, N 1. - P. 34.

116. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding / R. Lu, X. Zhao, J. Li [et al.] // *Lancet*. - 2020. - Vol. 395, N 10224. - P. 565–574.

117. Gilani, S. COVID-19 and anosmia in Tehran, Iran / S. Gilani, R. Roditi, M. Naraghi // *Med. Hypotheses*. - 2020. - Vol. 141. - P. 109757.

118. Goettler, C.E. Brachial plexopathy after prone positioning / C.E. Goettler, J.P. Pryor, P.M. Reilly // *Critical care*. - 2002. - Vol. 6, N 6. - P. 540–542.

119. Graham, R.L. Recombination, reservoirs, and the modular spike: mechanisms of coronavirus cross-species transmission / R.L. Graham, R.S. Baric // *J. Virol.* - 2010. - Vol. 84, N 7. - P. 3134–3146.
120. Guillain-Barré Syndrome Associated with SARS-CoV-2 / G. Toscano, F. Palmerini, S. Ravaglia [et al.] // *N. Engl. J. Med.* - 2020. - Vol. 382, N 26. - P. 2574–2576.
121. Guillain-Barré syndrome associated with SARS-CoV-2 infection: causality or coincidence? / H. Zhao, D. Shen, H. Zhou [et al.] // *Lancet Neurol.* - 2020. - Vol. 19, N 5. - P. 383–384.
122. Guillain-Barré Syndrome Associated with Zika Virus Infection in Colombia / B. Parra, J. Lizarazo, J.A. Jiménez-Arango [et al.] // *N Engl J Med.* - 2016. - Vol. 375, N 16. - P. 1513–1523.
123. Guillain-Barré syndrome during SARS-CoV-2 pandemic: A case report and review of recent literature / E. Scheidl, D.D. Canseco, A. Hadji-Naumov [et al.] // *J. Peripher. Nerv. Syst.* - 2020. - Vol. 25, N 2. - P. 204–207.
124. High frequency of cerebrospinal fluid autoantibodies in COVID-19 patients with neurological symptoms / C. Franke, C. Ferse, J. Kreye [et al.] // *Brain Behav Immun.* - 2021. - Vol. 93, N 3. - P. 415–419.
125. Imaging of Neurologic Disease in Hospitalized Patients with COVID-19: An Italian Multicenter Retrospective Observational Study / A. Mahammedi, L. Saba, A. Vagal [et al.] // *Radiology.* - 2020. - Vol. 297, N 2. – P. 270–273.
126. Incidence of ulnar neuropathy at the elbow in the province of Siena (Italy) / M. Mondelli, F. Giannini, M. Ballerini [et al.] // *J. Neurol. Sci.* - 2005. - Vol. 234, N 1–2. - P. 5–10.
127. Influence of work-related psychosocial factors on the prevalence of chronic pain and quality of life in patients with chronic pain / K. Yamada, K. Matsudaira, H. Imano [et al.] // *BMJ Open.* - 2016. - Vol. 6, N 4. – P. 010356.
128. Injury-prone: peripheral nerve injuries associated with prone positioning for COVID-19-related acute respiratory distress syndrome / G.R. Malik, A.R. Wolfe, R. Soriano [et al.] // *Br. J. Anaesth.* - 2020. - Vol. 125, N 6. – P. 478–480.
129. Intensive care unit-acquired neuromyopathy and corticosteroids in survivors

of persistent ARDS / C.L. Hough, K.P. Steinberg, B. Taylor Thompson [et al.] // *Intensive Care Med.* - 2009. - Vol. 35, N 1. - P. 63–68.

130. Intravenous Immunoglobulin Treatment Patterns and Outcomes in Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A US Claims Database Analysis / C. Anderson-Smits, M.E. Ritchey, Z. Huang [et al.] // *Neurol. Ther.* - 2023. - Vol. 12, N 4. - P. 1119–1132.

131. Juliao Caamaño, D.S. Facial diplegia, a possible atypical variant of Guillain-Barré Syndrome as a rare neurological complication of SARS-CoV-2 / D.S. Juliao Caamaño, R. Alonso Beato // *J. Clin. Neurosci.* - 2020. - Vol. 77. - P. 230–232.

132. Karaarslan, F. Postdischarge rheumatic and musculoskeletal symptoms following hospitalization for COVID-19: prospective follow-up by phone interviews / F. Karaarslan, F. Demircioglu Güneri, S. Kardes // *Rheumatol. Int.* - 2021. - Vol. 41, N 7. - P. 1263–1271.

133. Konstantinou, K. Sciatica: review of epidemiological studies and prevalence estimates / K. Konstantinou, K.M. Dunn // *Spine (Phila Pa 1976)*. - 2008. - Vol. 33, N 22. - P. 2464–2472.

