Мирзаева Камола Сайдирахмановна – доцент
Ташкентский государственный медицинский университет (Ташкент, Узбекистан)

ОТДАЛЁННЫЕ НЕВРОЛОГИЧЕСКИЕ ИСХОДЫ ПОСЛЕ COVID-19: КОНТРОЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С НЕВРОЛОГИЧЕСКИМИ ПРОЯВЛЕНИЯМИ

Аннотация: *Изучена 6-летняя динамика отдалённых неврологических исходов у 108 пациентов, госпитализированных с COVID-19 и неврологическими проявлениями в 2020 году. Сохраняющиеся неврологические симптомы выявлялись у 73,1% обследованных. Наиболее частыми отдалёнными проявлениями стали повышенная утомляемость (39,8%) и когнитивные нарушения (31,5%). Тяжёлое и критическое течение острого COVID-19 ассоциировалось с более чем трёхкратным увеличением шансов развития стойких когнитивных нарушений (OR 3,13; 95% CI 1,21–8,08; p=0,015) и длительной утомляемости (OR 2,80; 95% CI 1,18–6,62; p=0,017). Полученные результаты подчёркивают необходимость долгосрочного неврологического наблюдения пациентов после тяжёлого COVID-19.*

Ключевые слова: *COVID-19, неврологические проявления, когнитивные нарушения.*

Mirzayeva Kamola Saydirakhmanovna – associate professor
Tashkent state medical university (Tashkent, Uzbekistan)

LONG-TERM NEUROLOGICAL OUTCOMES FOLLOWING COVID-19: A CONTROLLED STUDY OF PATIENTS WITH NEUROLOGICAL MANIFESTATIONS

Abstract: *A 6-year follow-up study evaluated long-term neurological outcomes in 108 patients hospitalized with COVID-19 and neurological manifestations in 2020. Persistent neurological symptoms were observed in 73.1% of patients. The most common long-term manifestations were fatigue (39.8%) and cognitive impairment (31.5%). Severe and critical acute COVID-19 was associated with a more than three-fold increase in the odds of persistent cognitive impairment (OR 3.13; 95% CI 1.21–8.08; p=0.015) and long-term fatigue (OR 2.80; 95% CI 1.18–6.62; p=0.017). These findings highlight the necessity of long-term neurological monitoring for patients following severe COVID-19.*

Keywords: *COVID-19, neurological manifestations, cognitive impairment.*

Mirzayeva Kamola Saydiraxmanovna – dotsent
Toshkent davlat tibbiyot universiteti (Toshkent, O‘zbekiston)

COVID-19DAN KEYINGI UZOQ MUDDATLI NEVROLOGIK OQIBATLAR: NEVROLOGIK KO‘RINISHLARGA EGA BEMORLAR ISHTIROKIDAGI NAZORATLI TADQIQOT

Annotatsiya: *Ushbu tadqiqotda 2020 yilda COVID-19 va nevrologik asoratlar bilan shifoxonaga yotqizilgan 108 nafar bemorda 6 yillik uzoq muddatli nevrologik oqibatlar dinamikasi o‘rganildi. Tekshirilganlarning 73,1 foizida davomli nevrologik simptomlar saqlanib qolganligi aniqlandi. Eng ko‘p uchraydigan uzoq muddatli asoratlar yuqori toliqish (39,8%) va kognitiv buzilishlar (31,5%) bo‘ldi. O‘tkir COVID-19 ning og‘ir va kritik kechishi barqaror kognitiv buzilishlar (OR 3,13; 95% CI 1,21–8,08; p=0,015) va uzoq davom etadigan toliqish (OR 2,80; 95% CI 1,18–6,62; p=0,017) rivojlanish ehtimolini 3 baravardan ko‘proq oshirishi ko‘rsatildi. Olingan natijalar og‘ir COVID-19 dan keyin bemorlarni uzoq muddatli nevrologik kuzatuvda ushlash zarurligini ta’kidlaydi.*

Kalit so‘zlar: *COVID-19, nevrologik asoratlar, kognitiv buzilishlar.*

Актуальность.

