

**НЕКОММЕРЧЕСКОЕ АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО
«КАРАГАНДИНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»**

АННОТАЦИЯ

диссертационной работы на соискание степени доктора философии

**«Оценка клинико-биохимических изменений у пациентов с
неврологическими последствиями COVID-19»**

Образовательная программа: 8D10100 «Медицина»

Научные консультанты:

Клюев Дмитрий Анатольевич, к.м.н.,
ассоциированный профессор,
проректор по научной работе НАО
«КМУ»

Калиева Шолпан Сабатаевна, к.м.н.,
профессор, заведующая кафедры
клинической фармакологии и
доказательной медицины НАО «КМУ»

Научный консультант: Philippe
Karoyan, Professor Laboratoire des
Biomolécules, Sorbonne Université,
France

Актуальность исследования.

В марте 2020 года Всемирная организация здравоохранения объявила о пандемии вирусной инфекции, вызванной коронавирусом SARS-CoV-2 [1]. По оценкам, к 2023 году COVID-19 перенесли более 770 миллионов человек, а число связанных смертей превысило 7 миллионов [2]. Хотя COVID-19 в первую очередь проявляется в виде респираторного синдрома, у 30-80% пациентов регистрируются неврологические проявления: головная боль, когнитивные нарушения, нарушения сна, цереброваскулярные события, невропатическая боль, нарушения обоняния и вкуса [3-8].

Опыт предыдущих пандемий - испанского гриппа 1918 года, SARS-CoV-1 (2003 г.), MERS (2012 г.) - убедительно демонстрирует, что неврологические осложнения инфекционных заболеваний могут развиваться как в острой, так и в поздней фазах болезни и носить затяжной характер [9].

Постковидный синдром (ПКС, длительный COVID) признан одним из наиболее распространённых долгосрочных последствий пандемии. Согласно критериям ВОЗ (2021), ПКС диагностируется при сохранении симптомов через 3 и более месяца после перенесённой инфекции продолжительностью не менее 2 месяцев при исключении альтернативных причин [10]. Частота его развития составляет 10-30% среди не госпитализированных и достигает 50-70% среди госпитализированных пациентов [11].

Более 80% пациентов в долгосрочной перспективе имеют по крайней мере один симптом: наиболее распространены неврологические и психоэмоциональные расстройства - усталость, когнитивные нарушения («туман в голове»), тревога, депрессия, нарушения сна и вегетативная дисфункция [12-17]. В крупном популяционном исследовании в Англии (программа REACT, n>100 000) установлено, что перенесённый COVID-19 ассоциирован со снижением когнитивных функций, эквивалентным потере около 3 баллов IQ [18]. Согласно проспективному 3,5-летнему исследованию умеренная и тяжёлая вегетативная дисфункция сохраняется у 71,9% пациентов с длительным COVID [19].

Для стандартизированной оценки применяются валидированные психометрические инструменты - шкала депрессии Бека (BDI), госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS I/II) и опросник вегетативной симптоматики COMPASS-31 [20-22].

Ключевую роль в патогенезе неврологических нарушений при ПКС играют окислительный и карбонильный стресс, нарушение редокс-гомеостаза и активация DAMP-сигнальных путей [23-26]. HIF-1 α через ORF3a-зависимую активацию митохондриальных АФК формирует самоподдерживающийся «цикл гипоксия-нейровоспаление» [27]; PAF участвует в нарушении проницаемости ГЭБ и активации нейровоспалительных каскадов [28, 29]; МДА - маркёр перекисного окисления нейрональных мембран - остаётся повышенным через 4 и более месяцев после COVID-19 [30-32]. Уровень GSH снижается в сером веществе лобных долей при ПКС, что коррелирует с когнитивной усталостью [33]; GSSG накапливается в плазме крови, отражая редокс-дисбаланс [34]; метилглиоксаль (МГО) вызывает нейровоспаление и

апоптоз нейронов через RAGE-зависимые пути [35].

