

ҚМУ Ф НАҚ 7-2-03/1
«ҚАРАҒАНДЫ МЕДИЦИНА УНИВЕРСИТЕТІ» КОММЕРЦИЯЛЫҚ
ЕМЕС АКЦИОНЕРЛІК ҚОҒАМЫ

АНДАТПА

философия докторы дәрежесін алуға диссертациялық жұмыс

**«COVID-19 неврологиялық салдары бар пациенттердегі
клиникалық-биохимиялық өзгерістерді бағалау»**

Білім беру бағдарламасы: 8D10100 «Медицина»

Ғылыми кеңесшілер:

Клюев Дмитрий Анатольевич,
медицина ғылымдарының кандидаты,
қауымдастырылған профессор, «ҚМУ»
КеАҚ-ның ғылыми жұмыс жөніндегі
проректоры

Калиева Шолпан Сабатаевна,
медицина ғылымдарының кандидаты,
профессор, «ҚМУ» КеАҚ клиникалық
фармакология және дәлелді медицина
кафедрасының меңгерушісі

Ғылыми кеңесші: Philippe Karoyan,
Professor, Laboratoire des Biomolécules,
Sorbonne Université, Франция

Қарағанды, 2026 жыл

Зерттеудің өзектілігі

2020 жылдың наурызында Дүниежүзілік денсаулық сақтау ұйымы SARS-CoV-2 коронавирусы туындатқан вирустық инфекция пандемиясын жариялады [1]. Бағалаулар бойынша, 2023 жылға қарай COVID-19-ды 770 миллионнан астам адам бастан өткерген, ал онымен байланысты өлім саны 7 миллионнан асқан [2]. COVID-19 негізінен тыныс алу синдромы түрінде көрінгенімен, науқастардың 30–80%-ында неврологиялық көріністер тіркеледі: бас ауыруы, когнитивтік бұзылыстар, ұйқының бұзылуы, цереброваскулярлық оқиғалар, невропатиялық ауырсыну, иіс сезу мен дәм сезудің бұзылуы [3–8].

Алдыңғы пандемиялардың тәжірибесі - 1918 жылғы испан тұмауы, SARS-CoV-1 (2003 ж.), MERS (2012 ж.) - жұқпалы аурулардың неврологиялық асқынулары аурудың жіті де, кеш де фазаларында дамып, созылмалы сипат алатынын нанымды түрде көрсетеді [9].

Постковидтік синдром (ПКС, ұзаққа созылған COVID) пандемияның ең кең таралған ұзақ мерзімді салдарларының бірі ретінде танылған. ДДҰ критерийлеріне (2021) сәйкес ПКС жұқпадан кейін 3 және одан да көп ай өткенде, симптомдар кемінде 2 ай сақталғанда әрі баламалы себептер жоққа шығарылғанда диагноз ретінде қойылады [10]. Оның даму жиілігі госпитальданбаған науқастар арасында 10-30%-ды құрайды, ал госпитальданғандар арасында 50-70%-ға жетеді [11].

Науқастардың 80%-дан астамы ұзақ мерзімде кемінде бір симптомды сақтайды: ең жиі кездесетіндері - неврологиялық және психоэмоционалдық бұзылыстар: шаршағыштық, когнитивтік бұзылыстар («мидағы тұман»), мазасыздық, депрессия, ұйқының бұзылуы және вегетативтік дисфункция [12-17]. Англияда жүргізілген ірі популяциялық зерттеуде (REACT бағдарламасы, $n > 100\,000$) бастан өткерілген COVID-19 когнитивтік функциялардың шамамен 3 IQ балл жоғалтуға тең төмендеуімен байланысты екені анықталды [18]. Проспективті 3,5 жылдық зерттеуге сәйкес, ұзаққа созылған COVID-і бар науқастардың 71,9%-ында орташа және ауыр дәрежедегі вегетативтік дисфункция сақталады [19].

Стандартталған бағалау үшін валидацияланған психометриялық құралдар қолданылады - Бек депрессия шкаласы (BDI), госпитальдық мазасыздық және депрессия шкаласы (HADS I/II) және COMPASS-31 вегетативтік симптоматика сауалнамасы [20-22].

ПКС кезіндегі неврологиялық бұзылыстардың патогенезінде тотығу және карбонильдік стресс, редокс-гомеостаздың бұзылуы және DAMP-сигналдық жолдардың белсенуі шешуші рөл атқарады [23-26]. HIF-1 α ORF3a-тәуелді митохондриялық белсенді оттегі түрлерін (AOT) белсендіру арқылы өздігінен қолдау көрсететін «гипоксия–нейроқабыну» циклін қалыптастырады [27]; PAF қан-ми тосқауылының өткізгіштігін бұзуға және нейроқабыну каскадтарын белсендіруге қатысады [28, 29]; нейрондық мембраналардың асқын тотығуының маркері МДА COVID-19-дан кейін 4 және одан да көп ай бойы жоғары деңгейде

калады [30-32]. ПКС кезінде маңдай бөліктерінің сұр затында GSH деңгейі төмендейді, бұл когнитивтік шаршаумен корреляцияланады [33]; GSSG қан плазмасында жинақталып, редокс-теңгерімсіздікті көрсетеді [34]; метилглиоксаль (МГО) RAGE-тәуелді жолдар арқылы нейроқабыну мен нейрондардың апоптозын туындатады [35].

SARS-CoV-2 - жүйке жүйесін зақымдайтын жіті инфекциядан кейінгі асқынуларды тудыруға қабілетті жалғыз жұқпалы агент емес. Жіті инфекциядан кейінгі синдромдар (PAIS) тұжырымдамасы Эбола вирусынан, Лайм ауруынан, Эпштейн-Барр вирусынан және басқа да инфекциялардан кейін дамиды. Жағдайларды біріктіреді [36, 37]. PAIS-тің түбегейлі ерекшелігі - қоздырғышқа тәуелсіз клиникалық бейіндердің ұқсастығы; бұл редокс-теңгерімсіздік пен митохондриялық дисфункция арқылы жүзеге асатын әмбебап патогенетикалық механизмдерге нұсқайды [38, 39]. Тотығу бұзылыстарының ұқсас паттерні - МДА жоғарылауы, GSH/GSSG теңгерімсіздігі, HIF-1 α белсенуі - Альцгеймер ауруында, шашыранды склерозда және АИТВ-нейропатиясында да тіркелген [40-42]; бұл тотығу стресінің себебіне қарамастан созылмалы нейроқабынуға берілетін нейрометаболизмдік жауап ретіндегі әмбебаптығына нұсқайды [43, 44].