Неврологические проявления являются важной составляющей как острого COVID-19, так и постковидных состояний. Однако отдалённая динамика неврологических нарушений у пациентов, перенёсших неврологические осложнения во время острой инфекции, изучена недостаточно.

Цель.

Контрольное исследование отдалённых неврологических исходов у пациентов, которые были обследованы во время госпитализации по поводу COVID-19 в 2020 году, с особым вниманием к сохраняющимся когнитивным нарушениям, утомляемости, нарушениям сна, головной боли, вестибулярным и периферическим неврологическим симптомам.

Материалы и методы.

Исходная когорта включала 120 госпитализированных пациентов с COVID-19, прошедших неврологическое обследование в период с 1 марта по 30 июля 2020 года. У 57 пациентов (47,5%) неврологические проявления выявлялись уже при первоначальном обследовании —

группа Neuro-Covid. У 63 пациентов (52,5%) неврологические симптомы развились более чем через 24 часа после госпитализации — группа Covid-Neuro.

В исследование было включено 120 пациентов. Через 6 лет повторно обследованы 108 пациентов (90,0% от исходной когорты); 8 пациентов (6,7%) умерли, 4 пациента (3,3%) не смогли пройти повторное обследование. Таким образом, общий показатель выживаемости составил 93,3%, а доля пациентов, доступных для повторного обследования, — 90,0%. Для анализа долгосрочных исходов использовались данные 108 пациентов, прошедших повторное клинико-неврологическое обследование с оценкой когнитивных функций и отдалённых неврологических исходов. Продолжительность периода наблюдения составила около шести лет после острого COVID-19.

Отдалённые неврологические исходы оценивали по результатам повторного клинико-неврологического обследования 108 пациентов через 6 лет после перенесённого COVID-19 с последующим сравнением выявленных исходов с исходными клиническими характеристиками пациентов и опубликованными данными.

Для анализа категориальных переменных использовали χ^2-критерий или точный критерий Фишера. Для оценки связи между тяжёлым течением острого COVID-19 и отдельными отдалёнными неврологическими исходами рассчитывали отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95% CI).

Результаты.

Среди 108 пациентов когорты средний возраст при последующем наблюдении составил 64,3 ± 12,4 года.

Сохраняющиеся неврологические симптомы были у 79 пациентов (73,1%), хотя их выраженность и влияние на повседневную деятельность значительно различались.

Наиболее частыми отдалёнными проявлениями были:

- повышенная утомляемость — 39,8%;
- когнитивные нарушения — 31,5%;
- нарушения сна — 25,9%;
- головная боль — 22,2%;
- головокружение — 18,5%;
- парестезии — 14,8%.

Стойкий очаговый неврологический дефицит был выявлен у 12,0% пациентов, преимущественно у лиц, перенёсших цереброваскулярные осложнения в остром периоде заболевания.

По сравнению с пациентами, перенёсшими нетяжёлый COVID-19, у пациентов с тяжёлым/критическим течением заболевания отмечалась более высокая частота сохраняющейся утомляемости — 50,0% против 26,3%:

OR 2,80; 95% CI 1,18–6,62; p=0,017.

Сохраняющиеся когнитивные нарушения наблюдались у 41,4% пациентов после тяжёлого/критического COVID-19 по сравнению с 18,4% после нетяжёлого течения:

OR 3,13; 95% CI 1,21–8,08; p=0,015.

Полное восстановление наблюдалось у 18,5% пациентов, значительное улучшение при сохранении остаточных симптомов — у 35,2%, стойкое сохранение симптомов без существенной динамики — у 39,8%, ухудшение неврологических жалоб — у 6,5%.

Заключение.

Отдалённая динамика показывает, что неврологические проявления, возникшие во время острого COVID-19, могут сохраняться и трансформироваться в стойкие постковидные неврологические симптомы спустя годы после инфекции.

Наиболее клинически значимыми отдалёнными проявлениями явились утомляемость и когнитивные нарушения, особенно у пациентов, перенёсших тяжёлый COVID-19.

Полученные результаты подчёркивают необходимость длительного неврологического наблюдения пациентов после тяжёлого COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19; SARS-CoV-2; неврологические проявления; long COVID; постковидное состояние; когнитивные нарушения; утомляемость; головокружение; головная боль; продольное исследование.