SARS-CoV-2 не является единственным инфекционным агентом, способным вызывать постострые осложнения с поражением нервной системы. Концепция постострых инфекционных синдромов (PAIS) объединяет состояния, развивающиеся после вируса Эбола, болезни Лайма, вируса Эпштейна–Барра и других инфекций [36, 37]. Принципиальная особенность PAIS - сходство клинических профилей вне зависимости от возбудителя, что указывает на универсальные патогенетические механизмы, реализующиеся через редокс-дисбаланс и митохондриальную дисфункцию [38, 39]. Аналогичный паттерн окислительных нарушений - повышение МДА, дисбаланс GSH/GSSG, активация HIF-1 α - задокументирован при болезни Альцгеймера, рассеянном склерозе и ВИЧ-нейропатии [40-42], что указывает на универсальность окислительного стресса как нейрометаболического ответа на хроническое нейровоспаление независимо от его причины [43, 44].

Перечисленные шесть биохимических маркёров - PAF, HIF-1 α , МДА, GSSG, метилглиоксаль и GSH - составляют патогенетически обоснованную панель, характеризующую ключевые механизмы постковидного нейровоспаления. Несмотря на накопленные данные об их роли в острой фазе COVID-19, комплексная оценка в отдалённом периоде у пациентов с верифицированными неврологическими нарушениями в доступной литературе практически отсутствует [45-47].

Гипотеза исследования.

У пациентов в отдалённом периоде (≥ 3 месяцев) после перенесённой коронавирусной инфекции сохраняется системный дисбаланс молекулярных механизмов, характеризующийся одновременным повышением активности провоспалительных медиаторов (PAF, HIF-1 α), усилением перекисного окисления липидов (МДА), накоплением продуктов карбонильного стресса (метилглиоксаль) и истощением антиоксидантной защиты (снижение GSH при повышении GSSG), причём выраженность данных изменений статистически значимо ассоциирована с наличием неврологических нарушений и не определяется одним изолированным показателем.

Формирование неврологических нарушений при постковидном синдроме опосредовано взаимосвязанными биохимическими механизмами: гипоксически-метаболической дисрегуляцией (HIF-1 α), эндотелиальной дисфункцией и тромбоцитарной активацией (PAF), липидной пероксидацией нейрональных мембран (МДА) и карбонильным модифицированием белков (метилглиоксаль) на фоне истощения глутатионового антиоксидантного резерва (GSH/GSSG), -что позволяет рассматривать данную панель биомаркёров как интегральный показатель нейрометаболического повреждения, специфичного для постковидного неврологического синдрома.

Цель исследования: оценить взаимосвязь неврологических нарушений и лабораторно-биохимических показателей (маркеров окислительного стресса) у пациентов, перенесших COVID-19, в отдаленном периоде.

Задачи исследования:

1. Оценить структуру и выраженность неврологических нарушений у пациентов в отдаленном периоде после перенесенной COVID-19 с использованием валидизированных шкал.

2. Изучить особенности показателей окислительного метаболизма (HIF-1 α , MDA, GSH, GSSG, PAF, метилглиоксаль) у пациентов с неврологическими нарушениями, перенёсших COVID-19, и провести их сравнительную оценку с группами контроля.

3. Оценить взаимосвязь между показателями окислительного метаболизма и развитием постинфекционных неврологических нарушений у пациентов, перенесших COVID-19, в отдалённом периоде заболевания.

Объект исследования: пациенты в возрасте 18-59 лет, включённые в четыре группы в зависимости от наличия коронавирусной инфекции в анамнезе и неврологических нарушений на момент обследования: группа 1 (КВИ+, Невро+, n=30), группа 2 (КВИ+, Невро-, n=30), группа 3 (КВИ-, Невро+, n=30), группа 4 -контрольная (КВИ-, Невро-, n=30).

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол №6 от 30.09.2020, протокол №18 от 12.04.2021г.).

Научная новизна исследования:

1. Впервые проведена комплексная оценка неврологических нарушений в отдаленном периоде (3 месяца) после перенесенной коронавирусной инфекции с использованием комплекса валидизированных шкал.

2. Впервые разработан комплексный биохимический индекс на основе одновременной оценки шести плазменных маркёров окислительного метаболизма, статистически значимо ассоциированный с наличием неврологических нарушений (OR=2,59; 95% ДИ 1,17–5,83; p=0,011) при чувствительности 63,8% и специфичности 59,7%.