Аталған алты биохимиялық маркер - PAF, HIF-1 α , МДА, GSSG, метилглиоксаль және GSH - постковидтік нейроқабынудың негізгі механизмдерін сипаттайтын, патогенетикалық тұрғыдан негізделген панельді құрайды. Олардың COVID-19-дың жіті фазасындағы рөлі туралы жинақталған деректерге қарамастан, верификацияланған неврологиялық бұзылыстары бар науқастардағы кеш кезеңдегі кешенді бағалау қолжетімді әдебиетте іс жүзінде жоқтың қасы [45-47].

Зерттеу гипотезасы.

Коронавирустық инфекциядан кейінгі кеш кезеңде (≥ 3 ай) науқастарда молекулалық механизмдердің жүйелік теңгерімсіздігі сақталады. Ол проқабынулық медиаторлар белсенділігінің (PAF, HIF-1 α) бір мезгілде жоғарылауымен, липидтердің асқын тотығуының (МДА) күшеюімен, карбонильдік стресс өнімдерінің (метилглиоксаль) жинақталуымен және антиоксиданттық қорғаныстың сарқылуымен (GSSG жоғарылағанда GSH-тың төмендеуі) сипатталады; бұл өзгерістердің айқындығы неврологиялық бұзылыстардың болуымен статистикалық маңызды түрде байланысты әрі бір оқшауланған көрсеткішпен ғана айқындалмайды.

Постковидтік синдром кезіндегі неврологиялық бұзылыстардың қалыптасуы өзара байланысты биохимиялық механизмдер арқылы жүзеге асады: гипоксиялық-метаболизмдік дисрегуляция (HIF-1 α), эндотелий дисфункциясы мен тромбоциттердің белсенуі (PAF), нейрондық мембраналардың липидтік пероксидациясы (МДА) және белоктардың карбонильдік модификациясы (метилглиоксаль) - глутатион антиоксиданттық қорының (GSH/GSSG) сарқылуы аясында. Бұл аталған биомаркерлер панелін

постковидтік неврологиялық синдромға тән нейрометаболизмдік зақымданудың интегралдық көрсеткіші ретінде қарастыруға мүмкіндік береді.

Зерттеу мақсаты: COVID-19-ды бастан өткерген науқастардағы неврологиялық бұзылыстар мен зертханалық-биохимиялық көрсеткіштердің (тотығу стресінің маркерлерінің) кеш кезеңдегі өзара байланысын бағалау.

Зерттеу міндеттері:

1. COVID-19-ды бастан өткергеннен кейінгі кеш кезеңдегі науқастардың неврологиялық бұзылыстарының құрылымы мен айқындығын валидацияланған шкалаларды қолдана отырып бағалау.

2. COVID-19-ды бастан өткерген, неврологиялық бұзылыстары бар науқастардағы тотығу метаболизмі көрсеткіштерінің (HIF-1 α , МДА, GSH, GSSG, PAF, метилглиоксаль) ерекшеліктерін зерттеу және оларды бақылау топтарымен салыстырмалы түрде бағалау.

3. COVID-19-ды бастан өткерген науқастардағы тотығу метаболизмі көрсеткіштері мен аурудың кеш кезеңіндегі инфекциядан кейінгі неврологиялық бұзылыстардың дамуы арасындағы өзара байланысты бағалау.

Зерттеу нысаны: тексеру сәтіндегі анамнездегі коронавирустық инфекцияның болуына және неврологиялық бұзылыстардың болуына қарай төрт топқа бөлінген 18–59 жас аралығындағы науқастар: 1-топ (КВИ+, Невро+, n=30), 2-топ (КВИ+, Невро-, n=30), 3-топ (КВИ-, Невро+, n=30), 4-топ - бақылау (КВИ-, Невро-, n=30).

Зерттеуді «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Жергілікті этикалық комитеті мақұлдаған (30.09.2020ж. №6 хаттама, 12.04.2021 ж. №18 хаттама).

Зерттеудің ғылыми жаңалығы:

1. Коронавирустық инфекциядан кейінгі кеш кезеңдегі (3 ай) неврологиялық бұзылыстарды валидацияланған шкалалар кешенін қолдана отырып кешенді бағалау алғаш рет жүргізілді.

2. Тотығу метаболизмінің алты плазмалық маркерін бір мезгілде бағалауға негізделген, неврологиялық бұзылыстардың болуымен статистикалық маңызды түрде байланысты (OR=2,59; 95% СА 1,17-5,83; p=0,011) кешенді биохимиялық индекс сезімталдығы 63,8% және ерекшелігі 59,7% көрсеткіштерімен алғаш рет әзірленді.

3. Постковидтік синдром кезінде қан плазмасындағы тотығу метаболизмі маркерлерінің (HIF-1 α , қалпына келтірілген глутатион) өзгерістері COVID-ке тән емес екені әрі неврологиялық патологиямен байланысты әмбебап нейрометаболизмдік паттерн көрсететіні алғаш рет анықталды.

4. Постковидтік неврологиялық бұзылыстардың екі деңгейлі биохимиялық моделі алғаш рет ұсынылды: жасушалық (нейтрофильдік) деңгей COVID-ке тән құрамдасты алып жүреді (белоктардың карбонильді туындыларының 2,21 есе жоғарылауы, p<0,001; нитрит-иондарының 1,50 есе жоғарылауы, p=0,02; неврологиялық бұзылыстары бар науқастардың 63%-ында

байқалатын, бақылау тобында жоқ ерекше кластер), ал плазмалық деңгей (HIF-1 α , GSH жоғарылауы) әмбебап нейроқабыну жауабын көрсетеді.