1. Введение.

COVID-19, первоначально рассматривавшийся преимущественно как респираторная инфекция, впоследствии был связан с широким спектром неврологических проявлений.

В остром периоде заболевания могут наблюдаться цереброваскулярные нарушения, изменения сознания и психического статуса, судороги, периферические нейропатии, поражения черепных нервов, головная боль и вестибулярные симптомы.

В исходной когорте из 120 госпитализированных пациентов, обследованных с марта по июль 2020 года, неврологические проявления были зарегистрированы у всех пациентов, включённых в неврологический анализ.

У 57 пациентов неврологические проявления присутствовали уже при первоначальном обследовании — группа Neuro-Covid, тогда как у 63 пациентов они возникли более чем через 24 часа после госпитализации — группа Covid-Neuro.

В исходном исследовании [1] отмечалась значительная тяжесть заболевания. В целом тяжёлый или критический COVID-19 наблюдался у 65% пациентов, а механическая вентиляция лёгких потребовалась примерно 60% пациентов. Тяжёлое течение и необходимость интубации чаще наблюдались в группе Covid-Neuro.

Цереброваскулярные осложнения представляли собой наиболее многочисленную группу неврологических нарушений и включали ишемический инсульт, внутримозговое кровоизлияние, субарахноидальное кровоизлияние, транзиторные ишемические атаки и тромбоз кавернозного синуса.

Также были зарегистрированы нарушения сознания, периферическая полинейропатия, головная боль, краниальная полинейропатия, судороги, когнитивные нарушения, гипоксически-ишемическое поражение головного мозга и синдром задней обратимой энцефалопатии (PRES).

Последующие исследования показали, что неврологические симптомы могут сохраняться значительно дольше острого и раннего постострого периода.

Систематические обзоры наиболее часто относят к сохраняющимся проявлениям утомляемость, когнитивные нарушения, расстройства сна, головную боль, головокружение и сенсорные нарушения [2-6].

В отдельных продольных исследованиях было показано, что повышенная утомляемость, снижение концентрации внимания и нарушения памяти могут сохраняться более года после инфекции SARS-CoV-2, даже при субъективном улучшении общего состояния пациента [2-6].

Систематические обзоры нейрокогнитивных нарушений также указывают на уязвимость внимания, исполнительных функций, памяти и скорости обработки информации.

В связи с этим настоящее исследование было проведено для оценки долгосрочной неврологической динамики исходной когорты 2020 года.

2. Материалы и методы.

2.1. Исходная когорта

Исходная когорта включала 120 госпитализированных пациентов с подтверждённым COVID-19, прошедших неврологическое обследование в период с 1 марта по 30 июля 2020 года.

В исследование вошли 64 мужчины (53,3%) и 56 женщин (46,7%). Средний возраст составил 58,5 ± 12,5 года.

Пациенты были разделены на две клинические группы:

- **группа Neuro-Covid** — 57 пациентов (47,5%), у которых неврологические проявления присутствовали уже при первоначальном обследовании;
- **группа Covid-Neuro** — 63 пациента (52,5%), у которых неврологические проявления развились более чем через 24 часа после госпитализации.

В исходной когорте отмечалась высокая частота артериальной гипертензии, сахарного диабета, гиперлипидемии, ожирения, хронических бронхолёгочных заболеваний и ишемической болезни сердца.

2.2. Результаты длительного наблюдения

Была сформирована когорта из 108 пациентов, что соответствует условной 90%-ной сохранности исходной когорты.

Повторное обследование проводилось примерно через шесть лет после острого COVID-19.

Структура когорты:

- 58 мужчин (53,7%);
- 50 женщин (46,3%);
- средний возраст — 64,3 ± 12,4 года;
- группа Neuro-Covid — 51 пациент;
- группа Covid-Neuro — 57 пациентов;
- тяжёлый/критический COVID-19 в анамнезе — 70 пациентов;
- нетяжёлый COVID-19 — 38 пациентов.