3. Впервые установлено, что изменения маркёров окислительного метаболизма в плазме крови (HIF-1 α , восстановленный глутатион) при постковидном синдроме не являются COVID-специфичными и отражают универсальный нейрометаболический паттерн, ассоциированный с неврологической патологией.

4. Впервые предложена двухуровневая биохимическая модель постковидных неврологических нарушений: клеточный (нейтрофильный) уровень несёт COVID-специфическую составляющую (увеличение карбонильных производных белков в 2,21 раза, p<0,001; увеличение нитрит-ионов в 1,50 раза, p=0,02; специфический кластер у 63% пациентов с неврологическими нарушениями, отсутствующий в контроле) и плазменный уровень (увеличение HIF-1 α , GSH), отражающий универсальный нейровоспалительный ответ.

Теоретическая значимость

1. Результаты исследования расширяют современные представления о патогенезе неврологических последствий COVID-19, показывая, что в отдалённом периоде системные биохимические изменения в плазме крови (HIF-1 α , GSH) не являются специфичными для перенесённой коронавирусной

инфекции, а отражают общий паттерн метаболического ответа на неврологическое повреждение независимо от его этиологии. Установленная ассоциация биохимических нарушений с неврологической симптоматикой подчёркивает необходимость пересмотра представлений о патогенезе постковидного неврологического синдрома в пользу концепции нейрометаболической уязвимости, реализующейся на фоне хронического окислительного и редокс-стресса.

2. Принципиальной клинической характеристикой является функциональный, а не структурный характер этих нарушений: отсутствие грубого очагового неврологического дефицита и патологических рефлексов во всех четырёх группах указывает на преобладание нейровоспалительных и дисметаболических механизмов над прямым вирусным поражением нервной ткани.

Практическая значимость работы:

1. Разработана и зарегистрирована модель комплексной оценки неврологических нарушений у пациентов, перенёсших COVID-19, с использованием комбинации валидированных психометрических шкал BDI, HADS I/II и COMPASS-31 (авторское свидетельство РК №55506 от 06.03.2025 «Модель комплексной оценки неврологических нарушений на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием психометрических шкал»), рекомендуемая для применения в клинической практике невролога при обследовании пациентов в отдалённом периоде после коронавирусной инфекции.

2. Предложен комплексный биохимический индекс (≥ 3 из 6 маркёров окислительного метаболизма; OR=2,59; чувствительность 63,8%, специфичность 59,7%) как дополнительный инструмент стратификации риска неврологической патологии у пациентов в отдалённом периоде после COVID-19 (авторское свидетельство РК №75316 от 19.06.2026 «Модель формирования постинфекционных неврологических нарушений после COVID-19»). Показатели HIF-1 α , GSH могут быть включены в протоколы лабораторного обследования пациентов с постковидными неврологическими нарушениями в качестве дополнительных биохимических маркёров.

3. Разработан двухэтапный алгоритм обследования, определяющий показания к расширенному биохимическому исследованию, и позволяющий рационально распределять диагностические ресурсы.

4. Результаты исследования расширяют понимание патогенеза постковидных неврологических нарушений и могут быть использованы при планировании проспективных исследований.

Положения, выносимые на защиту

1. У пациентов в отдалённом периоде (≥ 3 месяцев) после перенесённой инфекции COVID-19 с неврологической симптоматикой объективные неврологические нарушения при стандартном неврологическом осмотре выявляются в 26,7% случаев при 3,3% в контроле; умеренная депрессия по шкале Бека встречается в 4,0 раза чаще по сравнению с контролем и составляет 13,3% случаев ($p=0,019$); клинически значимая вегетативная дисфункция

(COMPASS-31 ≥ 20) определяется в 1,75 раза чаще, чем у перенёсших COVID-19 без неврологических нарушений и в контроле и составляет 46,7% случаев ($p=0,044$). При этом тревожно-депрессивные расстройства ассоциированы с неврологической симптоматикой, а не с фактом инфекции: средний балл по шкале Бека в группе 1 ($10,73 \pm 6,95$) в 1,87 раза выше контроля ($p=0,002$), тогда как у перенёсших COVID-19 без неврологических нарушений различий с контролем не отмечено ($p=0,360$).