Теориялық маңыздылығы

1. Зерттеу нәтижелері COVID-19-дың неврологиялық салдарларының патогенезі туралы қазіргі түсініктерді кеңейтеді: кеш кезеңде қан плазмасындағы жүйелік биохимиялық өзгерістердің (HIF-1 α , GSH) бастан өткерілген коронавирустық инфекцияға тән емес екенін, керісінше этиологиясына қарамастан неврологиялық зақымдануға берілетін метаболизмдік жауаптың жалпы паттернін көрсететінін дәлелдейді. Биохимиялық бұзылыстардың неврологиялық симптоматикамен анықталған байланысы постковидтік неврологиялық синдромның патогенезі туралы түсініктерді созылмалы тотығу және редокс-стресс аясында жүзеге асатын нейрометаболизмдік осалдық тұжырымдамасы пайдасына қайта қарау қажеттігін көрсетеді.

2. Осы бұзылыстардың құрылымдық емес, функционалдық сипаты - олардың түбегейлі клиникалық белгісі: төрт топтың барлығында дәрежі ошақты неврологиялық тапшылық пен патологиялық рефлексдердің болмауы жүйке тінінің тікелей вирустық зақымдануынан гөрі нейроқабыну және дисметаболизмдік механизмдердің басым болуына нұсқайды.

Жұмыстың практикалық маңыздылығы:

1. COVID-19-ды бастан өткерген науқастардағы неврологиялық бұзылыстарды валидацияланған психометриялық шкалалардың — BDI, HADS I/II және COMPASS-31 - үйлесімін қолдана отырып кешенді бағалау моделі әзірленіп, тіркелді (ҚР авторлық куәлігі №55506, 06.03.2025ж. «Модель комплексной оценки неврологических нарушений на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием психометрических шкал»). Ол коронавирустық инфекциядан кейінгі кеш кезеңдегі науқастарды тексеру барысында невролог дәрігердің клиникалық тәжірибесінде қолдануға ұсынылады.

2. COVID-19-дан кейінгі кеш кезеңдегі науқастарда неврологиялық патология қаупін стратификациялаудың қосымша құралы ретінде кешенді биохимиялық индекс ұсынылды (тотығу метаболизмінің 6 маркерінің ≥ 3 -і; OR=2,59; сезімталдығы 63,8%, ерекшелігі 59,7%) (ҚР авторлық куәлігі №75316, 19.06.2026ж. «Модель формирования постинфекционных неврологических нарушений после COVID-19»). HIF-1 α , GSH көрсеткіштерін постковидтік неврологиялық бұзылыстары бар науқастарды зертханалық тексеру хаттамаларына қосымша биохимиялық маркерлер ретінде енгізуге болады.

3. Кеңейтілген биохимиялық зерттеуге көрсеткіштерді айқындайтын әрі диагностикалық ресурстарды ұтымды бөлуге мүмкіндік беретін екі кезеңді тексеру алгоритмі әзірленді.

4. Зерттеу нәтижелері постковидтік неврологиялық бұзылыстардың патогенезі туралы түсінікті кеңейтеді әрі проспективті зерттеулерді жоспарлауда пайдаланылуы мүмкін.

Қорғауға шығарылатын қағидалар

1. COVID-19 инфекциясынан кейінгі кеш кезеңдегі (≥ 3 ай) неврологиялық симптоматикасы бар науқастарда стандартты неврологиялық тексеру кезінде объективті неврологиялық бұзылыстар 26,7% жағдайда анықталады (бақылауда 3,3%); Бек шкаласы бойынша орташа депрессия бақылаумен салыстырғанда 4,0 есе жиі кездеседі әрі 13,3% жағдайды құрайды ($p=0,019$); клиникалық маңызды вегетативтік дисфункция (COMPASS-31 ≥ 20) COVID-19-ды неврологиялық бұзылыстарсыз бастан өткергендермен және бақылаумен салыстырғанда 1,75 есе жиі анықталады әрі 46,7% жағдайды құрайды ($p=0,044$). Бұл ретте мазасыздық-депрессиялық бұзылыстар инфекция фактісімен емес, неврологиялық симптоматикамен байланысты: 1-топтағы Бек шкаласы бойынша орташа балл ($10,73 \pm 6,95$) бақылаудан 1,87 есе жоғары ($p=0,002$), ал COVID-19-ды неврологиялық бұзылыстарсыз бастан өткергендерде бақылаумен айырмашылық байқалмады ($p=0,360$).

2. Неврологиялық бұзылыстары бар науқастарда бақылаумен салыстырғанда HIF-1 α -ның біртекті 2,8 есе жоғарылауы анықталады. Бонферрони түзетуінен кейін маңызды жұптық айырмашылықтар тек КВИ-сіз неврологиялық бұзылыстары бар топ пен бақылау арасында ғана анықталды: HIF-1 α ($p=0,006$), GSH ($p=0,001$). Үш маркер кешені бойынша көпөлшемді дисперсиялық талдау маңызды топаралық айырмашылықтарды растады (Wilks' $\lambda=0,802$; $F=2,486$; $p=0,0099$): жалпы дисперсияның 19,8%-ы топтық тиесілілікпен түсіндіріледі. Бұл этиологияға қарамастан тотығу стресінің неврологиялық патологияны қалыптастыруға қатысатынын растайды.

3. Кешенді биохимиялық индекс (жалпы іріктеменің медианасынан асатын алты маркердің саны) ≥ 3 шектік мәнінде неврологиялық бұзылыстардың болуымен статистикалық маңызды түрде байланысты: OR=2,59 (95% СА 1,17–5,83; $p=0,011$), сезімталдығы 63,8%, ерекшелігі 59,7% - бұл оны қосымша диагностикалық құрал ретінде қолдануды негіздейді.

Диссертациялық жұмыстың материалдары ұсынылды:

1. Ғылым күніне арналған жас ғалымдардың, магистранттар мен докторанттардың «Ғылым әлемі мен жастар: дәстүрлер мен инновациялар» ғылыми-практикалық конференциясында (Қарағанды, 12 сәуір 2023 ж.).

2. «Медицинадағы мультидисциплинарлық тәсілдер: клиникалық тәжірибеде, ғылым мен білім берудегі интеграция» халықаралық ғылыми-практикалық конгресінде (Қарағанды, 16-17 сәуір 2026 ж.).