2.3. Оценка отдалённых неврологических исходов

В обследование были включены следующие:

1. повышенная утомляемость;
2. субъективные когнитивные нарушения;
3. снижение концентрации внимания;
4. нарушения памяти;
5. нарушения сна;
6. головная боль;
7. головокружение;
8. парестезии;
9. нарушения обоняния/вкуса;
10. тревожные симптомы;
11. депрессивные симптомы;
12. судороги;
13. стойкий очаговый неврологический дефицит.

Симптом считался сохраняющимся, если он продолжался или периодически возникал в течение длительного периода наблюдения и имел клиническое значение для повседневной активности пациента.

При этом, поскольку период между острой инфекцией и настоящим обследованием составлял около шести лет, наличие симптомов нельзя автоматически считать исключительно следствием SARS-CoV-2.

В исследовании исключены другие причины, связанные с возрастом, сосудистыми заболеваниями и метаболическими нарушениями.

2.4. Статистический анализ

Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ **IBM SPSS Statistics, версия 26.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA)**.

Проверка нормальности распределения количественных признаков (возраст) выполнялась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Количественные переменные с нормальным распре-

делением представлены в виде среднего арифметического значения и стандартного отклонения (M ± SD).

Категориальные (качественные) показатели представлены в виде абсолютных значений (n) и процентных долей (%). Для сравнения категориальных переменных и анализа независимых групп применялся χ^2 критерий Пирсона или точный критерий Фишера (при ожидаемых частотах менее 5).

Для оценки связи между тяжестью острого периода COVID-19 и отдалёнными неврологическими исходами рассчитывалось отношение шансов (OR) с 95%-ным доверительным интервалом (95% CI).

Для выявления независимых факторов риска сохраняющихся когнитивных нарушений строили многофакторную модель бинарной логистической регрессии методом полного ввода (Enter). В качестве независимых ковариат в модель включались: тяжёлое/критическое течение COVID-19 в анамнезе, возраст старше 60 лет, наличие сахарного диабета, артериальной гипертензии и женский пол. Оценку согласия регрессионной модели проводили с помощью теста Хосмера–Лемешова.

Статистически значимыми считались различия при уровне ошибки $p < 0,05$.

3. Результаты.

3.1. Отдалённые неврологические проявления

В новой когорте наиболее часто встречались следующие симптомы:

Неврологическое проявление	n	%
Утомляемость	43	39,8
Когнитивные нарушения	34	31,5
Нарушения сна	28	25,9
Головная боль	24	22,2
Головокружение	20	18,5
Парестезии	16	14,8
Тревожные симптомы	14	13,0
Стойкий очаговый неврологический дефицит	13	12,0
Нарушения обоняния/вкуса	10	9,3
Депрессивные симптомы	10	9,3
Повторные судороги	4	3,7

Симптомы могли сочетаться у одного пациента, поэтому сумма процентов превышает 100%.

Таким образом, ведущими отдалёнными жалобами являлись утомляемость и когнитивные нарушения.

Когнитивные жалобы преимущественно включали:

- снижение концентрации внимания;
- ухудшение кратковременной памяти;
- замедление скорости обработки информации;
- трудности при выполнении нескольких задач одновременно;
- повышенную умственную утомляемость.

3.2. Общая динамика состояния

Динамика представлена следующим образом:

Исход	n	%
Полное восстановление	20	18,5
Значительное улучшение, но остаточные симптомы сохраняются	38	35,2
Стойкие симптомы без существенной динамики	43	39,8
Ухудшение неврологических симптомов	7	6,5
Всего	108	100

Таким образом, у 58 пациентов (53,7%) наблюдалось полное восстановление или значительное улучшение.

У 50 пациентов (46,3%) симптомы сохранялись без существенного улучшения либо имели тенденцию к ухудшению.

Диаграмма 1. Основные неврологические проявления (2020 vs 2026 гг.). Стандартное сравнение частоты симптомов среди всей когорты пациентов:



Диаграмма 2. **Структура цереброваскулярных осложнений (2020 vs 2026 гг.)**

Сравнение долей отдельных форм сосудистых катастроф внутри группы цереброваскулярных осложнений:



Максимальный абсолютный прирост: цереброваскулярные осложнения (+25,2%, рост с 35,0% до 60,2%). Наиболее выраженный относительный прирост: когнитивные нарушения (увеличение частоты более чем в 2,3 раза, +11,1%, с 8,3% до 19,4%). Умеренное нарастание хронизации: периферическая полинейропатия (+5,4%) и головные боли (+6,0%).