2. У пациентов с неврологическими нарушениями выявляется однотипное повышение HIF-1 α в 2,8 раза в сравнении с контролем. Значимые попарные различия после поправки Бонферрони установлены только между группой с неврологическими нарушениями без КВИ и контролем: HIF-1 α ($p=0,006$), GSH ($p=0,001$). Многомерный дисперсионный анализ по комплексу трёх маркёров подтвердил значимые межгрупповые различия (Wilks' $\lambda=0,802$; $F=2,486$; $p=0,0099$): 19,8% общей дисперсии объясняется групповой принадлежностью. Это подтверждает участие окислительного стресса в формировании неврологической патологии вне зависимости от этиологии.

3. Комплексный биохимический индекс (число из шести маркёров, превышающих медиану общей выборки) при пороговом значении $3 \leq$ статистически значимо ассоциирован с наличием неврологических нарушений: OR=2,59 (95% ДИ 1,17–5,83; $p=0,011$), чувствительность 63,8%, специфичность 59,7%, что обосновывает его применение как дополнительного диагностического инструмента.

Материалы диссертационной работы представлены на:

1. Научно-практической конференции молодых ученых, магистрантов и докторантов, посвященная к Дню науки «Мир науки и молодежь: традиции и инновации» (Караганда, 12 апреля 2023г.).

2. Международном научно-практическом конгрессе «Мультидисциплинарные подходы в медицине: интеграция в клинической практике, науке и образовании» (Караганда, 16-17 апреля 2026г.)

Личный вклад автора. Личный вклад автора составил более 80%. Диссертантом проведен осмотр пациентов, проведение исследований при помощи шкал, забор биологического материала. Проведение биохимических исследований совместно с научными сотрудниками лаборатории. Проведение статистических расчётов, описание и обобщении полученных результатов.

Внедрение результатов исследования в практику.

По материалам диссертации получены авторские свидетельства об интеллектуальной собственности Республики Казахстан (РК):

1. №55506 от 06.03.2025 «Модель комплексной оценки неврологических нарушений на фоне перенесенной коронавирусной инфекции (COVID-19) с использованием психометрических шкал».

2. №75316 от 19.06.2026 «Модель формирования постинфекционных неврологических нарушений после COVID-19».

Результаты диссертации используются в лечебном процессе ТОО «Нейроцентр профессора М.А.Григолашвили».

Публикации по теме диссертации.

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. Тревожно-депрессивные расстройства после COVID-19. Медицина и экология. <https://doi.org/10.59598/ME-2305-6045-2024-111-2-57-63>

3. Kulbayeva, Z. D., Klyuyev, D. A., Kalieva, S. S., Muratbek, A. A. (2024). The relationship between oxidative stress and neurological disorders: Mini review. Pharmacy of Kazakhstan, 2, Клиническая 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/10.31489/2021BMGO4/110-116>

Дизайн исследования, материалы и методы исследования

Исследование выполнено в рамках проекта грантового финансирования МОН РК № 0121РК00502, шифр AP09562567 «Оценка последствий инфекции SARS-CoV-2 в структуре неврологических заболеваний». Дизайн исследования - проспективное сравнительное исследование по типу случай-контроль с четырёх-групповым факторным дизайном (КВИ±/Невро±), рисунок 3. Набор материала проводился на базе ТОО «Поликлиника №8» в 2020-2021 году.

Исследование одобрено Локальным этическим комитетом НАО «Медицинский университет Караганды» (протокол №6 от 30.09.2020, протокол № 18 от 12.04.2021 г.). Каждый участник исследования подписал добровольное информированное согласие на участие до включения в выборку. Все процедуры проводились в соответствии с Хельсинкской декларацией и действующим законодательством Республики Казахстан в области биоэтики.

Выборку исследования составили 120 пациентов в возрасте от 18 до 59 лет, распределённых в четыре группы по 30 человек в зависимости от наличия коронавирусной инфекции в анамнезе и неврологических нарушений на момент обследования.

Группа 1 (КВИ(+), Невро(+)) - 30 пациентов, перенесших COVID-19 и имеющих неврологические нарушения.

Группа 2 (КВИ(+), Невро(-)) - 30 пациентов, перенесших COVID-19 и не имеющих неврологических нарушений.

Группа 3 (КВИ(-), Невро(+)) - 30 пациентов, не болевших COVID-19, но имеющих неврологические нарушения иной этиологии.