Автордың жеке үлесі. Автордың жеке үлесі 80%-дан асты. Диссертант науқастарды қарауды, шкалалар көмегімен зерттеу жүргізуді, биологиялық материал алуды жүзеге асырды. Биохимиялық зерттеулер зертхананың ғылыми

қызметкерлерімен бірлесіп жүргізілді. Статистикалық есептеулер, алынған нәтижелерді сипаттау және қорыту диссертантпен орындалды.

Зерттеу нәтижелерін практикаға енгізу.

Диссертация материалдары бойынша Қазақстан Республикасының (ҚР) зияткерлік меншік туралы авторлық куәліктері алынды:

1. №55506, 06.03.2025 ж. «Психометриялық шкалаларды қолдана отырып бастан өткерілген коронавирустық инфекция (COVID-19) аясындағы неврологиялық бұзылыстарды кешенді бағалау моделі».

2. №75316, 19.06.2026 ж. «COVID-19-дан кейінгі инфекциядан кейінгі неврологиялық бұзылыстардың қалыптасу моделі».

Диссертация нәтижелері «Профессор М. А. Григолашвили Нейроцентрі» ЖШС емдеу процесінде қолданылады.

Диссертация тақырыбы бойынша жарияланымдар.

1. Klyuyev D., Kaliyeva S., Kulbayeva Z., Tuleutayeva S. Biochemical and neurological changes post-COVID-19: A focus on oxidative metabolism - A case-control study. Journal of Neurosciences in Rural Practice. 16(3);435-437. <https://doi.org/10.25259/JNRP.35.2025>

2. Кульбаева З. Д., Калиева Ш. С., Ключев Д. А., Тулеутаева С. Т. COVID-19-дан кейінгі мазасыздық-депрессиялық бұзылыстар. Медицина және экология. <https://doi.org/10.59598/ME-2305-6045-2024-111-2-57-63>

3. Kulbayeva, Z. D., Klyuyev, D. A., Kaliyeva, S. S., Muratbek, A. A. (2024). The relationship between oxidative stress and neurological disorders: Mini review. Pharmacy of Kazakhstan, 2, Клиникалық медицина, 71-76. <https://doi.org/10.53511/pharmkaz.2024.36.46.010>

4. Kulbayeva, Z. D., Klyuyev, D. A., Kaliyeva, S. S. (2021). Neurological symptoms and complications of COVID-19: Mini-review. Bulletin of the Karaganda University. Biology. Medicine. Geography Series, 4(104), 110-116. <https://doi.org/10.31489/2021BMG4/110-116>

Зерттеудің дизайны, материалдары мен әдістері

Зерттеу ҚР БҒМ № 0121PK00502, шифр AP09562567 «SARS-CoV-2 инфекциясының салдарын неврологиялық аурулар құрылымында бағалау» грант қаржыландыру жобасы аясында орындалды. Зерттеу дизайны - төрт топты факторлық дизайндағы (КВИ±/Невро±) жағдай-бақылау типтес проспективті салыстырмалы зерттеу, 3-сурет. Материал жинау «№8 емхана» ЖШС базасында 2020–2021 жылдары жүргізілді.

Зерттеуді «Қарағанды медицина университеті» КеАҚ Жергілікті этикалық комитеті мақұлдаған (30.09.2020ж. №6 хаттама, 12.04.2021 ж. №18 хаттама). Зерттеудің әрбір қатысушысы іріктемеге енгізілгенге дейін қатысуға ерікті ақпараттандырылған келісімге қол қойды. Барлық рәсімдер Хельсинки декларациясына және Қазақстан Республикасының биоэтика саласындағы қолданыстағы заңнамасына сәйкес жүргізілді.

Зерттеу іріктемесін тексеру сәтіндегі анамнездегі коронавирустық инфекцияның болуына және неврологиялық бұзылыстардың болуына қарай әрқайсысында 30 адамнан төрт топқа бөлінген, 18-ден 59 жасқа дейінгі 120 науқас құрады.

1-топ (КВИ(+), Невро(+)) - COVID-19-ды бастан өткерген және неврологиялық бұзылыстары бар 30 науқас.

2-топ (КВИ(+), Невро(-)) - COVID-19-ды бастан өткерген, бірақ неврологиялық бұзылыстары жоқ 30 науқас.

3-топ (КВИ(-), Невро(+)) - COVID-19-бен ауырмаған, бірақ өзге этиологиядағы неврологиялық бұзылыстары бар 30 науқас.

4-топ (КВИ(-), Невро(-)) - COVID-19-бен ауырмаған және неврологиялық патологиясы жоқ 30 сау адам (бақылау тобы).

Іріктеме көлемі зерттеу міндеттеріне сүйене отырып есептелді. $\alpha = 0,05$ статистикалық маңыздылық деңгейінде және 80% зерттеу қуатында орташа күшті корреляциялық байланысты ($r = 0,30$) анықтау үшін төрт топты дизайнға қажетті ең аз іріктеме кемінде 100 науқасты (әр топта 25-тен) құрады. Іс жүзінде зерттеуге 120 адам енгізілді (әр топта 30-дан), бұл ең аз қажетті көлемнен асып түседі әрі жеткілікті статистикалық қуатты қамтамасыз етеді.

Топтарды қалыптастыру мынадай қосу және шығару критерийлеріне сәйкес жүргізілді.

Қосу критерийлері:

- 18-ден 59 жасқа дейін (ДДҮ-ның жас және орта жасы);
- зерттеуге енгізілгенге дейін бұрын диагноз қойылған неврологиялық аурулардың болмауы;
- ауыр декомпенсацияланған созылмалы патологияның болмауы.
- 1 және 2 топтар үшін: кем дегенде 3 ай бұрын зертханалық расталған коронавирустық инфекция.
- 1 және 3 топтар үшін: стандартты неврологиялық тексеру кезінде тексерілген неврологиялық бұзылулардың болуы.
- 3 және 4 топтар үшін: қол жетімді медициналық құжаттама және қатысушының сауалнамасы бойынша құжатталған расталған немесе ықтимал COVID-19 оқиғасының тарихы жоқ. Қосу кезінде - болжамды немесе ықтимал жедел COVID-19 инфекциясының клиникалық және эпидемиологиялық белгілерінің болмауы. Мұндай белгілер пайда болған кезде қатысушы диагностикалық бағалау аяқталғанға дейін қамтылмаған.