134. Latronico, N. Critical illness polyneuropathy and myopathy: a major cause of muscle weakness and paralysis / N. Latronico, C.F. Bolton // *Lancet Neurol.* - 2011. - Vol. 10, N 10. - P. 931–941.

135. Lessons of the month 1: A case of rhombencephalitis as a rare complication of acute COVID-19 infection / P.F. Wong, S. Craik, P. Newman [et al.] // *Clin. Med. (Lond)*. - 2020. - Vol. 20, N 3. - P. 293–294.

136. Leukoencephalopathy Associated with Severe COVID-19 Infection: Sequela of Hypoxemia? / M. Lang, K. Buch, M.D. Li [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* - 2020. - Vol. 41, N 9. - P. 1641–1645.

137. Leven, Y. Neurological manifestations of COVID-19 - an approach to categories of pathology / Y. Leven, J. Bösel // *Neurol. Res. Pract.* - 2021. - Vol. 3, N 1. - P. 39.

138. Li, Y.-C. The neuroinvasive potential of SARS-CoV2 may play a role in the respiratory failure of COVID-19 patients / Y.-C. Li, W.-Z. Bai, T. Hashikawa // *J. Med.*



Virol. - 2020. - Vol. 92, N 6. - P. 552–555.

139. Long-term neurological manifestations of COVID-19: prevalence and predictive factors / A. Pilotto, V. Cristillo, S. Cotti Piccinelli [et al.] // *Neurol. Sci.* - 2021. - Vol. 42, N 12. - P. 4903–4907.

140. Management of peripheral nerve disorders / A.G. Filler, D.G. Kline, C.P. Toussaint [et al.] // *Youmans Neurological surgery*. 6 ed. Elsevier. – 2018. - P. 2361–2546.

141. Marinangeli, F. Chronic Pain and COVID-19: pathophysiological, clinical and organizational issues / F. Marinangeli, A. Giarratano, F. Petrini // *Minerva Anesthesiol.* - 2020. - Vol. 87, N 7. - P. 828–832.

142. Miller Fisher syndrome and polyneuritis cranialis in COVID-19 / C. Gutiérrez-Ortiz, A. Méndez-Guerrero, S. Rodrigo-Rey [et al.] // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95, N 5. – P. 601–605.

143. Mukerji, S.S. What can we learn from brain autopsies in COVID-19? / S.S. Mukerji, I.H. Solomon // *Neurosci Lett.* - 2021. - Vol. 742. - P. 135528.

144. Multidisciplinary collaborative consensus guidance statement on the assessment and treatment of neurologic sequelae in patients with post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection (PASC) / E. Melamed, L. Rydberg, A.E. Ambrose [et al.] // *PMR*. - 2023. - Vol. 15, N 5. - P. 640–662.

145. Nervous system involvement after infection with COVID-19 and other coronaviruses / Y. Wu, X. Xu, Z. Chen [et al.] // *Brain Behav. Immun.* - 2020. - Vol. 87. - P. 18–22.

146. Neurochemical evidence of astrocytic and neuronal injury commonly found in COVID-19 / N. Kanberg, N.J. Ashton, L.M. Andersson [et al.] // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95, N 12. – P. 1754–1759.

147. Neuroinvasion and Inflammation in Viral Central Nervous System Infections / T. Dahm, H. Rudolph, C. Schwertk [et al.] // *Mediators Inflamm.* - 2016. - Vol. 2016. - P. 8562805.

148. Neuroinvasion of the highly pathogenic influenza virus H7N1 is caused by disruption of the blood brain barrier in an avian model / A.J. Chaves, J. Vergara-Alert, N. Busquets [et al.] // *PLoS One*. - 2014. - Vol. 9, N 12. – P. 115138.