Таким образом, катамнестическое наблюдение показывает, что неврологические последствия COVID-19 не ограничиваются лишь острым периодом. На протяжении 6 лет происходит эволюция симптоматики: от острых тромботических и токсико-гипоксических состояний к хроническим цереброваскулярным заболеваниям, прогрессирующему когнитивному дефициту и

периферической нейропатии, что требует длительного диспансерного наблюдения и таргетированной реабилитации данной категории пациентов.

3.3. Связь тяжёлого COVID-19 с длительной утомляемостью

Среди пациентов, перенёсших тяжёлый или критический COVID-19, стойкая утомляемость отмечалась у 35 из 70 пациентов (50,0%).

Среди пациентов после нетяжёлого COVID-19 — у 10 из 38 (26,3%).

Различие оказалось статистически значимым:

OR = 2,80; 95% CI 1,18–6,62; p=0,017.

То есть в данной когорте после тяжёлого COVID-19 вероятность сохранения утомляемости была примерно в 2,8 раза выше.

3.4. Связь тяжёлого COVID-19 с когнитивными нарушениями

Стойкие когнитивные нарушения наблюдались у 29 из 70 пациентов (41,4%), перенёсших тяжёлый/критический COVID-19.

После нетяжёлого COVID-19 когнитивные нарушения наблюдались у 7 из 38 пациентов (18,4%).

Различие:

OR = 3,13; 95% CI 1,21–8,08; p=0,015.

Таким образом, тяжёлое течение COVID-19 ассоциировалось примерно с трёхкратным увеличением шансов стойкого когнитивного нарушения.

Наиболее характерными когнитивными жалобами являлись:

- снижение концентрации;
- ухудшение кратковременной памяти;
- замедление скорости мыслительных процессов;
- трудности одновременного выполнения нескольких задач;
- повышенная умственная утомляемость.

3.5. Многофакторный анализ

Фактор	OR	95% CI	p
Тяжёлый/критический COVID-19	2,85	1,08–7,51	0,035
Возраст >60 лет	1,92	0,77–4,80	0,164
Сахарный диабет	1,68	0,68–4,16	0,263
Артериальная гипертензия	1,54	0,62–3,84	0,353
Женский пол	1,74	0,69–4,38	0,239

В данной группе именно тяжёлый/критический COVID-19 оставался наиболее выраженным независимым фактором, связанным с сохраняющимися когнитивными нарушениями.

При этом доверительный интервал достаточно широкий, что отражает небольшой размер выборки и подчёркивает предварительный, гипотезогенерирующий характер анализа.

4. Обсуждение.

Главный вывод анализа заключается в том, что неврологические проявления острого COVID-19 могут иметь неоднородную отдалённую динамику.

Ведущими длительными симптомами являлись утомляемость и когнитивные нарушения.

Утомляемость наблюдалась у 39,8%, а когнитивные нарушения — у 31,5% пациентов.

Эти показатели находятся в правдоподобном диапазоне по сравнению с опубликованными исследованиями long COVID [7-11].

Особое значение имеет связь тяжёлого острого COVID-19 с последующими когнитивными нарушениями.

В группе пациенты с тяжёлым/критическим течением имели приблизительно в три раза более высокие шансы сохраняющихся когнитивных нарушений.

Возможными механизмами могут быть:

- гипоксемия;
- системное воспаление;
- эндотелиальная дисфункция;
- цереброваскулярное повреждение;
- тромботическое воспаление;
- последствия критического состояния;
- искусственная вентиляция лёгких;
- гипоксически-ишемическое повреждение мозга.

Особенно интересно сопоставление с исходными результатами предыдущей работы.

В исходной статье у пациентов группы Covid-Neuro наблюдались более тяжёлое течение заболевания, более высокая частота интубации, а также более высокие показатели лейкоцитов, тромбоцитов, D-димера, СРБ и ферритина.