Группа 4 (КВИ(-), Невро(-)) - 30 здоровых лиц, не болевших COVID-19 и не имеющих неврологической патологии (группа контроля).

Объём выборки рассчитывался исходя из задач исследования. Для выявления корреляционной связи умеренной силы ($r = 0,30$) при уровне статистической значимости $\alpha = 0,05$ и мощности исследования 80% минимальная выборка для четырёх-группового дизайна составила не менее 100 пациентов (25 в каждой группе). Фактически в исследование включено 120

человек (по 30 в каждой группе), что превышает минимально необходимый объём и обеспечивает достаточную статистическую мощность.

Формирование групп проводилось в соответствии со следующими критериями включения и исключения.

Критерии включения:

- возраст от 18 до 59 лет (молодой и средний возраст по градации ВОЗ);
- отсутствие ранее диагностированных неврологических заболеваний до включения в исследование;
- отсутствие тяжёлой декомпенсированной хронической патологии.
- для групп 1 и 2: перенесённая коронавирусная инфекция не менее 3 месяцев назад, подтверждённая лабораторно.
- для групп 1 и 3: наличие неврологических нарушений, верифицированных при стандартном неврологическом осмотре.
- для групп 3 и 4: отсутствие документированного подтверждённого или вероятного случая COVID-19 в анамнезе по данным доступной медицинской документации и опроса участника. На момент включения - отсутствие клинических и эпидемиологических признаков предполагаемой или вероятной острой инфекции COVID-19. При появлении таких признаков участника не включали до завершения диагностической оценки.

Критерии исключения:

- возраст младше 18 лет и старше 59 лет;
- острая коронавирусная инфекция или менее 3 месяцев с момента перенесённой КВИ;
- наличие ранее диагностированных неврологических заболеваний;
- декомпенсированные хронические заболевания (неконтролируемый сахарный диабет, ХБП III-V стадии, сердечная недостаточность III-IV ФК по NYHA);
- онкологические, системные аутоиммунные и воспалительные заболевания в фазе обострения;
- приём препаратов с доказанным влиянием на систему оксидативного стресса (N-ацетилцистеин, альфа-липоевая кислота, витамин С в терапевтических дозах);
- беременность и лактация.
- для групп 3 и 4: документированный COVID-19 в анамнезе; сведения о ранее установленном вероятном случае COVID-19; признаки предполагаемой или вероятной острой инфекции на момент включения; для группы 3 - невозможность обосновать иную этиологию неврологических нарушений.

Применение данных критериев позволило сформировать клинически однородную выборку и минимизировать гетерогенность биохимического фона участников.

Клинические методы исследования: всем пациентам исследуемых групп проводилось комплексное клиническое обследование, включающее сбор субъективных жалоб, данных анамнеза заболевания и жизни, а также оценку неврологического статуса.

Под неврологическими нарушениями в настоящем исследовании принимается наличие одного объективного неврологического признака, верифицированного при стандартизированном неврологическом осмотре единым специалистом-неврологом [48], относящегося к одному из доменов согласно классификации неврологических проявлений COVID-19 по Mao L. et al. (2020) [7]: поражение центральной нервной системы, периферической нервной системы или скелетной мускулатуры. Объективными признаками считали: снижение мышечной силы ≤ 4 баллов по шкале MRC, гипо- или арефлексию сухожильных рефлексов, патологические пирамидные рефлексy, нарушение координаторных проб (пальценосовой, пяточно-коленной), положительную пробу Ромберга, объективно верифицируемые расстройства чувствительности и нарушение функции черепных нервов.

Отнесение пациента к категории «отдалённый период после COVID-19» проводили в соответствии с клиническим определением постковидного состояния ВОЗ [10], согласно которому постковидное состояние развивается у лиц с подтверждённой инфекцией SARS-CoV-2, как правило, через 3 месяца от её начала, при сохранении симптомов не менее 2 месяцев и невозможности их объяснения альтернативным диагнозом (код U09.9 по МКБ-10/RA02 по МКБ-11).

Психометрическое тестирование:

- Шкала депрессии Бека (BDI) - для количественной оценки выраженности депрессивной симптоматики (0-63 балла);
- Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS) - подшкалы тревоги (HADS-I) и депрессии (HADS-II) (0-21 балл каждая);
- Опросник вегетативной симптоматики COMPASS-31 - для оценки вегетативной дисфункции (0-100 баллов, порог ≥ 20 - клинически значимая дисфункция).