149. Neuroinvasion, neurotropic, and neuroinflammatory events of SARS-CoV-2: understanding the neurological manifestations in COVID-19 patients / Y. Yachou, A. El Idrissi, V. Belapasov [et al.] // *Neurol. Sci.* - 2020. - Vol. 41, N 10. - P. 2657–2669.
150. Neurologic Involvement in COVID-19: Cause or Coincidence? A Neuroimaging Perspective / A. Pons-Escoda, P. Naval-Baudín, C. Majós [et al.] // *AJNR Am. J. Neuroradiol.* - 2020. - Vol. 41, N 8. - P. 1365–1369.
151. Neurologic manifestations associated with COVID-19: a multicentre registry / E. Meppiel, N. Peiffer-Smadja, A. Maury [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* - 2021. - Vol. 27, N 3. - P. 458–466.
152. Neurologic manifestations in 1760 COVID-19 patients admitted to Papa Giovanni XXIII Hospital, Bergamo, Italy / N. Rifino, B. Censori, E. Agazzi [et al.] // *J. Neurol.* - 2021. - Vol. 268, N 7. - P. 2331–2338.
153. Neurologic manifestations in hospitalized patients with COVID-19: The ALBACOVID registry / C.M. Romero-Sánchez, I. Díaz-Maroto, E. Fernández-Díaz [et al.] // *Neurology.* - 2020. - Vol. 95, N 8. – P. 1060–1070.
154. Neurologic Manifestations of Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019 in Wuhan, China / L. Mao, H. Jin, M. Wang [et al.] // *JAMA Neurol.* - 2020. - Vol. 77, N 6. - P. 683–690.
155. Neurological associations of COVID-19 / M.A. Ellul, L. Benjamin, B. Singh [et al.] // *Lancet Neurol.* - 2020. - Vol. 19, N 9. - P. 767–783.
156. Neurological complications of coronavirus infection; a comparative review and lessons learned during the COVID-19 pandemic / M. Sharifian-Dorche, P. Huot, M. Osheroov [et al.] // *J. Neurol. Sci.* - 2020. - Vol. 417. - P. 117085.
157. Neurological manifestations of COVID-19 and other coronaviruses: A systematic review / A.O. Correia, P.W.G. Feitosa, J.L.S. Moreira [et al.] // *Neurol. Psychiatry Brain Res.* - 2020. - Vol. 37. - P. 27–32.
158. Neuromuscular presentations in patients with COVID-19 / V.K. Paliwal, R.K. Garg, A. Gupta [et al.] // *Neurol Sci.* - 2020. - Vol. 41, N 11. - P. 3039–3056.
159. Neuropathic pain in the general population: A systematic review of epidemiological studies / O. Van Hecke, S.K. Austin, R.A. Khan [et al.] // *Pain.* - 2014. -

Vol. 155, N 4. - P. 654–662.

160. Neuropathic pain: redefinition and a grading system for clinical and research purposes / R.D. Treede, T.S. Jensen, J.N. Campbell [et al.] // *Neurology*. - 2008. - Vol. 70, N 18. - P. 1630–1635.

161. Neuropathogenesis and Neurologic Manifestations of the Coronaviruses in the Age of Coronavirus Disease 2019: A Review / A.S. Zubair, L.S. McAlpine, T. Gardin [et al.] // *JAMA Neurol.* - 2020. - Vol. 77, N 8. - P. 1018–1027.

162. Neuropathology of patients with COVID-19 in Germany: a post-mortem case series / J. Matschke, M. Lütgehetmann, C. Hagel [et al.] // *Lancet Neurol.* - 2020. - Vol. 19, N 11. - P. 919–929.

163. Non-neuronal expression of SARS-CoV-2 entry genes in the olfactory system suggests mechanisms underlying COVID-19-associated anosmia / D.H. Brann, T. Tsukahara, C. Weinreb [et al.] // *Sci. Adv.* - 2020. - Vol. 6, N 31. - eabc5801.

164. Olfactory Bulb MRI and Paranasal Sinus CT Findings in Persistent COVID-19 Anosmia / S.G. Kandemirli, A. Altundag, D. Yildirim [et al.] // *Acad. Radiol.* - 2021. - Vol. 28, N 1. - P. 28–35.

165. Olfactory loss and brain connectivity after COVID-19 / F. Esposito, M. Cirillo, R. De Micco [et al.] // *Hum Brain Mapp.* - 2022. - Vol. 43, N 5. - P. 1548–1560.

166. 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.

167. On the potential role of exosomes in the COVID-19 reinfection/reactivation opportunity / F. Elrashdy, A.A. Aljaddawi, E.M. Redwan [et al.] // *J. Biomol. Struct. Dyn.* - 2021. - Vol. 39, N 15. - P. 5831–5842.

168. painDETECT: a new screening questionnaire to identify neuropathic components in patients with back pain / R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* - 2006. - Vol. 22, N 10. - P. 1911–1920.

169. Pearls & Oysters: Facial nerve palsy in COVID-19 infection / Y. Goh, D.L.L. Beh, A. Makmur [et al.] // *Neurology*. - 2020. - Vol. 95, N 8. - P. 364–367.

170. Peripheral neuropathies during the COVID-19 pandemic: is there a relation? /

M. Trentinaglia, G. Lippi, G.L. Salvagno [et al.] // Immunol Res. - 2022. - Vol. 70, N 3. - P. 408-413.

171. Peripheral Neuropathy Evaluations of Patients with Prolonged Long COVID. Neurology / A.L. Oaklander, A.J. Mills, M. Kelley [et al.] // Neuroimmunology & Neuroinflammation. - 2022. - Vol. 9, N 3. – P. 1146.