Алып тастау критерийлері:

- 18 жасқа толмаған және 59 жастан асқан;
- жедел коронавирустық инфекция немесе КВИ-мен ауырған сәттен бастап 3 айдан аз;
- бұрын диагноз қойылған неврологиялық аурулардың болуы;

- декомпенсацияланған созылмалы аурулар (бақыланбайтын қант диабеті, III-V сатыдағы ҚҚСД, NYHA бойынша III-IV ФК жүрек жеткіліксіздігі);

- өршу кезеңінде онкологиялық, жүйелі аутоиммунды және қабыну аурулары;

- оксидативті стресс жүйесіне дәлелденген әсері бар препараттарды қабылдау (N-Ацетилцистеин, альфа-липой қышқылы, емдік дозаларда С дәрумені);

- жүктілік және лактация.

- 3 және 4 топтар үшін: құжатталған COVID-19 тарихы; бұрын анықталған COVID-19 ықтимал жағдайы туралы мәліметтер; қосу кезінде болжамды немесе ықтимал жедел инфекцияның белгілері; 3 - топ үшін- неврологиялық бұзылулардың басқа этиологиясын негіздей алмау.

Осы критерийлерді қолдану клиникалық біртекті үлгіні қалыптастыруға және қатысушылардың биохимиялық фонының гетерогенділігін азайтуға мүмкіндік береді.

Клиникалық зерттеу әдістері. Зерттеу топтарының барлық науқастарына субъективті шағымдарды жинауды, аурудың және өмірдің анамнезі деректерін, сондай-ақ неврологиялық статусты бағалауды қамтитын кешенді клиникалық тексеру жүргізілді.

Осы зерттеуде неврологиялық бұзылыс деп бір неврологиялық маман тарапынан стандартталған неврологиялық тексеру кезінде верификацияланған [48], Мао L. et al. (2020) [7] бойынша COVID-19-дың неврологиялық көріністерінің жіктемесіне сәйкес доменнің біріне - орталық жүйке жүйесінің, шеткі жүйке жүйесінің немесе қаңқа бұлшықетінің зақымдануына — жататын бір объективті неврологиялық белгінің болуы қабылданды. Объективті белгілерге мыналар жатқызылды: MRC шкаласы бойынша бұлшықет күшінің ≤ 4 балға дейін төмендеуі, сіңір рефлекстерінің гипо- немесе арефлексиясы, патологиялық пирамидалық рефлекс, координаторлық сынамалардың (саусақ-мұрын, өкше-тізе) бұзылуы, оң Ромберг сынамасы, объективті түрде верификацияланатын сезімталдық бұзылыстары және бассүйек нервтері қызметінің бұзылуы.

Науқасты «COVID-19-дан кейінгі кеш кезең» санатына жатқызу ДДҰ-ның постковидтік жағдайдың клиникалық анықтамасына сәйкес жүргізілді [10]; оған сәйкес постковидтік жағдай SARS-CoV-2 инфекциясы расталған адамдарда, әдетте, оның басталуынан 3 ай өткенде, симптомдар кемінде 2 ай сақталғанда әрі оларды баламалы диагнозбен түсіндіру мүмкін болмағанда дамиды (ХАЖ-10 бойынша U09.9 коды / ХАЖ-11 бойынша RA02).

Психометриялық тестілеу:

- Бектің депрессия шкаласы (BDI) - депрессиялық симптоматиканың айқындығын сандық бағалау үшін (0–63 балл);

- Мазасыздық және депрессияның госпитальдық шкаласы (HADS) - мазасыздық (HADS-I) және депрессия (HADS-II) ішкі шкалалары (әрқайсысы 0–21 балл);
- COMPASS-31 вегетативтік симптоматика сауалнамасы - вегетативтік дисфункцияны бағалау үшін (0–100 балл; ≥ 20 шегі - клиникалық маңызды дисфункция).

Зертханалық зерттеу әдістері.

Қан плазмасында тотығу стресі мен пурин алмасуының келесі биохимиялық маркерлері анықталды:

- PAF (тромбоциттерді белсендіру факторы) - ИФА әдісімен (пг/мл);
- HIF-1 α (гипоксиямен индукцияланатын фактор 1 α) - ИФА әдісімен (пг/мл);
- MDA (малон диальдегиді) - спектрофотометриялық әдіспен (нмоль/мл);
- GSSG (тотыққан глутатион) - ИФА әдісімен (нг/мл);
- Mg (метилглиоксаль) - ИФА әдісімен (пг/мл);
- GSH (қалпына келтірілген глутатион) - ИФА әдісімен (нг/мл).

Статистикалық зерттеу әдістері.

Деректерді статистикалық өңдеу R бағдарламалау тілін қолдана отырып жүргізілді (4.2.1 нұсқасы).

Сандық айнымалылардың таралымының қалыптылығы Шапиро-Уилк критерийімен тексерілді. Тексеру нәтижелері бойынша биохимиялық көрсеткіштердің көпшілігі қалыптыдан өзгеше таралымға ие болды. Осыған байланысты оларды төрт топ арасында салыстыру үшін параметрлік емес Краскел-Уоллис критерийі қолданылды. Бұл жағдайларда деректер медиана және квартильаралық ауқым [Q1-Q3] түрінде ұсынылған. Қалыпты таралымға сәйкес келетін психометриялық шкала көрсеткіштері үшін (BDI, HADS I, HADS II, COMPASS-31) бір факторлы дисперсиялық талдау (ANOVA) қолданылды; деректер $M \pm SD$ (орташа мән $\pm$ стандартты ауытқу) түрінде берілген.

Топтар арасындағы жұптық салыстырулар Манн-Уитни параметрлік емес критерийімен (биохимиялық көрсеткіштер үшін) және салыстырулардың көптігіне Бонферрони түзетуімен жүргізілді. Жұптық салыстырулар саны 6-ны құрады ($C_4^2 = 6$), бұл тиісті түзетуді айқындады.