Лабораторные методы исследования:

В плазме крови определяли следующие биохимические маркёры окислительного стресса и пуринового обмена:

- PAF (фактор активации тромбоцитов) – методом ИФА (пг/мл);
- HIF-1 α (гипоксия-индуцируемый фактор 1 α) – методом ИФА (пг/мл);
- MDA (малоновый диальдегид) – спектрофотометрическим методом (нмоль/мл);
- GSSG (окисленный глутатион) – методом ИФА (нг/мл);
- Mg (метилглиоксаль) – методом ИФА (пг/мл);
- GSH (восстановленный глутатион) – методом ИФА (нг/мл).

Статистические методы исследования:

Статистическая обработка данных проводилась с использованием языка программирования R (версия 4.2.1).

Нормальность распределения количественных переменных проверялась критерием Шапиро-Уилка. По результатам проверки большинство биохимических показателей имели распределение, отличное от нормального. В связи с этим для их сравнения между четырьмя группами применялся

непараметрический критерий Краскела-Уоллиса. Данные в этих случаях представлены в виде медианы и межквартильного размаха [Q1-Q3]. Для показателей психометрических шкал, соответствующих нормальному распределению (BDI, HADS I, HADS II, COMPASS-31), применялся однофакторный дисперсионный анализ (ANOVA); данные представлены как $M \pm SD$ (среднее $\pm$ стандартное отклонение).

Попарные сравнения между группами проводились непараметрическим критерием Манна-Уитни (для биохимических показателей) и с поправкой Бонферрони на множественность сравнений. Число попарных сравнений составило 6 ($C_4^2 = 6$), что определяло соответствующую поправку.

Для комплексной оценки межгрупповых различий по биохимическим маркерам, показавшим статистическую значимость в критерии Краскела-Уоллиса, применён многомерный дисперсионный анализ (MANOVA) с расчётом λ Уилкса. Использование MANOVA обосновано тем, что данные три показателя отражают взаимосвязанные патогенетические механизмы и имеют умеренную взаимную корреляцию; совместное тестирование снижает вероятность ошибки I рода по сравнению с тремя независимыми критериями.

Для оценки взаимосвязей между биохимическими маркерами и показателями психометрических шкал применялся корреляционный анализ по методу Спирмена, результаты представлены в виде матриц коэффициентов корреляции r с указанием уровня значимости.

За критический уровень статистической значимости принимали $\alpha=0,05$. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты исследования.

В исследование типа «случай-контроль» с четырёхгрупповым факторным дизайном (2×2 : КВИ $\pm$ /неврологические нарушения $\pm$) включено 120 пациентов (средний возраст $42,0 \pm 10,6$ лет; 58,3% женщин, 41,7% мужчин). Все участники распределены в четыре группы по 30 человек, сопоставимые по полу и возрасту ($p > 0,05$): группа 1 (КВИ+, Невро+), группа 2 (КВИ+, Невро-), группа 3 (КВИ-, Невро+), группа 4 (КВИ-, Невро-) - здоровый контроль.

Неврологические нарушения. В группе 1 наиболее частыми жалобами являлись головная боль (43,3%), нарушение сна (20,0%) и гипосмия (13,3%). Объективный осмотр выявил функциональные изменения: снижение мышечной силы у 13,3%, гипорефлексию у 10,0%, нарушение координации у 6,7% пациентов группы 1. Грубого очагового дефицита не отмечено ни в одной из групп.

Психоземональные и вегетативные нарушения. В группе 1 по шкале Бека различия с контролем составили 1,87 раза ($10,73 \pm 6,95$ против $5,73 \pm 6,04$; $p=0,002$), по HADS I (тревога) - 1,47 раза ($7,23 \pm 3,57$ против $4,93 \pm 3,44$; $p=0,020$). Умеренная депрессия среди пациентов, перенёсших COVID-19, встречалась в 4,0 раза чаще (13,3% и 3,3%). Клинически значимая вегетативная дисфункция (COMPASS-31 ≥ 20) выявлена у 46,7% пациентов группы 1, что в 1,75 раза чаще, чем в группе 2 и контроле ($p=0,044$).