172. Politi, L.S. Magnetic resonance imaging alteration of the brain in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and anosmia / L.S. Politi, E. Salsano, M. Grimaldi // JAMA Neurol. - 2020. - Vol. 77, N 8. - P. 1028–1029.

173. Post-COVID-19 Acute Transverse Myelitis: A Case Report and Literature Review / R. Qazi, A. Memon, A.S. Mohamed [et al.] // Cureus. - 2021. - Vol. 13, N 12. – P. e20628.

174. Post-COVID-19 Syndrome in Neurology Patients: A Single Center Experience / E. Hegna, V. Rački, M. Hero [et al.] // Pathogens. - 2023. - Vol. 12, N 6. - P. 796.

175. Prone positioning in management of COVID-19 hospitalized patients / V.D. Moghadam, H. Shafiee, M. Ghorbani [et al.] // Braz. J. Anesthesiol. - 2020. - Vol. 70, N 2. - P. 188–190.

176. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 / M. Ackermann, S.E. Verleden, M. Kuehnel [et al.] // N. Engl. J. Med. - 2020. - Vol. 383, N 2. - P. 120–128.

177. Residual SARS-CoV-2 viral antigens detected in GI and hepatic tissues from five recovered patients with COVID-19 / C.C. Cheung, D. Goh, X. Lim [et al.] // Gut. - 2022. - Vol. 71, N 1. - P. 226–229.

178. Rinaldi, S. Coronavirus Disease 2019 and the Risk of Guillain — Barré Syndrome / S. Rinaldi // Ann Neurol. – 2021. - Vol. 89, N 4. - P. 846.

179. SARS-CoV-2 escape from cytotoxic T cells during long-term COVID-19 / O.V. Stanevich, E.I. Alekseeva, M.V. Sergeeva [et al.] // Nature Communications. - 2023. - Vol. 14, N 3. - P. 149-156.

180. SARS-CoV-2 Infection Leads to Neurological Dysfunction / A. Acharya, B.D. Kevadiya, H.E. Gendelman [et al.] // J. Neuroimmune Pharmacol. - 2020. - Vol. 15, N 2. -

P. 167–173.

181. SARS-CoV-2 infects and damages the mature and immature olfactory sensory neurons of hamsters / A.J. Zhang, A.C.-Y. Lee, H. Chu [et al.] // Clin. Infect. Dis. - 2021. - Vol. 73, N 2. – P. 503–512.

182. Serological Evidence of Bat SARS-Related Coronavirus Infection in Humans, China / N. Wang, S.-Y. Li, X.-L. Yang [et al.] // Virol. Sin. - 2018. - Vol. 33, N 1. - P. 104–107.

183. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection reaches the human nervous system: How? / V.N. Uversky, F. Elrashdy, A. Aljadawi [et al.] // J. Neurosci. Res. - 2021. - Vol. 99, N 3. - P. 750–777.

184. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 / J. Netland, D.K. Meyerholz, S. Moore [et al.] // J. Virol. - 2008. - Vol. 82, N 15. - P. 7264–7275.

185. Spectrum of neuropsychiatric manifestations in COVID-19 / K. Nalleballe, S. Reddy Onteddu, R. Sharma [et al.] // Brain Behav. Immun. - 2020. - Vol. 88. - P. 71–74.

186. Spinal cord infarction in a 41-year-old male patient with COVID-19 / M. Eissa, M. Abdelhady, H. Alqatami [et al.] // Neuroradiol. J. - 2021. - Vol. 34, N 3. - P. 245–248.

187. Statement-on-the-second-meeting-of-theinternational-health-regulations-(2005)-emergency-committee-regarding-the-outbreak-of-novelcoronavirus-(2019-nCoV). URL: <https://www.who.int/news-room/detail/30-01-2020>.

188. Structural and Immunoreactivity Properties of the SARS-CoV-2 Spike Protein upon the Development of an Inactivated Vaccine / L.V. Kordyukova, A.V. Moiseenko, M.V. Serebryakova [et al.] // Viruses. - 2023. - Vol. 15, N 2. - P. 480-489.

189. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor / J. Lan, J. Ge, J. Yu [et al.] // Nature. - 2020. - Vol. 581, N 7807. - P. 215–220.

190. Targeting and Crossing the Blood-Brain Barrier with Extracellular Vesicles / J. Saint-Pol, F. Gosselet, S. Duban-Deweir [et al.] // Cells. - 2020. - Vol. 9, N 4. - P. 851.

191. Taste and Smell Disorders in COVID-19 Patients: Role of Interleukin-6 / A.P.

Cazzolla, R. Lovero, L. Lo Muzio [et al.] // ACS Chem. Neurosci. - 2020. - Vol. 11, N 17. - P. 2774–2781.