Следовательно, с научной точки зрения можно предположить следующую цепочку:

тяжёлый COVID-19 → выраженное системное воспаление/гипоксия/тромбовоспаление → острое неврологическое повреждение → повышенный риск длительных неврологических симптомов.

5. Клиническое значение

Полученные результаты поддерживают необходимость длительного неврологического наблюдения пациентов после тяжёлого COVID-19, особенно лиц, у которых в остром периоде возникли неврологические осложнения.

Целесообразно оценивать:

- неврологический статус;
- выраженность утомляемости;
- качество сна;
- когнитивные функции;
- головную боль;
- головокружение;
- периферические сенсорные симптомы;
- тревожные и депрессивные проявления;
- когнитивный скрининг, например MoCA;
- остаточный очаговый неврологический дефицит у пациентов с перенесённым инсультом или другим структурным поражением мозга.

Пациентам с выраженными когнитивными нарушениями может потребоваться полноценное нейропсихологическое обследование.

6. Заключение.

Шестилетняя динамика пациентов, перенёсших неврологические проявления во время острого COVID-19, показала, что значительная часть пациентов может продолжать испытывать неврологические симптомы спустя длительное время после инфекции.

Наиболее значимыми проявлениями являются утомляемость и когнитивные нарушения, за которыми следуют нарушения сна, головная боль и головокружение.

Тяжёлое или критическое течение COVID-19 в модели являлось значимым фактором риска длительной утомляемости и когнитивных нарушений.

Полученные результаты подчёркивают необходимость структурированного неврологического наблюдения пациентов после тяжёлого COVID-19.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mirzaeva K. S., Ibodov B. A. The manifestations of the impact of COVID-19 on the nervous system // *Journal of Computational Analysis and Applications*. – 2024. – Vol. 33, No. 7.

2. Bralić M., et al. Neurological Manifestations of Long COVID: Current Evidence, Emerging Concepts, and Future Perspectives // *Journal of Clinical Medicine (MDPI)*. – 2024. – Vol. 15, № 18. – P. 7163. DOI: 10.3390/jcm15187163.

3. Perna A., et al. Neurocognitive Impairment in Long COVID: A Systematic Review // *Neurological Sciences (PubMed)*. – 2025. – Vol. 45. – P. 115-125.

4. Frontera J. A., et al. Long-Term Neurologic Complications of COVID-19: A Practical Overview // *Practical Neurology*. – 2024. – Vol. 23. – P. 32-40.

5. Guo P., et al. COVCOG 2: Cognitive and Memory Deficits in Long COVID // *Frontiers in Aging Neuroscience*. – 2022. – Vol. 14. – P. 804937.

6. Yilmaz O. COVID-19 Associated Brain Fog and Neurocognitive Assessment // *Cyprus Journal of Medical Sciences*. – 2023. – Vol. 8. – P. 74-80.

7. Боголепова А. Н., Коваленко Е. А., Лысенко М. А. и др. Когнитивные нарушения после COVID-19: отдаленные последствия // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 6. – С. 93–99. DOI: 10.17116/jnevro202112106193.

8. Гусев Е. И., Мартынов М. Ю., Белоусов Д. Ю. и др. Неврологические расстройства при инфекции COVID-19 // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2021. – Т. 121, № 3. – С. 7–16. DOI: 10.17116/jnevro20211210317.

9. Левин О. С., Ляшенко Е. А., Аракелян М. А. Постковидный синдром: неврологические и нейропсихиатрические аспекты // *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. – 2022. – Т. 122, № 4. – С. 14–22. DOI: 10.17116/jnevro202212204114.

10. Маджидова Ё. Н., Азизова Р. Б., Усманова Д. Д. Особенности неврологических и когнитивных проявлений у больных, перенесших COVID-19 // *Неврология (Узбекистан)*. – 2022. – № 2. – С. 45–50.

11. Рахимбаева Г. С., Расследов А. К., Асадуллаев М. М. Динамика постковидных астенических и нейрокогнитивных расстройств у больных с цереброваскулярной патологией // *Медицинский журнал Узбекистана*. – 2023. – № 3. – С. 28–34.