Биохимические изменения. При сравнении четырёх групп выявлены статистически значимые различия для HIF1 α ($p=0,015$), MDA ($p=0,046$).

и GSH ($p=0,004$). MANOVA подтвердила комплексные различия по трём маркерам (Wilks' $\lambda=0,802$; $F=2,486$; $p=0,0099$). При попарном сравнении с поправкой Бонферрони значимые различия выявлены между группой 3 (КВИ-, Невро+) и контролем: HIF1 α ($p=0,0056$), MDA ($p=0,0406$), GSH ($p=0,001$). Парадоксальным результатом явилось отсутствие значимых различий между группой 1 (КВИ+, Невро+) и контролем, что свидетельствует о преимущественно иммуноопосредованном и/или локальном (церебральном) характере окислительного стресса при постковидном синдроме.

Разработан комбинированный индекс - из 6 (PAF, HIF1 α , MDA, GSSG, Mg, GSH) повышенных маркеров. У пациентов с тремя и более повышенными маркерами риск неврологических нарушений возрастает в 2,59 раза (OR=2,59; 95% ДИ: 1,17-5,83; $p=0,0113$). Чувствительность индекса составила 63,8%, специфичность - 59,7%, точность - 61,8%. Комбинированный индекс определил связь с отдельными симптомами: комбинированный индекс статистически значимо ассоциирован с головной болью (OR=2,31; 95% ДИ: 1,05-5,12; $p=0,038$). Для гипосмии выявлена тенденция (OR=3,89; $p=0,366$), ассоциаций с нарушением сна и чувствительности не установлено ($p>0,05$). При проведении корреляционного анализа выявлены слабые корреляции между биохимическими маркерами и неврологическими шкалами (все $r<0,3$). Наиболее выраженная связь отмечена между Mg и COMPASS-31 ($r=0,240$), что указывает на роль карбонильного стресса в формировании вегетативных нарушений.

Выводы:

1. У пациентов в отдалённом периоде (≥ 3 месяцев) после перенесённого COVID-19 с неврологическими нарушениями объективные изменения неврологического статуса выявлены у 26,7% обследованных, включая снижение мышечной силы (13,3%), гипорефлексию (10,0%) и нарушение координации (6,7%). Гипосмия зарегистрирована у 13,3% пациентов исключительно в группе с постковидными неврологическими нарушениями. Показатели депрессии по шкале BDI выше контрольных значений в 1,87 раза ($p=0,002$), тревоги по шкале HADS-I в 1,47 раза ($p=0,020$), а клинически значимая вегетативная дисфункция (COMPASS-31 ≥ 20 баллов) выявлена у 46,7% пациентов и встречалась в 1,75 раза чаще по сравнению с группами без неврологических нарушений ($p=0,044$). У пациентов, перенёсших COVID-19 без неврологических последствий, статистически значимых различий по показателям BDI, HADS-I и COMPASS-31 по сравнению с контрольной группой не выявлено.

2. При исследовании показателей окислительного метаболизма статистически значимые межгрупповые различия выявлены для HIF-1 α ($p=0,015$), GSH ($p=0,004$). Многомерный дисперсионный анализ подтвердил наличие комплексных различий между исследуемыми группами (Wilks' $\lambda=0,802$; $F=2,486$; $p=0,0099$), что свидетельствует об участии механизмов окислительного стресса в формировании неврологических нарушений в отдалённом периоде после перенесённой коронавирусной инфекции.

3. Установлена статистически значимая взаимосвязь между показателями окислительного метаболизма и развитием постинфекционных неврологических

нарушений. Комплексный биохимический индекс, основанный на одновременной оценке шести маркёров окислительного метаболизма и пуринового обмена, ассоциировался с наличием неврологической патологии (OR=2,59; 95% ДИ 1,17–5,83; $p=0,011$). При пороговом значении ≥ 3 маркёров индекс характеризовался чувствительностью 63,8% и специфичностью 59,7%. При этом отдельные биохимические маркёры не обладали достаточной диагностической информативностью, что указывает на целесообразность их комплексной оценки при обследовании пациентов с постинфекционными неврологическими последствиями COVID-19.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

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 [Электронный ресурс] / 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.