192. The coagulopathy, endotheliopathy, and vasculitis of COVID-19 / T. Iba, J.M. Connors, J.H. Levy // Inflamm. Res. - 2020. - Vol. 69, N 12. - P. 1181–1189.

193. The Incubation Period of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) From Publicly Reported Confirmed Cases: Estimation and Application / S.A. Lauer, K.H. Grantz, Q. Bi [et al.] // Ann. Intern. Med. - 2020. - Vol. 172, N 9. - P. 577–582.

194. The Lung Macrophage in SARS-CoV-2 Infection: A Friend or a Foe? / Z. Abassi, Y. Knaney, T. Karram [et al.] // Front. Immunol. - 2020. - Vol. 11. - P. 1312.

195. The neurological manifestations of COVID-19: a review article / H.R. Niazkar, B. Zibae, A. Nasimi [et al.] // Neurol. Sci. - 2020. - Vol. 41, N 7. - P. 1667–1671.

196. The Novel Coronavirus Infection (COVID-19) and Nervous System Involvement: Mechanisms of Neurological Disorders, Clinical Manifestations, and the Organization of Neurological Care / E. I. Gusev, M. Y. Martynov, A. N. Boyko [et al.] // Neuroscience and Behavioral Physiology. – 2021. – Vol. 51, No. 2. – P. 147-154.

197. The Novel Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Directly Decimates Human Spleens and Lymph Nodes / F. Zeqing, B. Diao, R. Wang [et al.] // medRxiv. 2020. URL: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.27.20045427v1.full.pdf>

198. The SARS-CoV-2 as an instrumental trigger of autoimmunity / A. Dotan, S. Muller, D. Kanduc [et al.] // Autoimmun. Rev. - 2021. - Vol. 20, N 4. - P. 102792.

199. The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood-brain barrier / T.P. Buzhdygan, B.J. DeOre, A. Baldwin-Leclair [et al.] // Neurobiol. Dis. - 2020. - Vol. 146. - P. 105131.

200. The spectrum of antecedent infections in Guillain-Barre' syndrome: A case-control study / B.C. Jacobs, P.H. Rothbarth, F.G. Van der Meché [et al.] // Neurology. - 1998. - Vol. 51. - P. 1110–1115.

201. The spike protein of SARS-CoV--a target for vaccine and therapeutic development / L. Du, Y. He, Y. Zhou [et al.] // Nat. Rev. Microbiol. - 2009. - Vol. 7, N 3. - P. 226–236.

202. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention / M.Z. Tay, C.M. Poh, L. Rénia [et al.] // *Nat. Rev. Immunol.* - 2020. - Vol. 20, N 6. - P. 363–374.
203. The vagus nerve is one route of transneural invasion for intranasally inoculated influenza A virus in mice / K. Matsuda, C.H. Park, Y. Sunden [et al.] // *Vet. Pathol.* - 2004. - Vol. 41, N 2. - P. 101–107.
204. Toda, K. The terms neurogenic pain and psychogenic pain complicate clinical practice / K. Toda // *Clin. J. Pain.* - 2007. - Vol. 23, N 4. - P. 380–381.
205. Understanding the neurotropic characteristics of SARS-CoV-2: from neurological manifestations of COVID-19 to potential neurotropic mechanisms / Z. Zhou, H. Kang, S. Li [et al.] // *J. Neurol.* - 2020. - Vol. 267, N 8. - P. 2179–2184.
206. Unexplained post-acute infection syndromes / J. Choutka, V. Jansari, M. Hornig [et al.] // *Nat Med.* - 2022. - Vol. 28, N 5. - P. 911–923.
207. Vascular endothelial injury exacerbates coronavirus disease 2019: The role of endothelial glycocalyx protection / H. Okada, S. Yoshida, A. Hara [et al.] // *Microcirculation.* - 2021. - Vol. 28, N 3. – P. 12654.
208. Viral infection and smell loss: the case of COVID-19 / I. Glezer, A. Bruni-Cardoso, D. Schechtman [et al.] // *J Neurochem.* - 2021. - Vol. 157, N 4. - P. 930–943.
209. Weiss, S.R. Coronavirus pathogenesis and the emerging pathogen severe acute respiratory syndrome coronavirus / S.R. Weiss, S. Navas-Martin // *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* - 2005. - Vol. 69, N 4. - P. 635–664.
210. Whittaker, A. Neurological Manifestations of COVID-19: A systematic review and current update / A. Whittaker, M. Anson, A. Harky // *Acta. Neurol. Scand.* - 2020. - Vol. 142, N 1. - P. 14–22.
211. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 61. URL: <https://reliefweb.int/report/world/coronavirus-disease-2019-covid-19-situation-report-61-21-march-2020>
212. WHO. Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19. URL: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19>
213. WHO. Summary table of SARS cases by country, 1 November 2002 – 7

August 2003. URL:[http://www.who.int/csr/sars/country/2003\\_08\\_15/en/index.html](http://www.who.int/csr/sars/country/2003_08_15/en/index.html)

214. Xu, J. Expression of ACE2 in Human Neurons Supports the Neuro-Invasive Potential of COVID-19 Virus / J. Xu, E. Lazartigues // Cell. Mol. Neurobiol. - 2022. - Vol. 42, N 1. - P. 305–309.