Краскел-Уоллис критерийінде статистикалық маңыздылық көрсеткен биохимиялық маркерлер бойынша топаралық айырмашылықтарды кешенді бағалау үшін Уилкс λ есептелетін көпөлшемді дисперсиялық талдау (MANOVA) қолданылды. MANOVA-ны қолдану осы үш көрсеткіштің өзара байланысты патогенетикалық механизмдерді көрсететінімен және өзара орташа корреляцияға ие болуымен негізделеді; бірлескен тестілеу үш тәуелсіз критериймен салыстырғанда I текті қате ықтималдығын төмендетеді.

Биохимиялық маркерлер мен психометриялық шкала көрсеткіштері арасындағы өзара байланысты бағалау үшін Спирмен әдісі бойынша

корреляциялық талдау қолданылды, нәтижелер маңыздылық деңгейі көрсетілген r корреляция коэффициенттерінің матрицалары түрінде ұсынылған.

Статистикалық маңыздылықтың сыни деңгейі ретінде $\alpha=0,05$ қабылданды. Айырмашылықтар $p<0,05$ болғанда статистикалық маңызды деп есептелген.

Зерттеу нәтижелері.

Төрт топты факторлық дизайндағы (2×2 : КВИ±/неврологиялық бұзылыстар±) «жағдай-бақылау» типтес зерттеуге 120 науқас енгізілді (орташа жасы $42,0\pm 10,6$ жыл; 58,3% әйел, 41,7% ер). Барлық қатысушылар жынысы мен жасы бойынша салыстырмалы ($p > 0,05$) 30 адамнан төрт топқа бөлінді: 1-топ (КВИ+, Невро+), 2-топ (КВИ+, Невро-), 3-топ (КВИ-, Невро+), 4-топ (КВИ-, Невро-) - сау бақылау.

Неврологиялық бұзылыстар. 1-топта ең жиі шағымдар бас ауыруы (43,3%), ұйқының бұзылуы (20,0%) және гипосмия (13,3%) болды. Объективті қарау функционалдық өзгерістерді анықтады: 1-топ науқастарының 13,3%-ында бұлшықет күшінің төмендеуі, 10,0%-ында гипорефлексия, 6,7%-ында координацияның бұзылуы. Топтардың ешқайсысында дәрежі ошақты тапшылық байқалмады.

Психоэмоционалдық және вегетативтік бұзылыстар. 1-топта Бек шкаласы бойынша бақылаумен айырмашылық 1,87 есе ($10,73\pm 6,95$ -ке қарсы $5,73\pm 6,04$; $p=0,002$), HADS I (мазасыздық) бойынша — 1,47 есе ($7,23\pm 3,57$ -ге қарсы $4,93\pm 3,44$; $p=0,020$) болды. COVID-19-ды бастан өткерген науқастар арасында орташа депрессия 4,0 есе жиі кездесті (13,3% және 3,3%). Клиникалық маңызды вегетативтік дисфункция (COMPASS-31 ≥ 20) 1-топ науқастарының 46,7%-ында анықталды, бұл 2-топ пен бақылаумен салыстырғанда 1,75 есе жиі ($p=0,044$).

Биохимиялық өзгерістер. Төрт топты салыстырғанда HIF-1 α ($p=0,015$), MDA ($p=0,046$) және GSH ($p=0,004$) бойынша статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталды. MANOVA үш маркер бойынша кешенді айырмашылықтарды растады (Wilks' $\lambda=0,802$; $F=2,486$; $p=0,0099$). Бонферрони түзетуімен жұптық салыстыру кезінде маңызды айырмашылықтар 3-топ (КВИ-, Невро+) пен бақылау арасында анықталды: HIF-1 α ($p=0,0056$), MDA ($p=0,0406$), GSH ($p=0,001$). Парадоксалды нәтиже - 1-топ (КВИ+, Невро+) пен бақылау арасында маңызды айырмашылықтардың болмауы; бұл постковидтік синдром кезіндегі тотығу стресінің басым иммундық-делдалды және/немесе жергілікті (церебральды) сипатына нұсқайды.

Құрастырылған индекс әзірленді - 6 маркердің (PAF, HIF-1 α , MDA, GSSG, Mg, GSH) ішіндегі жоғарылағандарының саны. Үш және одан да көп маркері жоғарылаған науқастарда неврологиялық бұзылыстар қаупі 2,59 есе артады (OR=2,59; 95% СА: 1,17–5,83; $p=0,0113$). Индекстің сезімталдығы 63,8%, ерекшелігі - 59,7%, дәлдігі - 61,8% болды. Құрастырылған индекс жекелеген симптомдармен байланысты анықтады: құрастырылған индекс бас ауыруымен статистикалық маңызды түрде байланысты (OR=2,31; 95% СА: 1,05–5,12; $p=0,038$). Гипосмия үшін үрдіс байқалды (OR=3,89; $p=0,366$), ұйқы мен

сезімталдықтың бұзылуымен байланыс анықталмады ($p>0,05$). Корреляциялық талдау жүргізу кезінде биохимиялық маркерлер мен неврологиялық шкалалар арасында әлсіз корреляциялар анықталды (барлық $r<0,3$). Ең айқын байланыс Mg мен COMPASS-31 арасында байқалды ($r=0,240$), бұл вегетативтік бұзылыстардың қалыптасуындағы карбонильдік стрестің рөлін көрсетеді.

Қорытындылар:

1. COVID-19-ды бастан өткергеннен кейінгі кеш кезеңдегі (≥ 3 ай) неврологиялық бұзылыстары бар науқастарда неврологиялық статустың объективті өзгерістері тексерілгендердің 26,7%-ында анықталды, оның ішінде бұлшықет күшінің төмендеуі (13,3%), гипорефлексия (10,0%) және координацияның бұзылуы (6,7%). Гипосмия науқастардың 13,3%-ында тек постковидтік неврологиялық бұзылыстары бар топта тіркелді. BDI шкаласы бойынша депрессия көрсеткіштері бақылау мәндерінен 1,87 есе ($p=0,002$), HADS-I шкаласы бойынша мазасыздық 1,47 есе ($p=0,020$) жоғары, ал клиникалық маңызды вегетативтік дисфункция (COMPASS-31 ≥ 20 балл) науқастардың 46,7%-ында анықталды әрі неврологиялық бұзылыстары жоқ топтармен салыстырғанда 1,75 есе жиі кездесті ($p=0,044$). COVID-19-ды неврологиялық салдарсыз бастан өткерген науқастарда BDI, HADS-I және COMPASS-31 көрсеткіштері бойынша бақылау тобымен салыстырғанда статистикалық маңызды айырмашылықтар анықталмады.