## Список пациентов

№ п/п	Фамилия	№ и/б	№ п/п	Фамилия	№ и/б
1	А-ва А.Я.	548827/23619	44	Е-ва О.И.	514556
2	А-ва А.А.	1099269	45	Е-ев С.В.	901236
3	А-ов Р.Д.	1092639	46	Е-ва А.А.	1145033/7256
4	А-ва И.И.	932172/6688	47	Е-ин А.Н.	646081
5	А-на О.В.	429859	48	Е-ко Н.Ю.	1061031
6	А-ва Т.Ю.	1064742	49	Е-ев Ю.И.	1373107
7	А-ик О.Г.	1401556	50	З-ая Л.С.	1333325
8	А-ва В.В.	778547	51	З-ва А.В.	1366082
9	А-ов И.Д.	1009311	52	З-на Н.В.	1241824
10	А-ва М.С.	545307/7618	53	З-ич А.Ю.	1029145
11	А-ов С.Э.	1083557	54	З-ин Р.А.	731442
12	А-ев Е.А.	1224969	55	И-ов А.А.	918115
13	А-ва О.Л.	1189109	56	К-ва Ю.А.	1199581
14	А-ов К.А.	1270334	57	К-ук В.В.	1231826
15	Б-ов В.В.	759692/5981	58	К-ук П.О.	1171861
16	Б-та А.В.	511498	59	К-ых Г.В.	1206016
17	Б-ов П.А.	993376/5500	60	К-ов А.А.	1202798
18	Б-ов М.В.	1184244	61	К-ов В.В.	1206333
19	Б-ой Д.И.	1034596	62	К-ев О.Н.	1251690
20	Б-ов Е.С.	1170693	63	К-ут И.С.	1365513
21	Б-ва Н.А.	458450	64	К-ва Н.В.	1137146
22	Б-ов А.Н.	1095240	65	К-ко Я.А.	1054855
23	Б-ай Д.Б.	639443	66	К-ев А.Ж.	1230500
24	Б-ин С.Е.	1257556	67	К-ва Т.М.	345338
25	Б-ко В.Д.	1373136	68	Л-ва А.Д.	1212699
26	В-ер Я.С.	1188710	69	Л-ко М.А.	1137653
27	В-ев М.Ю.	252714	70	Л-ва Д.А.	915259
28	В-рь М.Л.	1347002	71	Л-ев Д.В.	1196489
29	В-ко В.В.	1235998	72	М-ко С.С.	1193330/5550
30	В-ов В.Д.	1267062/23453	73	М-ов В.И.	1334993
31	В-на Я.В.	1113760	74	М-ов П.А.	1207153
32	В-иг К.С.	1074862	75	М-ов В.Ю.	1171087
33	В-ий С.А.	638615	76	М-ва О.А.	196647
34	Г-ка А.С.	1239025/5134	77	М-ва О.Н.	633555
35	Г-ва Д.С.	576888	78	М-ва Д.Г.	410126
36	Г-ко Н.Л.	114538	79	М-ов А.Е.	1352854
37	Г-юк О.П.	363820/1907	80	Н-ин А.А.	301178
38	Д-ба Д.В.	697762	81	О-ко Д.С.	1188927
39	Д-ва О.Р.	775152/13629	82	О-ев Д.А.	903811/19247
40	Д-ва Г.А.К.	552930	83	О-ых Ю.Н.	930299/11234
41	Д-ев Д.Р.	925114	84	П-ва Е.Е.	986639
42	Д-на М.А.	484318	85	П-ва Е.В.	429712
43	Е-ов А.Ю.	1195042	86	П-ов С.В.	1029932

87	П-ва Н.С.	1148332
88	П-на А.С.	1251961
89	П-ев А.В.	568104
90	П-ин Н.В.	983943
91	П-ов А.В.	1195240
92	П-ан В.В.	1217368
93	П-ва Ю.П.	1256555
94	П-ин А.С.	1238956
95	Р-ко М.А.	1284103
96	Р-ва А.В.	1019913
97	Р-ва Л.А.	1032966
98	Р-ка Е.А.	711248
99	Р-ва К.С.	188132
100	Р-ов Д.Д.	1234008
101	С-ин С.В.	356753
102	С-ич Я.С.	1257480
103	С-на О.К.	1230761
104	С-ва В.В.	946352
105	С-ин Н.А.	948207
106	С-ва Л.В.	690065
107	С-ин И.В.	1216898
108	С-ов И.А.	1363556
109	С-ин И.А.	1156763
110	С-ва А.С.	1017328
111	С-ин В.В.	1368680
112	С-ва Е.Е.	1255715
113	С-ин И.А.	1212174
114	Т-ва Ю.А.	393909
115	Т-ва А.М.	967447
116	Т-ян Э.В.	337243
117	Т-ов К.В.	1127317
118	Т-ин М.С.	1242607
119	Т-ва Н.Б.	1005041
120	Т-ин В.С.	703862
121	У-ер С.З.	683609
122	У-ая В.А.	1331101
123	Ф-ва З.А.	1283543
124	Ф-на Е.В.	313409
125	Ч-на М.Д.	1369456
126	Ч-да И.Д.	1236222
127	Ч-ов С.Г.	1196253
128	Ч-ов Н.М.	1245288
129	Ч-ут М.А.	778475
130	Я-ев А.Е.	609807
131	Я-ая М.В.	540799

О»  
ч  
«Клиническая больница  
«Клиника»  
Д.А. Гусев  
2024 г.

«25» декабря 2024 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач СПб ГБУЗ "Городская поликлиника  
№77 Невского района" Габриелова Е. И. *Габриелова Е. И.*

«13» *сентября* 2025 г.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: алгоритм обследования пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.
2. Краткая аннотация: разработан клинико-диагностический алгоритм для обследования пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции. Определены факторы риска, приводящие к более тяжелому течению патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19.
3. Эффект от внедрения: разработанный метод позволит установить группы риска тяжелого течения патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19 для своевременной диагностики патологии и дальнейшего наблюдения.
4. Место и время внедрения предложения: терапевтическое отделение СПб ГБУЗ "Городская поликлиника №77 Невского района".
5. Форма внедрения: алгоритм обследования пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне COVID-19.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

Автор: Амосова Н.В. – соискатель,  
прикрепленный для подготовки кандидатской  
диссертации без обучения по программе  
подготовки научных и научно-педагогических  
кадров в аспирантуре  
кафедры неврологии с клиникой  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России

Амосова Н.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:  
Заведующая отделением  
общей врачебной практики СПб ГБУЗ  
"Городская поликлиника №77 Невского района"

Соколовская Д.М.

«13» *сентября* 2025 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель генерального директора по научной  
Работе ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава  
России, академик РАН, профессор,  
д.м.н. Копради А.О. «06» 09 2024 г.



## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ НАУЧНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: усовершенствование диагностики патологии периферической нервной системы при коронавирусной инфекции на основании клинико-неврологического и психоневрологического исследования.
2. Краткая аннотация: разработан клинико-диагностический алгоритм для обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции. Определены факторы риска, приводящие к более тяжелому течению патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19.
3. Эффект от внедрения: данные, полученные в результате настоящего исследования, позволяют оптимизировать алгоритм обследования пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне коронавирусной инфекции.
4. Место и время внедрения предложения: научно-исследовательская лаборатория неврологии и нейрореабилитации РНХИ им. А.Л. Поленова – филиала ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России.
5. Форма внедрения: разработан клинико-диагностический алгоритм обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции, способствующий более эффективному проведению лечебно-диагностических и реабилитационных мероприятий.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

Автор: Амосова Н.В. – соискатель,  
прикрепленный для подготовки кандидатской  
диссертации без обучения по программе  
подготовки научных и научно-педагогических  
кадров в аспирантуре  
кафедры неврологии с клиникой  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России


Амосова Н.В.

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

Янишевский С.Н.

«06» сентября 2024 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Директор института медицинского образования  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава  
России, к. м. н., доцент,  
Пармон Е.В.  «06» сентября 2024 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ УЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: применение результатов диссертационного исследования в виде диагностического алгоритма для обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции в образовательных программах уровня ординаторы «НМИЦ им. В.А. Алмазова» для неврологов, терапевтов, нейрохирургов.
2. Краткая аннотация: основные научные положения, выводы и рекомендации диссертации о поражении периферической нервной системы при коронавирусной инфекции используются при изучении дисциплины «Неврология», «Терапия», «Нейрохирургия».
3. Эффект от внедрения: разработанный клиничко-диагностический алгоритм помогает обучающемуся выбрать оптимальную тактику ведения пациента и способствует повышению уровня знаний о патологии периферической нервной системы.
4. Место и время внедрения предложения: кафедра неврологии с клиникой.
5. Форма внедрения: данные о патологии периферической нервной системы на фоне новой коронавирусной инфекции внедрены в учебный процесс при изучении дисциплины «Неврология», «Терапия», «Нейрохирургия» в форме лекций.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): Поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

Автор: Амосова Н.В. – соискатель,  
прикрепленный для подготовки кандидатской  
диссертации без обучения по программе  
подготовки научных и научно-педагогических  
кадров в аспирантуре  
кафедры неврологии с клиникой  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России



Амосова Н.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:  
Заведующая 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.