2. Тотығу метаболизмі көрсеткіштерін зерттеу кезінде HIF-1 α ($p=0,015$), GSH ($p=0,004$) үшін статистикалық маңызды топаралық айырмашылықтар анықталды. Көпөлшемді дисперсиялық талдау зерттелетін топтар арасында кешенді айырмашылықтардың бар екенін растады (Wilks' $\lambda=0,802$; $F=2,486$; $p=0,0099$), бұл бастан өткерілген коронавирустық инфекциядан кейінгі кеш кезеңдегі неврологиялық бұзылыстардың қалыптасуына тотығу стресі механизмдерінің қатысатынын көрсетеді.

3. Тотығу метаболизмі көрсеткіштері мен инфекциядан кейінгі неврологиялық бұзылыстардың дамуы арасында статистикалық маңызды өзара байланыс анықталды. Тотығу метаболизмі мен пурин алмасуының алты маркерін бір мезгілде бағалауға негізделген кешенді биохимиялық индекс неврологиялық патологияның болуымен байланыстырылды (OR=2,59; 95% CI 1,17–5,83; $p=0,011$). ≥ 3 маркер шекті мәнде индекс 63,8% сезімталдықпен және 59,7% ерекшелікпен сипатталды. Сонымен қатар, жекелеген биохимиялық маркерлер жеткілікті диагностикалық ақпаратқа ие болмады, бұл COVID-19-дың инфекциясынан кейінгі неврологиялық салдары бар науқастарды тексеру кезінде оларды кешенді бағалаудың орындылығына көрсетеді.

ПАЙДАЛАНЫЛҒАН ӘДЕБИЕТТЕР ТІЗІМІ

1. Cucinotta D., Vanelli M. WHO declares COVID-19 a pandemic // Acta Biomed. - 2020. - Vol. 91, № 1. - P. 157–160.

2. WHO COVID-19 dashboard / World Health Organization. - Geneva : WHO, 2023. - URL: <https://data.who.int/dashboards/covid19>.

3. Graham E.L., Clark J.R., Orban Z.S. et al. Persistent neurologic symptoms and cognitive dysfunction in non-hospitalized Covid-19 «long haulers» // *Ann. Clin. Transl. Neurol.* - 2021. - Vol. 8, № 5. - P. 1073–1085.
4. Ocampo F.F., Holroyd K.B. Updates on the neurological manifestations of SARS-CoV-2 infection // *Curr. Opin. Infect. Dis.* - 2025. - Vol. 38, № 3. - P. 234–241.
5. Maliha S.T., Fatemi R., Araf Y. COVID-19 and the brain: understanding the pathogenesis and consequences of neurological damage // *Mol. Biol. Rep.* - 2024. - Vol. 51, № 1. - P. 318.
6. Ellul M.A., Benjamin L., Singh B. et al. Neurological associations of COVID-19 // *Lancet Neurol.* - 2020. - Vol. 19, № 9. - P. 767–783.
7. Mao L., Jin H., Wang M. et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China // *JAMA Neurol.* - 2020. - Vol. 77, № 6. - P. 683–690.
8. Paterson R.W., Brown R.L., Benjamin L. et al. The emerging spectrum of COVID-19 neurology // *Brain.* - 2020. - Vol. 143, № 10. - P. 3104–3120.
9. Hoffman L.A., Vilensky J.A. Encephalitis lethargica: 100 years after the epidemic // *Brain.* - 2017. - Vol. 140, № 8. - P. 2246–2251.
10. World Health Organization. A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021 [Электронный ресурс]. – Geneva: WHO, 2021. – Ref. no. WHO/2019-nCoV/Post_COVID-19_condition/Clinical_case_definition/2021.1. – URL: https://www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1
11. Nalbandian A., Sehgal K., Gupta A. et al. Post-acute COVID-19 syndrome // *Nat. Med.* - 2021. - Vol. 27, № 4. - P. 601–615.
12. Lopez-Leon S., Wegman-Ostrosky T., Perelman C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis // *Sci. Rep.* - 2021. - Vol. 11, № 1. - P. 16144.
13. Davis H.E., Assaf G.S., McCorkell L. et al. Characterizing long COVID in an international cohort: 7 months of symptoms and their impact // *EClinicalMedicine.* - 2021. - Vol. 38. - Art. 101019.
14. Rahmati M., Udeh R., Kang J. et al. Long-term sequelae of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of symptoms 3 years post-SARS-CoV-2 infection // *J. Med. Virol.* - 2025. - Vol. 97, № 6. - P. e70429.
15. Larsen N.W., Stiles L.E., Shaik R. et al. Characterization of autonomic symptom burden in long COVID: a global survey of 2,314 adults // *Front. Neurol.* - 2022. - Vol. 13. - P. 1012668.
16. Yar T. et al. Composite Autonomic Symptom Score-31 for the diagnosis of autonomic dysfunction in post-COVID patients // *J. Clin. Neurol.* - 2024. - doi:10.3988/jcn.2023.0255.