«06» сентября 2024 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Первый заместитель генерального директора  
ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА  
России, медицинский директор,  
д.м.н., профессор Ратников В.А.

«04» июня 2024 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: алгоритм обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.
2. Краткая аннотация: разработан клинико-диагностический алгоритм для обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции. Определены факторы риска, приводящие к более тяжелому течению патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19.
3. Эффект от внедрения: разработанный метод позволит установить группы риска тяжелого течения патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19 для своевременной диагностики и подбора комплексной терапии.
4. Место и время внедрения предложения: неврологическое отделение №2 ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России.
5. Форма внедрения: обследование и лечение пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне COVID-19.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

Автор: Амосова Н.В. – соискатель,  
прикрепленный для подготовки кандидатской  
диссертации без обучения по программе  
подготовки научных и научно-педагогических  
кадров в аспирантуре  
кафедры неврологии с клиникой  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России



Амосова Н.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:  
Заведующий неврологическим отделением №2  
ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России  
д.м.н., доцент



Кучеренко С.С.

«04» июня 2024 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Заместитель медицинского директора  
по амбулаторно-поликлинической помощи  
ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова»  
ФМБА России, главный врач Центральной  
поликлиники Москалева С.С.

«19» июня 2024 г.

## АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: алгоритм обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.
2. Краткая аннотация: разработан клинико-диагностический алгоритм для обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции. Определены факторы риска, приводящие к более тяжелому течению патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19.
3. Эффект от внедрения: разработанный метод позволит установить группы риска тяжелого течения патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19 для своевременной диагностики и подбора комплексной терапии.
4. Место и время внедрения предложения: терапевтическое отделение №1 центральной поликлиники ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России.
5. Форма внедрения: обследование и лечение пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне COVID-19.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

Автор: Амосова Н.В. – соискатель,  
прикрепленный для подготовки кандидатской  
диссертации без обучения по программе  
подготовки научных и научно-педагогических  
кадров в аспирантуре  
кафедры неврологии с клиникой  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России

Амосова Н.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:  
Заведующая терапевтическим отделением №1  
Центральной поликлиники  
ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России



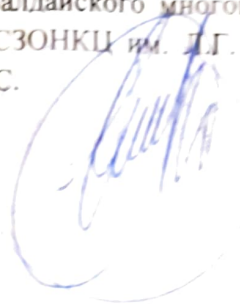
Пушкарская О.В.

«19» июня 2024 г.



«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач Валдайского многопрофильного медицинского центра ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России,  
к.м.н. Повзун А.С.



«09» мая 2024 г.

### АКТ О ВНЕДРЕНИИ РЕЗУЛЬТАТОВ В ПРАКТИКУ ЛЕЧЕБНОЙ РАБОТЫ

1. Наименование предложения: алгоритм обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.
2. Краткая аннотация: разработан клинико-диагностический алгоритм для обследования и лечения пациентов с поражением периферической нервной системы при коронавирусной инфекции. Определены факторы риска, приводящие к более тяжелому течению патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19.
3. Эффект от внедрения: разработанный метод позволит установить группы риска тяжелого течения патологии периферической нервной системы на фоне COVID-19 для своевременной диагностики и подбора комплексной терапии.
4. Место и время внедрения предложения: многопрофильное терапевтическое отделение ВММЦ ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России.
5. Форма внедрения: обследование и лечение пациентов с патологией периферической нервной системы на фоне COVID-19.
6. Название темы научно-квалификационной работы (диссертации): поражение периферической нервной системы при коронавирусной инфекции.

Автор: Амосова Н.В. – соискатель,  
прикрепленный для подготовки кандидатской  
диссертации без обучения по программе  
подготовки научных и научно-педагогических  
кадров в аспирантуре  
кафедры неврологии с клиникой  
ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова»  
Минздрава России



Амосова Н.В.

Руководитель подразделения – базы внедрения:  
Заведующая многопрофильным  
терапевтическим отделением ВММЦ  
ФГБУ «СЗОНКЦ им. Л.Г. Соколова» ФМБА России



Бубенчикова Т.С.

«09» мая 2024 г.