17. Anaya J.M., Rojas M., Salinas M.L. et al. Post-COVID syndrome: a case series and comprehensive review // *Autoimmun. Rev.* - 2021. - Vol. 20, № 11. - P. 102947.
18. Hampshire A., Azor A., Atchison C. et al. Cognition and memory after Covid-19 in a large community sample // *N. Engl. J. Med.* - 2024. - Vol. 390, № 9. - P. 806–818.
19. Eastin E.F., Machnik J.V., Stiles L.E. et al. Chronic autonomic symptom burden in long-COVID: a follow-up cohort study // *Clin. Auton. Res.* - 2025. - Vol. 35, № 3. - P. 453–464.
20. Beck A.T., Ward C.H., Mendelson M. et al. An inventory for measuring depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* - 1961. - Vol. 4. - P. 561–571.
21. Zigmond A.S., Snaith R.P. The hospital anxiety and depression scale // *Acta Psychiatr. Scand.* - 1983. - Vol. 67, № 6. - P. 361–370.
22. Sletten D.M., Suarez G.A., Low P.A., Mandrekar J., Singer W. COMPASS 31: a refined and abbreviated Composite Autonomic Symptom Score // *Mayo Clin. Proc.* - 2012. - Vol. 87, № 12. - P. 1196–1201.
23. Suhail S., Zajac J., Fossum C. et al. Role of oxidative stress on SARS-CoV (SARS) and SARS-CoV-2 (COVID-19) infection: a review // *Protein J.*-2020.-Vol. 39, № 6.-P. 644–656.
24. Georgieva E., Ananiev J., Yovchev Y. et al. COVID-19 complications: oxidative stress, inflammation, and mitochondrial and endothelial dysfunction // *Int. J. Mol. Sci.*-2023.-Vol. 24, № 19.-Art. 14876.
25. Di Virgilio F., Dal Ben D., Sarti A.C. et al. The P2X7 receptor in infection and inflammation // *Immunity.*-2017.-Vol. 47, № 1.-P. 15–31.58
26. Idzko M., Ferrari D., Eltzschig H.K. Nucleotide signalling during inflammation // *Nature.* - 2014. - Vol. 509, № 7500. - P. 310–317.
27. Tian M., Liu W., Li X. et al. HIF-1 α promotes SARS-CoV-2 infection and aggravates inflammatory responses to COVID-19 // *Signal Transduct. Target. Ther.* - 2021. - Vol. 6, № 1. - Art. 308.
28. Demopoulos C.A., Antonopoulou S., Theoharides T.C. et al. PAF receptor and ACE2 inter-molecular links in COVID-19 // *Biofactors.* - 2020. - Vol. 46, № 6. - P. 927–933.
29. Najjar S., Najjar A., Chong D.J. et al. Neuropathophysiology of COVID-19: neuroinflammation and blood–brain barrier disruption // *Inflammopharmacology.* - 2021. - Vol. 29, № 4. - P. 1049–1071.
30. Pavlova E., Atanasov P., Ivanov I. et al. Biomarkers of oxidative stress in COVID-19 patients // *Int. J. Mol. Sci.* - 2025. - Vol. 26, № 8. - Art. 3869.
31. Coric V., Kosanovic T., Bukumiric Z. et al. Longitudinal assessment of oxidative stress markers in patients with COVID-19 pneumonia // *Free Radic. Biol. Med.* - 2022.

32. Stufano A., Iavicoli I., Lovreglio P. et al. Oxidative stress and NF- κ B-mediated inflammation in non-hospitalized long-COVID patients // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2022.
33. Saleh M.G., Chang L., Liang H. et al. Ongoing oxidative stress in individuals with post-acute sequelae of COVID-19 // *NeuroImmune Pharmacol. Ther.* - 2023. - Vol. 2, № 2. - P. 89–94.
34. Žarković N., Jaganjac M., Žarković K. et al. The impact of severe COVID-19 on plasma antioxidants // *Molecules*. - 2022. - Vol. 27, № 16. - Art. 5323.
35. Vašková J., Kováčová G., Pudelský J. et al. Methylglyoxal formation - metabolic routes and consequences // *Antioxidants (Basel)*. - 2025. - Vol. 14, № 2. - Art. 212.
36. Choutka J., Jansari V., Hornig M., Iwasaki A. Unexplained post-acute infection syndromes // *Nat. Med.* - 2022. - Vol. 28, № 5. - P. 911–923.
37. Core features and inherent diversity of post-acute infection syndromes // *Front. Immunol.* - 2025. - Vol. 16. - Art. 1509131.
38. Komaroff A.L., Lipkin W.I. ME/CFS and Long COVID share similar symptoms and biological abnormalities: road map to the literature // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2023. - Vol. 10. - Art. 1187163.
39. Al-Hakeim H.K., Al-Rubaye H.T., Al-Hadrawi D.S., Almulla A.F., Maes M. Long-COVID post-viral chronic fatigue and affective symptoms are associated with oxidative damage // *Mol. Psychiatry*. - 2023. - Vol. 28, № 2. - P. 564–578.
40. Butterfield D.A., Halliwell B. Oxidative stress, dysfunctional glucose metabolism and Alzheimer disease // *Nat. Rev. Neurosci.* - 2019. - Vol. 20, № 3. - P. 148–160.
41. Jiménez-Jiménez F.J., Alonso-Navarro H., García-Martín E. et al. Oxidative stress markers in multiple sclerosis // *Int. J. Mol. Sci.* - 2024. - Vol. 25, № 12. - Art. 6289.
42. Louboutin J.-P., Strayer D. Role of oxidative stress in HIV-1-associated neurocognitive disorder and protection by gene delivery of antioxidant enzymes // *Antioxidants (Basel)*. - 2014. - Vol. 3, № 4. - P. 770–797.
43. Shankar V., Wilhelmy J., Curtis E.J. et al. Oxidative stress is a shared characteristic of ME/CFS and Long COVID // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* - 2025. - Vol. 122, № 28. - Art. e2426564122.
44. Labarrere C.A., Kassab G.S. Glutathione: a samsonian life-sustaining small molecule that protects against oxidative stress, ageing and damaging inflammation // *Front. Nutr.* - 2022.
45. Lai Y.J., Liu S.H., Manachevakul S. et al. Biomarkers in long COVID-19: a systematic review // *Front. Med. (Lausanne)*. - 2023. - Vol. 10. - Art. 1085988.
46. Yong S.J., Young V.J., Singh B. Inflammatory and vascular biomarkers in post-COVID-19 syndrome: a systematic review and meta-analysis of over 20 biomarkers // *Rev. Med. Virol.* - 2023. - Vol. 33, № 2. - Art. e2424.

47. Tsilingiris D., Vallianou N.G., Karampela I., Dalamaga M. Laboratory findings and biomarkers in long COVID // Metabolites. - 2023. - Vol. 13, № 7. - Art. 853.

48. Campbell W.W. DeJong's The Neurologic Examination.-7th ed.- Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2013.-702 p.